



## UNPLANNED EXTUBATION : AN UNWANTED EVENT THAT WE CANNOT DENY

ปัญหาของการถอดท่อช่วยหายใจโดยไม่ตั้งใจ เป็นปัญหาที่สามารถสะท้อนถึงคุณภาพของการรักษาพยาบาลในหอผู้ป่วยวิกฤตได้<sup>1,2</sup> ซึ่งอัตราการถอดท่อช่วยหายใจโดยไม่ตั้งใจนั้น พบได้ร้อยละ 3-16 สำหรับประเทศในเอเชียอาคเนย์นั้นมียุติการณั้ประมาณร้อยละ

8.7-22.5<sup>3,4</sup> การศึกษาดังกล่าวข้างต้นได้รวบรวมถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการถอดท่อ (ตารางที่ 1) แนวทางการแก้ไข (ตารางที่ 2) และแนวโน้มของผู้ป่วยที่อาจต้องใส่ท่อช่วยหายใจอีก (ตารางที่ 3)

### ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงต่อการถอดท่อช่วยหายใจ

จำนวนพยาบาลไม่เพียงพอ<sup>4</sup>  
Anxiety, insufficient sedation<sup>5</sup>  
History of previous unplanned extubation<sup>2</sup>

### ตารางที่ 2 แนวทางการแก้ไข

ปัญหา	แนวทางการแก้ไข
จำนวนพยาบาลไม่เพียงพอ	ปรับจำนวน พยาบาล: ผู้ป่วย ให้เหมาะสม จัดการศึกษาต่อเนื่องเพื่อเพิ่มพูนทักษะ <sup>4</sup>
ผู้ป่วย anxiety	ประเมินโดยใช้ motor activity assessment scales (MAAS) <sup>5</sup> และปรับยาให้เหมาะสม ทำ CQI โดยมุ่งที่ จัดมาตรฐานของการทำงาน, เพิ่มทักษะในด้านการสื่อสารและคัดกรองผู้ป่วย ที่มีปัจจัยเสี่ยงและให้การเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด <sup>1</sup>

### ตาราง 3 แนวโน้มของผู้ป่วยที่อาจต้องใส่ท่อช่วยหายใจ

Higher pre-extubation  $\text{FiO}_2$  ( $\text{FiO}_2 > 50\%$ ) lower  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio  $< 200$  )<sup>3,6,7,8</sup>  
Higher ventilatory requirements<sup>7</sup>  
Higher APACHE II score<sup>3</sup>  
Type of mechanical ventilatory support (full ventilatory support)<sup>9</sup>  
สาเหตุของการใส่ท่อจากโรค pneumonia<sup>10</sup>

การดูแลผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤตในประเทศไทย ก็ดำเนินการตามมาตรฐานสากลและพบผู้ป่วยที่ถอดท่อช่วยหายใจโดยไม่ตั้งใจอยู่บ่อยครั้ง แต่ยังไม่มีการศึกษาและรายงานเป็นที่ชัดเจน เป็นที่น่ายินดีที่ นวัตกรรมเวชภัณฑ์ และคณะ<sup>11</sup> ได้ทำการศึกษาและรายงานอุบัติการณ์ที่เกิดขึ้น พร้อมทั้งได้วิเคราะห์ถึงปัจจัยเสี่ยงและปัจจัยที่ช่วยบ่งชี้ถึงการต้องใส่ท่อช่วยหายใจซ้ำ การศึกษานี้พบว่าอัตราการเกิดภาวะที่ถอดท่อช่วยหายใจโดยไม่ตั้งใจอยู่ที่ร้อยละ 4.9 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่พบได้ตามมาตรฐาน และปัจจัยเสี่ยงหลักที่พบคือ ระดับความรู้สึกรู้ตัวที่เริ่มเอะอะวุ่นวาย (motor activity assessment scales ระดับ 4-6) ร่วมกับได้รับยาสงบประสาทไม่เพียงพอ ข้อมูลดังกล่าวนี้สามารถนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยในประเทศ รวมทั้งช่วยให้การพัฒนาคุณภาพการบริการและมาตรการดูแลผู้ป่วยให้ดีขึ้น<sup>12</sup> นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยที่มี minute ventilation สูง (>10 ลิตร/นาที) จะมีแนวโน้มที่ต้องกลับมาใส่ท่อช่วยหายใจอีก ดังนั้นบทความนี้จึงสามารถนำมาปรับใช้ตามสถานการณ์ในแต่ละที่ได้ แต่สิ่งที่อาจต้องคำนึงร่วมคือ อัตราส่วนของแพทย์และพยาบาลต่อผู้ป่วย รวมทั้งทักษะในการดูแลที่แตกต่างกัน การนำไปประยุกต์ใช้จริงจึงควรเก็บข้อมูลเพื่อเปรียบเทียบว่า ผู้ป่วยในการดูแลของเรานั้นมีอุบัติการณ์เกิดขึ้นในช่วงใดของวัน ซึ่งสามารถสะท้อนปัญหาในด้านบุคลากรได้ จึงจะทำให้การพัฒนาคุณภาพเกิดขึ้นได้จริง

อติสร วงษา พ.บ.

กองอายุรกรรม

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

## เอกสารอ้างอิง

1. Chiang AA, Lee KC, Lee JC, et al. Effectiveness of a continuous quality improvement program aiming to reduce unplanned extubation: a prospective study. *Intensive Care Med* 1996; 22:1269-1271.
2. Maguire G P, De Lorenzo LJ, Moggio RA, et al. Unplanned extubation in the intensive care unit: a quality-of-care concern. *Crit Care Nurs Q* 1994; 17:40-47.
3. Phoa LL, Pek WY, Syap W, et al. Unplanned extubation: a local experience. *Singapore Med J* 2002; 43:504-508.
4. Yeh SH, Lee LN, Ho TH, et al. Implications of nursing care in the occurrence and consequences of unplanned extubation in adult intensive care units. *Int J Nurs Stud* 2004;41:255-262.
5. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, et al. Motor activity assessment scale: A valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:1271-1275.
6. Chevron V, Menard JF, Richard JC, et al. Unplanned extubation: risk factors of development and predictive criteria for reintubation. *Crit Care Med* 1998; 26:1049-1053.
7. Whelan J, Simpson SQ, Levy H, et al. Unplanned extubation. Predictors of successful termination of mechanical ventilatory support. *Chest* 1994; 105:1808-1812.
8. Razeq T, Gracias V, Sullivan D, et al. Assessing the need for reintubation: a prospective evaluation of unplanned endotracheal extubation. *J Trauma* 2000. 48:466-469.
9. Betbese AJ, Perez M, Bak E, et al. A prospective study of unplanned endotracheal extubation in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998;26: 1180-1186.
10. Chen CZ, Chu YC, Lee CH, et al. Factors predicting reintubation after unplanned extubation. *J Formos Med Assoc.* 2002;101: 542-546.
11. Techawattanawanna N, Sittipunt C, Wongtim S, Udompanich V and Kawkitinarong K. Unplanned extubation in medical ICU. *Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care* 2548;26:89-100.



# THERAPEUTIC APPROACH TO SEPTIC SHOCK

ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล พ.บ.

वरการ วิไลชนม์ พ.บ.

สาขาวิชาเวชบำบัดวิกฤต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

Septic shock เป็นภาวะวิกฤตที่มีความสำคัญ มีอุบัติการณ์สูงและมีอัตราการตายสูง แพทย์และทีมจะต้องให้การรักษาโดยเร็วและครบถ้วนในประเด็นต่างๆ ที่สำคัญคือ ให้อาชีพชีวนะและกำจัดแหล่งการติดเชื้อ รักษาประคับประคองให้ผู้ป่วยรอดชีวิต (intensive life support) และใช้ยาหรือสารที่ไปยับยั้ง inflammatory pathway ใน septic shock ผลการรักษาจะดีหรือไม่ ขึ้นอยู่กับว่าทีมมีความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยา พยาธิวิทยาของโรค การดำเนินโรค การรักษา ตลอดจนการประเมินและเฝ้าระวังผลของการรักษาอย่างถูกต้อง บทความนี้จะครอบคลุมประเด็นดังกล่าวโดยเน้นในประเด็น intensive life support และมีวัตถุประสงค์ให้แพทย์ให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างถูกต้อง และมีประสิทธิภาพการรักษาส่งสุด

## ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับ septic shock

### คำจำกัดความ<sup>1</sup>

Septic shock เป็นภาวะช็อกที่เกิดจาก systemic inflammatory response ของร่างกายอันเป็นผลมาจากการติดเชื้อรุนแรงหรือการมี inflammatory foci

จาก Consensus conference ระหว่าง American College of Chest Physician และ Society of Critical Care Medicine ในปี 1992 ได้มีการกำหนดศัพท์หลายคำที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มโรคนี้ ดังนี้

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) เป็นภาวะที่ผู้ป่วยมีการอักเสบแพร่กระจายทั่วๆ ไปในร่างกาย (widespread inflammation) โดยมิสาเหตุจากการติดเชื้อ หรือ inflammatory stimuli อื่นๆ เช่น ตับอ่อนอักเสบ การบาดเจ็บรุนแรง burns ฯลฯ ในการวินิจฉัยภาวะ SIRS ผู้ป่วยจะต้องมีอาการทางคลินิกดังต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ข้อ โดยการวินิจฉัยโดยใช้อาการทางคลินิกนี้ใช้ได้เฉพาะผู้ป่วยผู้ใหญ่เท่านั้น ไม่สามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยเด็ก

1. อุณหภูมิร่างกาย มากกว่า  $38^{\circ}\text{C}$  หรือน้อยกว่า  $36^{\circ}\text{C}$
2. อัตราเต้นของหัวใจ มากกว่า 90 ครั้ง/ นาที
3. อัตราการหายใจมากกว่า 20 ครั้ง/นาที หรือ  $\text{PaCO}_2$  น้อยกว่า 32 มม.ปรอท
4. เม็ดเลือดขาว 12,000 เซลล์/ลบ.มม. หรือน้อยกว่า 4,000 เซลล์/ลบ.มม. หรือมีเม็ดเลือดขาวชนิด band form มากกว่า 10%

Sepsis จึงเป็นส่วนหนึ่งของ ภาวะSIRS คือจำกัดเฉพาะในกลุ่มที่มีการติดเชื้อเป็นสาเหตุ

Severe sepsis เป็น ภาวะ sepsis ที่มี อวัยวะต่างๆทำงานผิดปกติ (organ dysfunction) มีเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆลดลง (hypoperfusion) หรือมีความดันโลหิตต่ำ (hypotension) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แพทย์อาจพบลักษณะทางคลินิกเช่น lactic acidosis ปัสสาวะออกน้อย หรือมีระดับความรู้สึกเปลี่ยนแปลง เป็นต้น

Septic shock เป็นภาวะ sepsis ที่ผู้ป่วยยังคงมีความดันโลหิตต่ำแม้ได้รับการรักษาด้วยสารน้ำจนพอเพียงแล้ว และยังมีหลักฐานที่บ่งชี้ว่ามีเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ลดลง (hypoperfusion) เช่น lactic acidosis บัสสาวะออกน้อย หรือมีระดับความรู้สึเปลี่ยนแปลง ผู้ป่วยที่ได้รับยากระตุ้นหัวใจและยาบีบหลอดเลือดอาจมีความดันเลือดเป็นปกติขณะที่มี hypoperfusion

### พยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยา<sup>2,3</sup>

พยาธิกำเนิดของภาวะ septic shock ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบครบถ้วน แต่หลักฐานในผู้ป่วยและในสัตว์ทดลองพบว่า การติดเชื้อหรือ inflammatory foci ในร่างกายผู้ป่วยจะกระตุ้น immune cells (macrophage, dendritic cells และ neutrophil) ให้มีการตอบสนอง ผ่าน CD<sub>4</sub> cells ทั้งในลักษณะการอักเสบ (inflammation response, Th1) และการต้านการอักเสบ (anti inflammatory response หรือ anergy, Th2) ในส่วนของ inflammatory response จะเกิดขึ้นโดย cytokines ต่าง ๆ ที่สำคัญคือ monocyte, neutrophil และ endothelial cell ให้หลั่ง mediators ต่าง ๆ ที่สำคัญคือ tumor necrotic factor (TNF) interleukin-1 (IL-1) จากข้อมูลในปัจจุบันเชื่อว่า TNF และ IL-1 นี้จะไปกระตุ้นการสร้างและการหลั่ง cytokines ต่าง ๆ เช่น TNF, IL-1, IL-2 ฯลฯ กระตุ้น complement pathways, coagulation system, platelet activating factors ฯลฯ ส่งผลให้มี inflammatory response ทั่วๆ ในร่างกาย

สำหรับ anti-inflammatory response จะส่งผลให้ผู้ป่วยมีภาวะ anergy หรือ immunosuppressive state ไม่สามารถกำจัด infection และมีความเสี่ยงต่อนosocomial infection ซึ่งลักษณะดังกล่าวจะพบได้เมื่อผู้ป่วยมีภาวะ sepsis ไปช่วงหนึ่ง

systemic inflammation และความผิดปกติที่เกิดขึ้นนี้มีผลต่อการทำงานของเซลล์ต่างๆ ทำให้อวัยวะต่างๆ ทำหน้าที่เสียไป ส่วนการเสื่อมหน้าที่ของระบบไหลเวียนเลือดเกิดจากความผิดปกติตั้งแต่ระดับเซลล์ microcirculation เช่น vasodilatation, vasoconstriction และ

vascular leakage และ myocardial depression ส่งผลโดยภาพรวมให้มีความผิดปกติหรือเกิดภาวะ “ช็อค”

### ความผิดปกติของการไหลเวียนเลือดในระดับจุลภาค (microcirculation)<sup>4</sup>

systemic inflammation จะทำให้การไหลเวียนเลือดในระดับเนื้อเยื่อจะผิดปกติ เกิด vasodilatation และ vasoconstriction<sup>5</sup> ใน microvascular bed ภาวะ disseminated intravascular coagulation<sup>6</sup> ซึ่งเกิดจากการกระตุ้น coagulation cascade อาจทำให้เกิด microthrombosis ทำให้การไหลเวียนเลือดในระดับเนื้อเยื่อลดลง ส่วนพยาธิสภาพของ endothelium นั้นพบว่า microvascular permeability เพิ่มขึ้นส่งผลให้มีการเสียสารน้ำในหลอดเลือดและการบวมตามอวัยวะต่างๆ<sup>7-10</sup> เช่น ปอด ไต ผิวหนังและกล้ามเนื้อ หัวใจ และสมอง นอกจากนี้ยังพบหลักฐานของ arteriolar vasoconstriction และ vasodilatation ในกล้ามเนื้อลายและในอวัยวะอื่นๆ อีกด้วย

ในแง่ของ red blood cells มีการศึกษาทั้งในคนและสัตว์ทดลอง<sup>11</sup> ที่แสดงว่า red cell deformability จะลดลงจากภาวะ acidosis, mediators ต่างๆ และจาก white cell ส่งผลให้เม็ดเลือดแดงไหลผ่านหลอดเลือดฝอยลำบากขึ้น อาจอุดตันในหลอดเลือดฝอย หรือเกิด arteriovenous shunting ผลที่ตามมาคือ เนื้อเยื่อจะได้ออกซิเจนและสารอาหารลดลงหรืออาจเกิด hemolysis ส่วน white blood cell จะไหลเวียนใน microcirculation ของสัตว์ทดลองที่ได้รับ endotoxin จะไม่สะดวก เพราะ cell จะเกาะติดกับ endothelium และมีการหลั่ง enzyme ผลตามมาคือ การอุดตันของหลอดเลือดและ permeability เพิ่มขึ้น

### Cytopathic hypoxia<sup>12</sup>

การที่เซลล์ต่างๆ มีการทำงานลดลงหรือหยุดทำงานในภาวะ septic shock มีได้เกิดจากการมี tissue perfusion ลดลงแต่อย่างเดียว เพราะจากการตรวจศพผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก septic shock จะไม่พบเซลล์ตายในอวัยวะที่เสื่อมสภาพหรือหยุดทำงาน เช่น ในไตของผู้ป่วย

ที่มีไตวายจาก sepsis บางรายก็ไม่พบลักษณะ cell necrosis ชัดเจน เชื่อว่า organ failure ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อธิบายได้โดยกลไก cellular hibernation หรือ cellular stunning หรือเรียกว่า “cytopathic hypoxia” ในภาวะนี้เซลล์ต่างๆไม่สามารถมี aerobic respiration ได้ เนื่องจากการทำงานของ mitochondria เสียไปจากสาเหตุหลายอย่าง ที่สำคัญคือ มี cellular store ของ NAD/NADH+ ลดลงจากการกระตุ้น enzyme poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1) ในภาวะ sepsis

### ความผิดปกติของระบบไหลเวียนเลือดโดยรวม<sup>2,3</sup>

septic shock เป็นภาวะช็อกที่อยู่ในกลุ่ม distributive shock กล่าวคือ ช็อกที่มีการลดลงของ systemic vascular resistance และ maldistribution ของ blood flow อันเกิดจาก generalized vasodilatation และ vascular leakage ฉะนั้นในระยะเริ่มต้น ผู้ป่วยจะมีภาวะ hypovolemia แต่หลังจากได้รับสารน้ำจนพอเพียงแล้ว จะพบ hemodynamic profile ที่ประกอบด้วย systemic vascular resistance (SVR) ที่ต่ำร่วมกับ cardiac output ที่ปรกติหรือสูงขึ้น systemic vascular resistance ที่ต่ำลง

ค่า cardiac output ที่เพิ่มขึ้นนี้ไม่ได้สูงมากพอที่จะเป็นประโยชน์ในภาวะช็อก เนื่องจาก systemic inflammation มีผลโดยตรงต่อกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้การบีบตัว (ejection fraction) ของ ventricle ทั้ง 2 ข้างลดลง left ventricle จะขยายตัว (dilate) และ compliance จะลดลง

### อาการทางคลินิก<sup>1,2</sup>

ประกอบด้วย ไข้, หนาวสั่น, ชีพจรเร็ว, หายใจเร็ว ความดันเลือดต่ำลง ระดับความรู้สึกลดลง ร่วมกับอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อในแต่ละอวัยวะ อาการทางระบบหัวใจและไหลเวียนเลือด ในระยะแรกจะเป็นลักษณะ warm shock ตามพยาธิสรีรวิทยาที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการของ cold shock ตั้งแต่เริ่มต้น อาการต่างๆ จะดีขึ้นใน 24-96 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา ในผู้ป่วยที่มีอาการหนักอาจพบภาวะช็อกรุนแรงร่วมกับอาการของ progressive organ dysfunction อาจมีในระยะเริ่มแรกได้ และจะนำไปสู่ multiple organ failure

ในผู้ป่วยบางกลุ่มประจำตัวอยู่เดิม เช่น ต้มสุราเรื้อรัง, เบาหวาน คนชรา เด็กแรกเกิด, โรคตับแข็ง ไตวายเรื้อรัง, lymphoma, leukemia, neutropenic และ malnutrition และผู้ป่วยที่ได้รับ corticosteroid มาเป็นเวลานาน อาจไม่มีไข้ และอาการของการติดเชื้อชัดเจน บางรายอาจมีอาการเล็กน้อย เช่น มี hyperventilation, ชีวมล, ทานอาหารได้น้อย คลื่นไส้อาเจียนหรืออุทกมิกายเปลี่ยนไป (บางรายอาจมี hypothermia) แพทย์ผู้รักษาจะต้องนึกถึงภาวะนี้ในผู้ป่วยที่มีโรคและความเสี่ยงดังกล่าว

ฉะนั้นการประเมินผู้ป่วยอย่างละเอียดและระมัดระวังจะช่วยให้แพทย์วินิจฉัยภาวะ septic shock รวมทั้งวินิจฉัยการติดเชื้อหรือภาวะที่เป็นต้นเหตุได้ การตรวจพบลักษณะจำเพาะต่าง ๆ จะช่วยในการวินิจฉัย เช่น stellate hemorrhagic skin lesion ร่วมกับ meningeal sign ใน meningococemia หรือ eschar ใน scrub typhus เป็นต้น

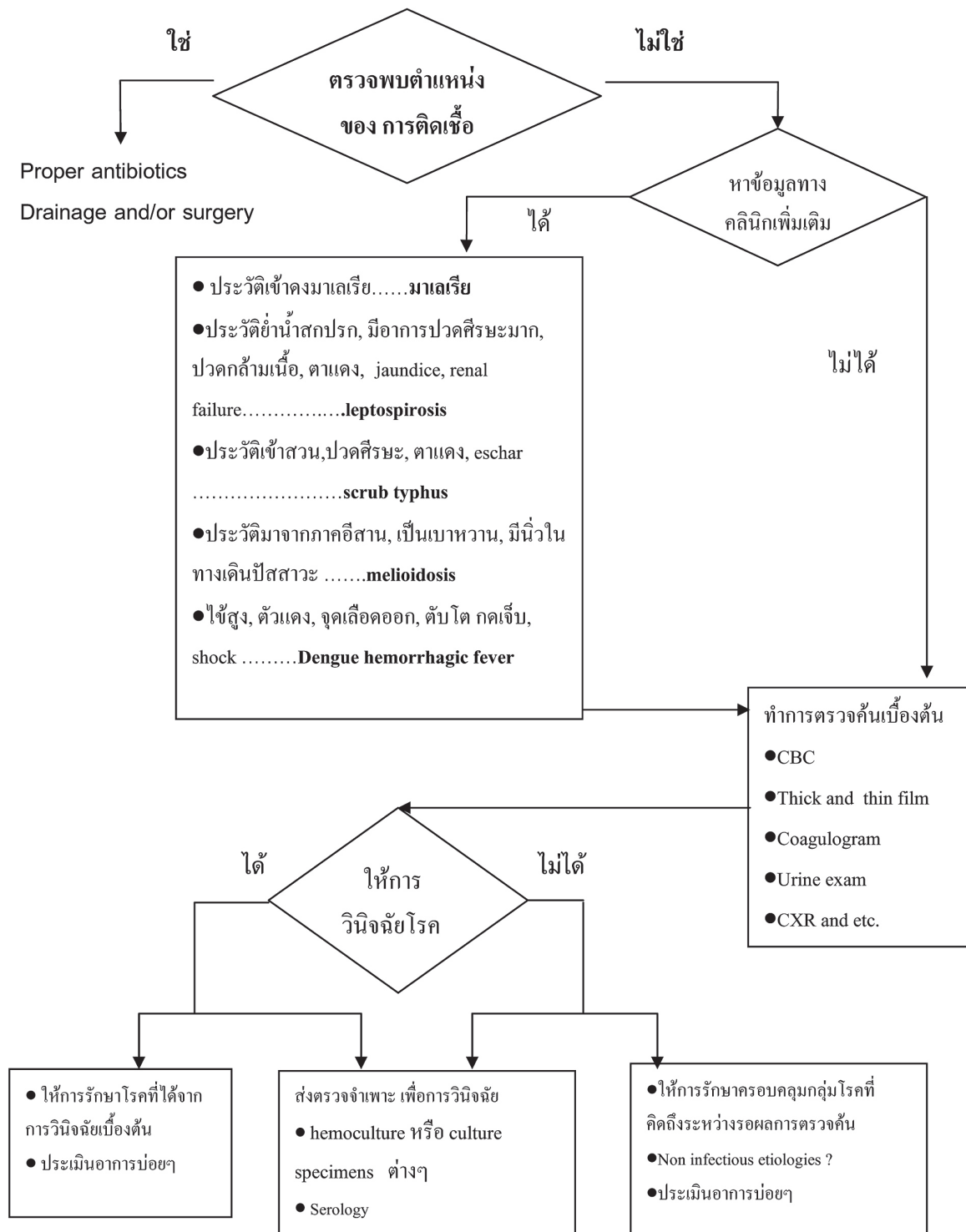
### การวินิจฉัย

จากอาการทางคลินิกและคำจำกัดความข้างต้น การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะ septic shock อาศัยอาการและอาการแสดงของภาวะ shock และหลักฐานของ SIRS ร่วมกับหลักฐานของการติดเชื้อในร่างกาย ปัญหาที่แพทย์พบอยู่เสมอคือการหาหลักฐานยืนยันว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้ออยู่จริง หาดำแหน่งที่มีการติดเชื้อ และแปลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ

โดยทั่วไป ผู้ป่วยที่มีอาการเข้ากันได้กับภาวะดังกล่าว แพทย์ควรเก็บตัวอย่างของเลือด หนอง หรือสารคัดหลั่งจากอวัยวะที่ติดเชื้อ ในการทำการเพาะเชื้อจากเลือด แพทย์ควรเก็บตัวอย่าง 2-3 ครั้งในที่ต่างๆ กัน แต่ถ้าผู้ป่วยมีอาการรุนแรงอาจเจาะเลือดจากหลาย ๆ ที่ในเวลาเดียวกัน

แนวทางการปฏิบัติรักษาได้แสดงในแผนภาพที่ 1 จากข้อมูลของหอผู้ป่วย ไอ ซี ยู ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีอาการ sepsis syndrome หรือ septic shock หรือมี multiple organ dysfunction syndrome (MODS) จากการติดเชื้อในอวัยวะต่างๆ ที่แพทย์สามารถตรวจพบได้

## Fever with life threatening organ failure in immunocompetent patients



แผนภาพที่ 1 แนวทางการปฏิบัติรักษาผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับ life threatening organ failure



เช่น urinary tract infection, biliary tract infection ฯลฯ สำหรับผู้ป่วยที่แพทย์ตรวจไม่พบตำแหน่งที่มีการติดเชื้อและมีอาการรุนแรงแพทย์ควรหาข้อมูลทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อช่วยจำกัดวงของการวินิจฉัยโรคให้แคบลง ตัวอย่างของโรคในกลุ่มนี้ได้แก่ systemic infection ต่างๆ เช่น Salmonellosis หรือ disseminated infection อื่นๆ กลุ่มโรคเขตร้อนหลายโรคจะอยู่ในกลุ่มนี้ ฉะนั้น ผู้ป่วยที่มีประวัติเข้าป่าหรือมาจากบริเวณที่มีการติดเชื้อมาเลเรีย ประวัติเข้าสวน หรือประวัติไปย่ำหรือลุยน้ำท่วม ก็อาจช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรค malaria, scrub typhus หรือ leptospirosis ตามลำดับ ประวัติโรคเบาหวาน หรือประวัติการมีนิ่วในทางเดินปัสสาวะ จะช่วยสนับสนุนการติดเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ส่วนประวัติโรคนี้ผู้ป่วยเป็นอยู่เดิมรวมทั้งการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับจะบอกภาวะทางภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยได้ เช่น ประวัติโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง ประวัติได้รับ steroid หรือเคมีบำบัด เป็นต้น

การตรวจร่างกายก็มีความสำคัญ เพราะในบางกรณีผู้ป่วยอาจมีอาการแสดงที่เป็นลักษณะจำเพาะของโรค เช่น eschar ใน scrub typhus ต่อม้ำเหลืองโตอาจพบได้ในวัณโรค, melioidosis หรือ scrub typhus อาการ meningeal irritation หรือการตรวจพบลักษณะของน้ำไขสันหลังที่เข้ากันได้กับ aseptic meningitis อาจพบได้ใน scrub typhus หรือ leptospirosis การตรวจพบตับโตพบได้ในหลายโรค เช่น Dengue hemorrhagic fever, scrub typhus, leptospirosis ถ้าพบร่วมกับจุดเลือดออกจะเพิ่มน้ำหนักของ Dengue hemorrhagic fever ให้มากขึ้น ผู้ที่มีข้อมูลทางคลินิกเข้ากันได้กับโรคต่างๆ อาจทำให้แพทย์ให้การวินิจฉัยเบื้องต้นได้ง่ายขึ้น และให้การรักษาเบื้องต้นได้ทันทั่วถึง

ในขณะเดียวกัน แพทย์ควรทำการตรวจค้นเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอน (specific diagnosis) อีกด้วย ในผู้ที่ไม่มีข้อมูลทางคลินิกที่จำเพาะต่อโรคใด แพทย์ควรทำการตรวจค้นในโรคที่สงสัย ซึ่งการตรวจเหล่านี้จะใช้เวลานานกว่าจะได้ผล แพทย์จะต้องให้การรักษาเบื้องต้นที่ครอบคลุมกลุ่มโรคที่อาจเป็นไปได้ เช่น เมื่อสงสัย

ว่าผู้ป่วยอาจเป็น septic shock จาก *Burkholderia pseudomallei* หรืออาจเป็น severe leptospirosis แพทย์ควรให้ยาที่ครอบคลุมการติดเชื้อทั้งสองอย่าง เป็นต้น

นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูลสนับสนุนโรคติดเชื้อใดๆ แพทย์ควรมองให้กว้างว่าผู้ป่วยมีไข้และอาการที่รุนแรงจากการติดเชื้อจริงหรือไม่ เพราะในบางกรณีการได้รับสารพิษ การมี metabolic illness บางอย่าง เช่น thyroid storm ภาวะ pancreatitis รวมทั้งมะเร็งบางชนิด อาจทำให้ผู้ป่วยมีไข้และ multiple organ dysfunction ได้เช่นกัน

ในการค้นหาข้อมูลทางคลินิกนั้น แพทย์จะต้องถามประวัติ และตรวจร่างกายอย่างถี่ถ้วน เช่น แพทย์จะไม่สามารถตรวจพบ eschar ได้เลยถ้าไม่ได้สงสัย และทำการตรวจบริเวณขาหนีบ perineal area และ gluteal cleft เป็นต้น ส่วนการส่งเลือดหรือตัวอย่างอื่นๆ เพื่อทำการตรวจนั้น แพทย์จะต้องรู้จักวิธีตรวจที่ใช้ ความไวและความจำเพาะต่อวิธีนั้น ๆ ตัวอย่างเช่น การตรวจ Weil-Felix test สำหรับ scrub typhus นั้น เป็นที่ทราบกันโดยทั่วไปว่า มีความไวและความจำเพาะต่ำ ซึ่งในปัจจุบัน การตรวจโดยใช้วิธี indirect immunofluorescent antibody จะมีประสิทธิภาพเหนือกว่า นอกจากนี้แพทย์ควรตระหนักถึงค่าใช้จ่าย จำนวนครั้งที่ส่งตรวจ และระยะเวลาที่รอผลการตรวจอีกด้วย

## การรักษา

หลักการรักษาประกอบด้วย ส่วนสำคัญ 3 อย่าง คือ 1) การกำจัดเชื้อและแหล่งติดเชื้อ 2) ให้ intensive life support และ 3) พยายาม neutralize toxin และปรับ host inflammatory response

### การให้ยาปฏิชีวนะและการกำจัดแหล่งติดเชื้อ

แพทย์ควรให้ยาปฏิชีวนะทันที หลังจากได้เก็บตัวอย่างเลือด body fluid หรือ exudate ที่สงสัยว่าเป็นแหล่งติดเชื้อในผู้ป่วย septic shock การเก็บตัวอย่าง hemoculture ควรเจาะเลือดอย่างน้อยจาก 2 แหล่ง

การให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมอย่างรวดเร็วในระยะ

แรกของ septic shock จะทำให้อัตราการอดเพิ่มขึ้น การทราบข้อมูลของผู้ป่วยอย่างละเอียดรวมทั้งแหล่งติดเชื้อ และการตรวจย้อมตัวอย่างต่าง ๆ จากผู้ป่วย (เช่น gram's stain, AFB ฯลฯ) จะทำให้การตัดสินใจให้ยาง่ายขึ้น ยาที่ให้ในช่วงแรกจะต้องครอบคลุมเชื้อที่เป็นไปได้ในขณะนั้นๆ และเมื่อผลการเพาะเชื้อต่างๆ กลับมาแล้ว ควรปรับยาให้เป็นชนิดที่จำเพาะต่อเชื้อนั้น ในผู้ป่วยที่แพทย์ไม่สามารถบอกแหล่งการติดเชื้อและชนิดของเชื้อได้ เช่น ในผู้ป่วยที่มีภาวะ febrile neutropenia แพทย์ควรให้ยาที่ครอบคลุมเชื้อทุกชนิดก่อน รายละเอียดของการใช้ยาปฏิชีวนะจะไม่กล่าวในบทความนี้

### Intensive life support

จุดประสงค์ เพื่อประคับประคองให้ผู้ป่วยรอดชีวิต โดยให้อวัยวะต่าง ๆ เสื่อมสภาพน้อยที่สุด ในช่วงแรก ๆ พร้อมไปกับการรักษาจำเพาะ คือ ยาปฏิชีวนะ และกำจัดแหล่งติดเชื้อ เนื่องจาก inflammatory response ที่รุนแรงของร่างกายทำให้อวัยวะต่างๆ ทำหน้าที่ผิดปกติไปดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจนพ้นจากภาวะช็อกอย่างรวดเร็วที่ห้องฉุกเฉินโดยการให้สารน้ำ ยากระตุ้นหัวใจและยาบีบหลอดเลือด ตลอดจนการให้เลือดเมื่อมีข้อบ่งชี้ เพื่อให้ tissue perfusion กลับเป็นปกติโดยเร็วจะมีอัตราการรอดสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาตามปกติที่หอผู้ป่วยหนัก<sup>13</sup>

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเบื้องต้นจนสามารถเคลื่อนย้ายได้แล้ว ควรได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยหนัก มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยหนักที่มีบุคลากรประจำตลอดเวลาและเครื่องมือเฝ้าระวังต่างๆ จะมีอัตราการรอดมากกว่าผู้ป่วยในหอผู้ป่วยสามัญ

### Hemodynamic management and monitoring<sup>14</sup>

ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลรักษาในหอผู้ป่วยหนัก ซึ่งมีการเฝ้าระวังอาการทางคลินิก vital signs มีการตรวจ continuous EKG เนื่องจากผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อ

หัวใจเต้นผิดจังหวะจากโรคหรือยากระตุ้นหัวใจที่ให้ และควรประเมิน intake output ในแต่ละชั่วโมง และการประเมิน intravascular volume ด้วย CVP เป็นอย่างน้อย ส่วนการเฝ้าระวังด้วย pulmonary artery catheter และ intraarterial catheter ในสถานที่ที่ได้จะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดต่ำหรือกำลังเปลี่ยนแปลง ถึงแม้ว่าข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่าการเฝ้าระวังดังกล่าวจะทำให้อัตราการรอดผู้ป่วยสูงขึ้น<sup>16</sup> แต่แพทย์จะปรับการให้สารน้ำ ตัดสินการให้ยากระตุ้นหัวใจและบีบหลอดเลือดได้ง่ายขึ้นโดยอาศัยค่า pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), cardiac output และ continuous BP ตลอดจนสามารถคำนวณ systemic vascular resistance (SVR) และดูเลือดใน pulmonary artery ไปตรวจ mixed venous blood gas ได้

ในการใช้ค่า CVP ในการประเมิน intravascular volume แพทย์ผู้รักษาจะต้องระมัดระวังปัจจัยที่ทำให้ CVP สูงเกินปกติ เช่น ผู้ป่วยที่มีความดันในช่องปอดหรือช่องท้องสูง แต่ในที่ไม่สามารถใส่สายสวน pulmonary ได้ การใส่สาย CVP อาจช่วยในการทำ fluid challenge ถ้าอย่างระมัดระวัง

### จุดหมายในการรักษา (Goal of therapy)<sup>14</sup>

ที่สำคัญคือการจัดการให้ tissue perfusion หรือ tissue oxygenation กลับมาเป็นปกติ ทันทีที่วินิจฉัยภาวะช็อกได้ โดยการให้สารน้ำและการใช้ยากระตุ้นหัวใจและยาบีบหลอดเลือดเมื่อมีข้อบ่งชี้ การประเมินว่า tissue perfusion กลับมาเป็นปกติแล้ว โดยใช้ vital sign, organ blood flow และการติดตาม tissue oxygenation ดังนี้

- Mean arterial pressure มากกว่า 65 มม.ปรอท
- CVP 8-12 ซม.น้ำ (12-15 ซม.น้ำ ในผู้ป่วยที่มีความดันในช่องปอดสูง)
- จำนวนปัสสาวะมากกว่า 0.5 มล./กก./ชั่วโมง
- Central venous (superior vena cava) or mixed venous oxygen saturation 70% (ถ้าทำการตรวจได้)



### การให้สารน้ำ (fluid therapy)

การให้สารน้ำและยากระตุ้นหัวใจบีบหลอดเลือดมีความสำคัญเท่าเทียมกับการให้ antibiotics ในภาวะ septic shock แพทย์ควรเริ่มให้สารน้ำเป็นอันดับแรกโดยเร็ว เนื่องจากผู้ป่วยมีการขาดสารน้ำอย่างมากจากพยาธิสรีรวิทยาดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น ชนิดของสารน้ำไม่ว่าจะเป็น crystalloid หรือ colloid จะไม่มีผลต่ออัตราการรอดอย่างชัดเจนในผู้ป่วยทั่วไป ข้อดีของสาร colloid คือจะคงอยู่ในหลอดเลือดได้นานกว่า และทำให้แรงดันเลือดกลับมาเป็นปกติได้เร็วกว่าแต่ข้อเสียคือราคาแพงและ synthetic colloid บางชนิดอาจทำให้เกิดการแพ้รุนแรงหรือรบกวนการแข็งตัวของเลือด ส่วน human albumin นั้น ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาหนึ่งที่แสดงว่าผลการรักษาอาจจะดีกว่าการให้ crystalloid<sup>15</sup> แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนข้อเสียคืออาจมีเชื้อโรคที่ติดต่อหรือเกิดการแพ้อย่างรุนแรงได้

อัตราการให้สารน้ำมีความสำคัญมาก ควรเริ่มให้สารน้ำในอัตราเร็ว เช่น 500-1,000 มล. ของ crystalloid ครึ่งชั่วโมงหรือให้สาร colloid 300-500 มล. ใน 15 นาทีถึง 1 ชั่วโมง แล้วแต่สภาพของผู้ป่วยและโรคทางระบบหัวใจหรือไหลเวียนเลือดที่มีอยู่เดิมและให้ซ้ำโดยการประเมินความดันโลหิต และค่า CVP (fluid challenge) ร่วมกับการประเมินจำนวนปัสสาวะต่อชั่วโมงเพื่อดูว่า organ perfusion กลับมาเป็นปกติแล้วหรือไม่

ในกรณีที่ให้การรักษาในช่วงต้นจนความดันโลหิตและ tissue perfusion กลับมาเป็นปกติแล้ว ผู้รักษาจะต้องคำนึงถึง continuing leakage ซึ่งยังคงมีอยู่ในช่วง 24 ชั่วโมง (หรือนานกว่าในกรณีที่แหล่งการติดเชื้อหรือตัวเชื้อไม่ได้รับยาปฏิชีวนะไม่ถูกกำจัดที่เหมาะสม) การให้ maintenance fluid ที่เหมาะสมจึงมีความสำคัญและต้อง

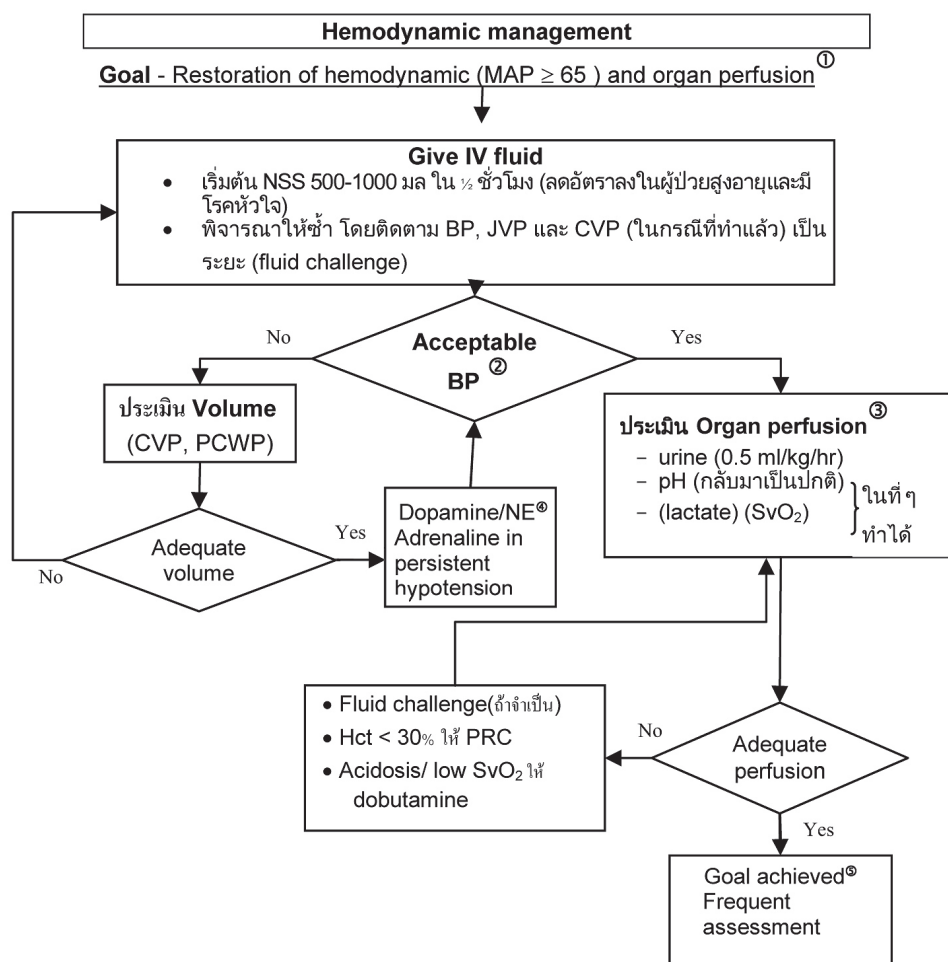
คอยเฝ้าประเมินบ่อยๆ ในช่วงนี้ มิฉะนั้นผู้ป่วยอาจมี prolonged tissue hypoxia เกิด multiorgan dysfunction ได้

### การใช้ inotropic drugs และ vasopressors<sup>14</sup>

ในกรณีที่ตรวจพบว่าปริมาณสารน้ำในหลอดเลือดของผู้ป่วยเพียงพอแล้ว แต่ผู้ป่วยยังอยู่ในภาวะช็อค แพทย์ควรเริ่มให้ยากระตุ้นหัวใจโดยตัดสินใจตาม hemodynamic profile และฤทธิ์ของยา โดยทั่วไปมีผู้แนะนำให้ใช้ dopamine หรือ norepinephrine เป็นยาเริ่มต้น โดย dopamine ขนาดต่ำ ๆ (1-5 มค.ก./กก./นาที) จะออกฤทธิ์เป็น inotropic เพิ่มความดันเลือดขนาดของ dopamine อาจปรับขึ้นไปได้ถึง 20 มค.ก./กก./นาทีซึ่งในขนาดที่สูงนี้ยาจะมีฤทธิ์หดหลอดเลือด dopamine ทำให้หัวใจเต้นเร็วและอาจทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะได้ ส่วน norepinephrine ออกฤทธิ์บีบหลอดเลือด ทำให้อัตราเต้นของหัวใจและ stroke volume เพิ่มขึ้นไม่มาก

ในผู้ป่วยที่มี cardiac dysfunction อย่างมาก มี cardiac output ต่ำและ SVR สูง แพทย์ควรให้ยากระตุ้น  $\beta$  adrenergic receptor ร่วมกับ vasoconstrictor ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อนorepinephrine และ dopamine ควรเปลี่ยนมาใช้ dobutamine ร่วมกับ norepinephrine หรือ dopamine เพียงอย่างเดียวหรือใช้ adrenaline การใช้ยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดเพียงอย่างเดียวอาจก่อให้เกิดผลเสียอย่างมากในกรณีนี้

ในกรณีที่ผู้ป่วยยังคงมีความดันโลหิตต่ำ ถึงแม้ว่าจะใช้ยาในขนาดสูงสุดแล้วอาจเปลี่ยนเป็น epinephrine เพราะอาจทำให้ความดันเลือดเพิ่มได้จริง แต่จะทำให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะภายในลดลง<sup>17</sup>



**แผนภาพที่ 2** แนวทางการรักษาภาวะ Septic shock

① เป้าหมายของการรักษา (Goal) ดังที่แสดงข้างต้น

Acceptable BP ความดันโลหิตที่น่าจะเพียงพอสำหรับ tissue perfusion คือ MAP  $\geq$  65 mmHg ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ

② ความดันโลหิตสูง หรือ MAP เดิม - 40 mmHg ในผู้ป่วยที่เคยมีภาวะความดันโลหิตสูงมาก่อน

③ Organ perfusion ประเมินได้โดย urine output 0.5 ml/kg/hr, Arterial Blood pH กลับสู่ปกติ, Blood lactate ลดลงหรือ mixed venous saturation  $\geq$  70%

④ การให้ยากระตุ้นหัวใจ ยาบีบหลอดเลือด ดังที่แสดงข้างต้น

⑤ เมื่อรักษาผู้ป่วยจนถึง goal แล้ว

สิ่งที่แพทย์ควรระวังคือ persistent leakage ของ intravascular fluid ซึ่งจะพบได้ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก จึงจำเป็นต้องมีการให้ maintenance fluid ในอัตราที่เหมาะสม เพื่อทำให้ปริมาณ intravascular volume เพียงพอ (อาจใช้ JVP, CVP หรือ PCWP เป็นแนวทางได้) ในผู้ป่วยที่มีภาวะ persistent hypotension ถึงแม้ได้รับการรักษาเต็มที่แล้ว อาจต้องคิดถึงภาวะอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น adrenal insufficiency, anaphylactic shock และอื่นๆ

การใช้ moderate dose steroid ควรใช้ในรายที่สงสัยว่ามีภาวะ relative adrenal insufficiency และควรทำ ACTH stimulation test ร่วมด้วยเสมอในที่ๆ สามารถทำได้

ในระยะ 10 ปีที่แล้วมีผู้กล่าวถึงการเพิ่ม oxygen delivery ในระดับที่สูงเกินปกติ (supranormal level) โดยการใช้สารน้ำหรือ dopamine เนื่องจากมีความเชื่อว่า oxygen consumption ที่ลดลงในภาวะ sepsis สามารถจะเพิ่มได้เมื่อเพิ่ม oxygen delivery แต่การศึกษาในระยะหลังพบว่าอัตราการตายไม่เปลี่ยนแปลง<sup>18</sup> ฉะนั้นการให้ supranormal oxygen delivery จะไม่มีข้อบ่งชี้ในขณะนี้

การประเมินผลการรักษา ควรใช้อาการทางคลินิก เช่น vital signs, และติดตาม signs ของ hypoperfusion เช่น urine output (ซึ่งควรจะมากกว่า 0.5 มก./กก./ชม.), consciousness level ฯลฯ หรืออาจติดตามค่า pH จาก blood gas หรือค่า lactate ในสถานที่ทำได้

โดยภาพรวมของการให้ hemodynamic support แพทย์ผู้รักษาต้อง optimize tissue oxygenation โดยปรับ preload ให้พอเหมาะและใช้ inotropes ในขนาดพอดีที่ไม่รบกวนปริมาณเลือดที่จะไปเลี้ยง splanchnic organ

แนวทางการให้ hemodynamic support ได้สรุปไว้ในแผนภาพที่ 2

### Pulmonary support

ผู้ป่วยเกือบทุกรายจะมี acute lung injury หรือ ARDS จากกลไกของ septic shock และในบางรายอาจมีการติดเชื้อที่ปอดตั้งแต่เริ่มต้น การแลกเปลี่ยนก๊าซที่ปอดจะเสียไปจาก shunting perfusion compliance ของเนื้อปอดก็จะเสียไปจากพยาธิสภาพที่เกิดขึ้น airway resistance ก็จะเพิ่มขึ้น ทำให้ผู้ป่วยต้องออกแรงหายใจเพิ่มขึ้น ทั้งหมดนี้ร่วมกับภาวะ hypercatabolic state อาจทำให้ผู้ป่วยมีภาวะหายใจวายได้ง่ายขึ้น แพทย์ควรให้ออกซิเจนในรายที่หายใจได้เอง ในผู้ป่วยที่มีอาการของ respiratory failure ควรได้รับการช่วยหายใจเพื่อลด respiratory load และทำให้ oxygenation ดีขึ้น

วิธีการช่วยหายใจในผู้ป่วยที่มี acute lung injury หรือ ARDS จากภาวะ septic shock ก็เป็นเช่นเดียวกับ ARDS<sup>14</sup> จากสาเหตุอื่นๆ กล่าวคือ ใช้ปริมาตรลมหายใจต่ำ (6-8 มล./กก.) ใช้ PEEP ในผู้ป่วยทุกรายเพื่อเพิ่ม lung compliance เพิ่ม oxygenation และลด end tidal

collapse โดยเริ่มจาก 5-8 ซม.น้ำ ปรับตามค่า  $\text{PaO}_2$ , compliance โดยจุดหมายการรักษาที่ต้องการ  $\text{PaO}_2$  ที่พอเหมาะ ( $\text{PaO}_2 > 60$  มม.ปรอท) หรือ oxygen saturation  $\geq 90\%$  โดยใช้ความเข้มข้นของออกซิเจน ( $\text{FiO}_2$ )  $< 0.6$  และระวังมิให้ plateau airway pressure เกิน 35 ซม. น้ำ การใช้ PEEP ในขนาดสูงในผู้ป่วยที่มี septic shock induced ARDS ควรระมัดระวัง เพราะ PEEP อาจลด cardiac output ส่งผลให้ oxygen delivery ลดลง หรือเกิด pressure complication ขึ้นได้

การช่วยหายใจโดย noninvasive ventilator ถึงแม้จะมีข้อบ่งชี้ในหลายภาวะ แต่ไม่แนะนำให้ใช้ในกรณีนี้

### Renal support

การที่มีเลือดที่ไปเลี้ยงไตลดลงใน septic shock เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้หน้าที่ของไตเสื่อมลง แต่ผลโดยตรงของ sepsis คือ systemic arterial vasodilatation ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ arginine vasopressin ซึ่งส่งผลให้ rennin angiotensin-aldosterone system ถูกกระตุ้น เกิด renal vasoconstriction ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง มี salt และ water retention เพิ่มขึ้น<sup>19</sup>

ในการรักษาแพทย์ควรแก้ไขภาวะช็อกโดยเร็ว โดยการให้สารน้ำ การดูแลระดับน้ำตาลไม่ให้สูงเกินและติดตามข้อบ่งชี้ของ renal replacement therapy และรีบทำเมื่อมีข้อบ่งชี้จะทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตได้มากขึ้น<sup>19</sup> การใช้ dopamine ในขนาดต่ำ (renal dose, 2-4 มก./กก./นาท) เพื่อหวังว่าจะเพิ่มเลือดไปเลี้ยงไตและลด renal complication นั้นในปัจจุบันเชื่อว่าจะไม่ได้ผลและไม่มีการศึกษาที่เป็นมาตรฐานใดๆ ที่สนับสนุนการใช้วิธีดังกล่าว

### การควบคุมระดับน้ำตาล

ในปัจจุบันมีการศึกษาที่แสดงว่าการควบคุมระดับน้ำตาลผู้ป่วยหลังผ่าตัดให้อยู่ในระดับ 80-110 มล/ดล ด้วย insulin infusion จะลดอัตราการตายได้<sup>20</sup> แต่ผู้ป่วยต้องได้รับการประเมินระดับน้ำตาลอย่างสม่ำเสมอและใกล้ชิด เพราะอาจมีระดับน้ำตาลต่ำจนเกิดอันตรายได้ การศึกษาข้อมูลต่อมาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับน้ำตาลต่ำกว่า 150 มก/ดล ยังคงมีอัตราการตายต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำตาลสูง ฉะนั้นเมื่ออาศัยผลการศึกษาดังกล่าว แพทย์ควรควบคุมระดับน้ำตาลให้ต่ำกว่า 150 มก./ดล. เป็นอย่างน้อย เพื่อ

ลดอัตราการตายและหลีกเลี่ยงข้อแทรกซ้อนจากการให้ insulin มากเกิน

### การใช้ corticosteroid

ในช่วง 20-30 ปีที่ผ่านมานี้มีข้อถกเถียงกันมากเกี่ยวกับการให้ steroid ในผู้ป่วย septic shock ในแง่ของ anti-inflammatory agent โดยมีการศึกษาที่สนับสนุนและคัดค้าน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ steroid ในขนาดสูงๆ<sup>21</sup> แต่จากการศึกษาหน้าที่ของต่อมหมวกไตของผู้ป่วยในภาวะนี้พบว่า บางรายมีการตอบสนองต่อภาวะ stress ลดลงคือมีระดับ cortisol หลังการกระตุ้นน้อยกว่าที่ควร จึงมีการศึกษาการใช้ corticosteroid ในขนาดน้อย ๆ เพื่อทดแทนการทำงานของต่อมหมวกไตที่ลดลง การศึกษาโดย Annane และคณะ<sup>22</sup> ใช้ hydrocortisone ในขนาด 50 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชั่วโมงร่วมกับ fludocortisone 50 มก.ก./วัน เป็นเวลา 7 วันในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อคที่ไม่ตอบสนองต่อยากระตุ้นหัวใจและยาบีบหลอดเลือดจะลดอัตราการตายและการใช้ยาดังกล่าวลง

ข้อเสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญทั่วไป คือ ใช้ hydrocortisone ในขนาดดังกล่าว (อาจรวมกับ fludocortisone) ในผู้ป่วยที่มีลักษณะข้างต้นเป็นเวลา 7 วัน หลังจากที่ได้ทำ ACTH stimulation test แล้ว (ในที่ทำได้) ถ้าผลเลือดผู้ป่วยซึ่งกลับมาก่อน 7 วัน ไม่แสดงลักษณะของ adrenal insufficiency (baseline cortisol level < 15 มก.ก./ดล. หรือ ระดับระหว่าง 15 - 34 มก.ก./ดล. แต่ระดับ cortisol หลังกระตุ้นสูงขึ้น < 9 มก.ก./ดล.) ก็ให้หยุดยาไป<sup>23,14</sup>

### การให้อาหาร<sup>14</sup>

การให้อาหารที่พอเหมาะมีความสำคัญทั้งในแง่การรักษาและการป้องกันภาวะ sepsis โดยทั่วไป วิธีการให้ enteral nutrition เป็นวิธีที่เหมาะสมที่สุด แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับ enteral nutrition ได้ ควรให้ parenteral nutrition โดยกำหนดให้ได้พลังงาน 25-30 Kcal/กก./วัน ซึ่งประกอบด้วยโปรตีน 1.3-2.0 ก./กก./วัน และให้ glucose 30-70% ของ total non-protein calories โดยรักษาระดับน้ำตาลในเลือดให้ต่ำกว่า

225 มก./ดล. ให้ lipids 15-30% ของ total non-protein calories

### การใช้ Antiinflammatory substance

มีการศึกษาที่อยู่ในขั้นตอนทดลองจำนวนมากที่พยายามลด inflammatory response ของร่างกาย เช่น การใช้ยาเพื่อ neutralize toxins ต่าง ๆ เช่น antiendotoxins antibody, core lipopolysaccharide antibody ฯลฯ หรือการปรับ host mediators โดยการใช้ antibody TNF<sup>24</sup> IL-1 PAF C5A ฯลฯ ตลอดจนการใช้ antithrombin III ยังไม่มียาตัวใดมีประสิทธิภาพเพียงพอในการรักษาผู้ป่วยเลย มียาบางตัวอาจทำให้อัตราตายเพิ่มขึ้น ในปัจจุบันมียาชนิดเดียวที่มีผลในการรักษาอย่างชัดเจน คือการใช้ recombinant human activated protein C

ข้อมูลจากการศึกษาพบว่าระดับ protein C ในเลือดของผู้ป่วย septic shock จะน้อยกว่าปกติและการให้ recombinant activated protein C ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการรุนแรง (APACHE II score มากกว่า 25) จะลดอัตราการตายได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>25</sup> โดยอัตราการตาย ณ วันที่ 28 หลังการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา = 24.7% และ 30.8% ตามลำดับ  $P < 0.005$  และ absolute risk of death reduction = 6.1% ภาวะ serious bleeding side effect พบได้มากกว่ากลุ่ม control แต่ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.06$ )

ผู้เชี่ยวชาญโดยทั่วไปแนะนำให้ใช้ recombinant human activated protein C ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง (APACHE II score มากกว่า 25) โดยต้องระวังปัญหาเลือดออกผิดปกติ และต้องแน่ใจเรื่องค่าใช้จ่าย

### สรุป

Septic shock เป็นภาวะวิกฤตที่มีความสำคัญและพบบ่อยในหอผู้ป่วยหนัก บทความข้างต้นได้กล่าวโดยย่อถึงกลไกการเกิดโรคอันนำไปสู่ความเข้าใจในการปฏิบัติรักษา ซึ่งจะต้องครอบคลุมทั้งการกำจัดแหล่งการติดเชื้อหรืออักเสบรวมทั้งการประคับประคองอวัยวะต่าง ๆ ให้อยู่รอดในช่วงวิกฤตในหอผู้ป่วยหนัก ความเข้าใจในสิ่งต่างๆ จะส่งผลให้อัตรารอดของผู้ป่วยสูงขึ้น มีภาวะแทรกซ้อนลดลง เวลาในการอยู่ในโรงพยาบาลสั้นลง และลดค่าใช้จ่าย

## เอกสารอ้างอิง

1. ACCP/SCCM Consensus Conference: definition for sepsis and organ failure and guideline for the use of innovative therapies in sepsis: Chest 1992;101:1644 - 1655.
2. Natanson C, Hoffman WD and Parillo JE. Septic shock and multiple organ failure. In: Parillo JE, Bone R.C. (eds). Critical Care Medicine. Principle of diagnosis and management. Missouri: Mosby Year Book, Inc. 1995:355-373.
3. Heumann D and Glauser MP. Pathogenesis of sepsis. Science & Medicine November/ December 1994;1: 28-37.
4. Hotchkiss RS and Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Eng J Med 2003; 348:138-150.
5. Backer DD, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ and Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:98-104.
6. Colman RW. Disseminated intravascular coagulation clue to sepsis. Semin Hemetol 1994;3 (suppl):10-17.
7. Chien S, Sinclair DG, Dellenback RK, et al. Effect of endotoxin on capillary permeability to macromolecules. Am J Physiol 1964; 207:518-522.
8. Lam C, Tyml K and Marlin C. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of sepsis. J Clin Invest 1994;94:2077-2083.
9. Rai DK, Gupta LP and Singh RH. A study of micro-circulation in endotoxin shock. Surg Gynecol Obstet 1974;139:11-16.
10. Sehutzer K-M, Larsson A, Risberg B, et al. Lung protein leakage in feline septic shock. Am J Respir Dis 1993;147:1380-1385.
11. Todd JC III and Moll HL. Sepsis-induced alterations in the erythrocyte membrane. Am Surg 1994;60:954-957.
12. Fink MP. Bench to bedside review: Cytopathic hypoxia. Critical care 2002;6:491-499.
13. Rivers E, Nyugen B, Havstad S et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. New Eng J Med 2001;345:1368-1377.
14. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H. et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2004;30:536-555.
15. The SAFE Study Investigators. A compassion of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Eng J Med 2004;350:2247-2256.
16. Bellomo R and Pinsky MR. Invasive hemodynamic monitoring. In: Tinker J, Browne RG and Sibbald WJ. (eds) Critical Care: standard, audit and ethics. New York. Oxford University Press Inc. 1996:82-104.
17. Hellmann AM, Reinhart K, Bredle D et al. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. Crit Care Med 1997;25:399-404.
18. Aha I, Esteban A, Lorente JA, et al. A randomized and controlled trial of the effect of treatment aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock. Chest 1999;115:453-461.
19. Schrier RW and Wang W. Mechanisms of disease: Acute renal failure and sepsis. N Eng J Med 2004; 351:159-169.
20. Berghe G van der, Wontess P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-1367.
21. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. Crit Care Med 1995; 23: 1430-1439.
22. Annane E, Sebille V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low dose of hydrocortisone and fludocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002;288:862-871.
23. Cooper MS and Stewart PM. Current concepts: corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Eng J Med 2003;348:727-734.
24. Edward A, Antonio A, Guillermo G, et al. Double-blind randomized controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. Lancet 1998;351:929-933.
25. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Eng J Med 2001;344:699-709.





## UNPLANNED EXTUBATION IN MEDICAL ICU

North Techawattanawanna M.D.\*

Chanchai Sittipunt M.D.\*\*

Somkiat Wongtim M.D. \*\*

Visit Udompanich M.D. \*\*

Kamon Kawkitinarong M.D.\*\*

*\*King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok 10330.*

*\*\*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Chulalongkorn University.*

### Abstract:

**Objective:** To investigate incidence, clinical characteristics, and outcomes of unplanned extubation (UE) in medical intensive care unit in King Chulalongkorn Memorial Hospital during June 1st, 2002 to January 31<sup>st</sup>, 2003.

**Research Design:** A descriptive study.

**Methods:** All intubated medical ICU patients who underwent unplanned removal of endotracheal tube was enrolled to this study. Clinical characteristics, sedation scores to evaluate sedation adequacy and outcomes of unplanned extubation were collected.

**Results:** 471 patients were intubated in medical ICU during an eight-month study. 23 unplanned extubations (4.9%) in 21 patients have been documented. The majority of unplanned extubated cases (16 of 23, 69.6 %) occurred in the first 48 hours after intubations. There was no significant difference in extubations between shifts of work of medical personnel. The motor activity assessment scales (MAAS) were equal to 4 to 6 ("Restless and Cooperative" to "Dangerously Agitated") in the majority (17 of 23, 73.9 %) of UE, however, only one (5.9%) of them was sedated, and nine (58.8%) of them were restrained. The ventilation assessment scales (VAS) were from A to B ("Comfortable" to "Mildly Distress") in most (21 of 23, 91.3%) of self-extubated patients. Reintubations were required in 12 episodes (52.2 %), mostly in 1 hour after extubation. There was no serious adverse event attributed to unplanned extubation. No significant difference in age, gender distribution, diagnosis, and duration of intubation between the reintubated and non-reintubated group was observed. Of the respiratory support modes and parameters studied, the mean pre-extubation ventilator-delivered minute ventilation

was significantly higher in reintubated group (11.1 L/min) than in non-reintubated group (4.0 L/min, p-value = 0.027).

**Conclusion:** Unplanned extubation accounts for 4.9% in intubated medical ICU patients, mostly occurred in the first 48 hours after intubations. Lack of sedation in agitated patients is one of predisposing factors of unplanned extubation. Motor activity assessment scale (MAAS) may be used as a predictor of unplanned extubation and need to be evaluated. Patients who required reintubations have higher preextubation ventilatory assistance than patients in successfully extubated group.

**บทคัดย่อ** นี้อต เตชะวัฒนวรรณ\*, ฉันทชาย สิทธิพันธ์ \*\*, สมเกียรติ วงษ์ทิม \*\*, วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์ \*\* และ กมล แก้วกิตติณรงค์ \*\*. การถอดท่อช่วยหายใจโดยไม่ตั้งใจในหอผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรม วารสารวัณโรค โรคทรวงอก และเวชบำบัดวิกฤต 2548;26:89-100.

\*โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ \*\*หน่วยโรคระบบการหายใจและเวชบำบัดวิกฤต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาเกี่ยวกับ อุบัติการณ์ ลักษณะทางคลินิก และผลที่ตามมา ของการถอดท่อช่วยหายใจโดยไม่ตั้งใจ ในหอผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรมในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างเดือน มิถุนายน พ.ศ. 2545 ถึงเดือน มกราคม พ.ศ. 2546

**รูปแบบการวิจัย** การศึกษาแบบไปข้างหน้าโดยการบรรยาย

**วิธีดำเนินการวิจัย** ได้รวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรมทุกรายที่มีการถอดท่อช่วยหายใจโดยไม่ตั้งใจ มีการวางแผนมาก่อน รวมทั้งใช้การให้คะแนนเพื่อประเมินความต้องการยาคลายประสาท และผลที่ตามมาจากการถอดท่อช่วยหายใจ

**ผลการศึกษา** ผู้ป่วย 471 รายที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจในหอผู้ป่วยวิกฤตทางอายุรกรรมในช่วงที่ทำการการศึกษา 8 เดือนพบว่าผู้ป่วย 21 รายมีการถอดท่อช่วยหายใจโดยไม่ตั้งใจ 23 ครั้งคิดเป็นร้อยละ 4.9 ส่วนใหญ่ 16 ใน 23 ครั้ง (ร้อยละ 69.6) เกิดขึ้นใน 48 ชั่วโมงแรกหลังใส่ท่อช่วยหายใจ สำหรับเวลาที่มีการถอดท่อช่วยหายใจแบบไม่ตั้งใจนั้น ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างแต่ละรอบของการทำงานของบุคลากรทางการแพทย์ จากการใช้ Motor activity assessment scales (MAAS) พบว่ามีค่าตั้งแต่ 4 ถึง 6 ซึ่งหมายถึงระดับความรู้สึกตัวที่กระวนกระวายแต่ยังให้ความร่วมมือดี ไปจนถึงกลุ่มที่มีความกระวนกระวายมากจนอาจเป็นอันตรายได้ 17 ใน 23 ครั้งหรือคิดเป็นร้อยละ 73.9 ของการถอดท่อช่วยหายใจแบบไม่ตั้งใจ อย่างไรก็ตามพบว่า มีเพียง 1 รายเท่านั้นในกลุ่มนี้ที่ได้รับการให้ยาเพื่อบรรเทาความกระวนกระวาย และมี 9 รายที่ได้รับการมัดเพื่อป้องกันอันตรายที่อาจเกิดขึ้นได้จากความกระวนกระวาย สำหรับการให้ ventilation assessment scales (VAS) พบว่ามีค่าจาก A ถึง B ซึ่งหมายถึง อยู่อย่างสบายถึงระดับที่มีความไม่สบายเล็กน้อยใน 21 จาก 23 ครั้งของการถอดท่อช่วยหายใจเอง (ร้อยละ 91.3) ใน 23 ครั้งที่ถอดท่อช่วยหายใจเองนั้น มี 12 ครั้ง หรือร้อยละ 52.2 ที่ต้องได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจกลับเข้าไปใหม่ซึ่งส่วนมากต้องใส่ใน 1 ชั่วโมงหลังการถอดท่อช่วยหายใจ ไม่พบผลเสียรุนแรงจากการถอดท่อช่วยหายใจแบบไม่ตั้งใจ ในกลุ่มที่ต้องใส่ท่อช่วยหายใจกลับเข้าไปใหม่ และกลุ่มที่สามารถหายใจได้เองหลังจากถอดท่อช่วยหายใจนั้น พบว่ามีความแตกต่างประการเดียวคือปริมาณอากาศในหนึ่งนาที่ที่เครื่องช่วยหายใจช่วงก่อนการถอดท่อช่วยหายใจมีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ต้องได้รับการใส่ท่อช่วย

หายใจกลับเข้าไปใหม่คือเฉลี่ย 11.1 ลิตรต่อนาทีเทียบกับ 4.0 ลิตรต่อนาที ( $p$  เท่ากับ 0.027) ไม่พบความแตกต่างในด้านอายุ เพศ การวินิจฉัยโรคที่เป็นสาเหตุของการใส่ท่อช่วยหายใจ ช่วงเวลาที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจมาก่อน ในระหว่างสองกลุ่มนี้

**สรุป** พบการถอดท่อช่วยหายใจโดยไม่ตั้งใจ ร้อยละ 4.9 ส่วนใหญ่เกิดขึ้นใน 48 ชั่วโมงแรกหลังใส่ท่อช่วยหายใจ การขาดการให้ยาคลายประสาทในผู้ป่วยที่กระวนกระวาย อาจเป็นสาเหตุหนึ่ง การใช้ Motor activity assessment scale (MAAS) อาจช่วยทำนายการถอดท่อช่วยหายใจแบบไม่ตั้งใจได้ซึ่งต้องการการศึกษาเพิ่มเติม พบผู้ป่วยที่ต้องใส่ท่อช่วยหายใจกลับเข้าไปใหม่ ร้อยละ 52.2 และในกลุ่มนี้ต้องการการช่วยเหลือจากเครื่องช่วยหายใจก่อนถอดท่อช่วยหายใจมากกว่ากลุ่มที่ไม่ต้องใส่ท่อช่วยหายใจกลับเข้าไปใหม่

## Introduction

Unplanned extubation (UE) is a major complication of translaryngeal intubation occurring in 3% to 16% of mechanically ventilated patients<sup>1-11</sup>. Recent studies have clearly shown its impact on duration of mechanical ventilation, length of ICU and hospital stay, and need for chronic care, but not on mortality<sup>11</sup>. Factors contributing to this event are multifactorial and not well clarified in adult patients.

Patients in ICU face several unpleasant problems from severe diseases and therapeutic interventions. Agitated patients tend to have more chances of UE than normal. Sedation has been accepted as one of important methods to alleviate anxieties and difficulties in ICU patients. The motor activity assessment scale (MAAS) has recently been shown as a valid and reliable scoring system to assess levels of distress and consciousness and to evaluate adequate sedation in ICU setting<sup>12</sup>. Because most patients in ICU need ventilatory support, some parameters such as high respiratory rate, high airway pressure and frequent cough may be helpful signs reflecting patient-ventilator asynchrony or other discomforts in ventilated patients which may result in UE. Although the ven-

tilation-adjusted motor activity assessment scale (VA-MAAS) or ventilation assessment scale (VAS), have been used for more accuracy (13-15), its benefit over MAAS have not been clearly studied.

We prospectively studied incidence, clinical characteristics, and outcome of UE in medical ICU in King Chulalongkorn Memorial Hospital, a tertiary care university hospital. Two assessment scales, MAAS and VAS, were applied for evaluation of adequacy of sedation in these patients.

## Methods

King Chulalongkorn Memorial Hospital is a university hospital with 1400 beds. Of these, 358 beds are in medical department. Two medical ICUs are an 8-bed closed unit each with the similar facilities and criteria of admission. More than 80 per cent of the patients need intubation and ventilatory assistance. Nursing care in both ICUs was provided by registered nurses experienced in ICU care. Physicians, consisting of first-year residents, senior residents, attending staff physicians and attending pulmonologists, work as a team of 24-hour coverage medical ICU care.

From June 1, 2002 to January 31, 2003, all medical ICU patients who were intubated more than 12 hours and had unplanned removal of

endotracheal tube in medical ICU in King Chulalongkorn Memorial Hospital were included in this study.

Endotracheal tubes were secured with cloth adhesive tape, using the recommended “head halter” technique. Sedation was prescribed by attending physician based on individual judgement. Restraints were used as necessary by the nursing staff after patient relatives’ informed consent. Decisions regarding intubation, ventilatory support, weaning and extubation were based on standard medical indication.

Unplanned extubation (UE) was defined as patients extubation that could be done by the patient himself (deliberately or accidentally) or accidentally by members of the nursing and medical staffs during procedures at the bedside or transportation. Unplanned extubations were subdivided into failure and success groups based on whether or not reintubation was required within 72 hrs of extubation.

## Data collection

A standard form detailing pertinent data surrounding each UE case was completed by researcher. Data included:

1. Clinical characteristics such as age, gender, diagnosis, duration of intubation, and outcome of each patient.

2. Onset and nature of UE, MAAS, VAS, sedation, restraint, ventilator’s settings, adverse events related with UE, and reintubation. The MAAS and VAS used was detailed in Table 1 and 2.

## Ethics

All medical treatment and nursing cares were judged as indicated by physicians and nursing staffs. Patients’ consents were performed at the time of admission in all cases.

## Statistical Analysis

Unpaired t-test and Chi-Square test were used for evaluation of statistical difference between two compared groups.

**Table 1** Motor Activity Assessment Scale (MAAS)

Scale	Description	Definition
0	Unresponsive	Do not move or response to noxious stimulus
1	Response only to noxious stimuli	Open eyes or raise eyebrows or turn head or move limbs towards noxious stimulus
2	Response to touch or name calling	Open eyes or raise eyebrows or turn head or move limbs when touched or called
3	Calm and cooperative	Conscious ,no stimulus is required to elicit movement and follow commands
4	Restless and cooperative	Conscious ,no stimulus is required to elicit movement and follow commands but picking at sheets or tubes or uncovering himself
5	Agitated	Do not consistently follow commands and attempting to sit up or move limbs out of bed
6	Dangerously Agitated	Do not follow any commands and attempting to sit up or thrashing side to side or trying to climb out of bed

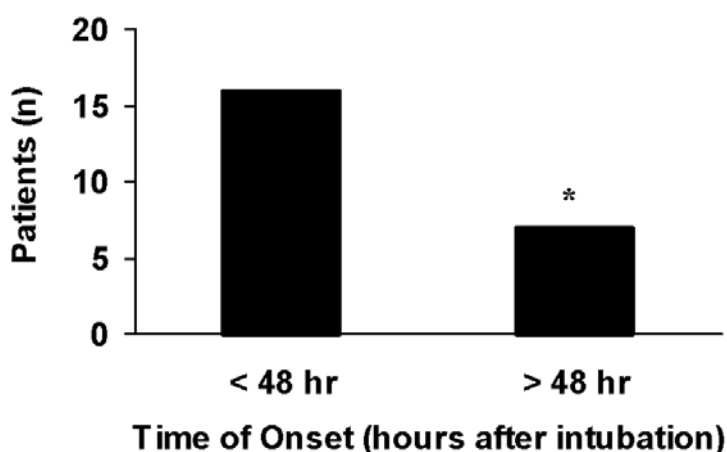
**Table 2** Ventilation Assessment Scale (VAS)

Scale	Description	Definition
A	Comfortable	Minimal coughing ,comfortable respiratory rate, rare high airway pressure or rate alarms, tolerable to any movement or stimulation
B	Mildly distress	Coughing, having high respiratory rate when stimulated but easily settled with removal of stimulation
C	Moderately distress	Frequent episodes of coughing, or competing with the respirator, or having high respiratory rate or high airway pressure alarms
D	Markedly distress	Prolonged coughing, difficult to control ventilation or deliver adequate tidal volume

## Results

Four hundred and seventy-one patients were intubated more than 12 hours in medical ICU. Assisted ventilation is an indication of endotracheal intubation in all patients. Twenty-three UE (4.9%) in twenty-one patients were documented and enrolled into this study; two patients had two episodes. Most of the cases were deliberately extubated. Only one patient had accidental UE during nursing care. The clinical characteristics of all patients are presented in Table 3. Sixteen

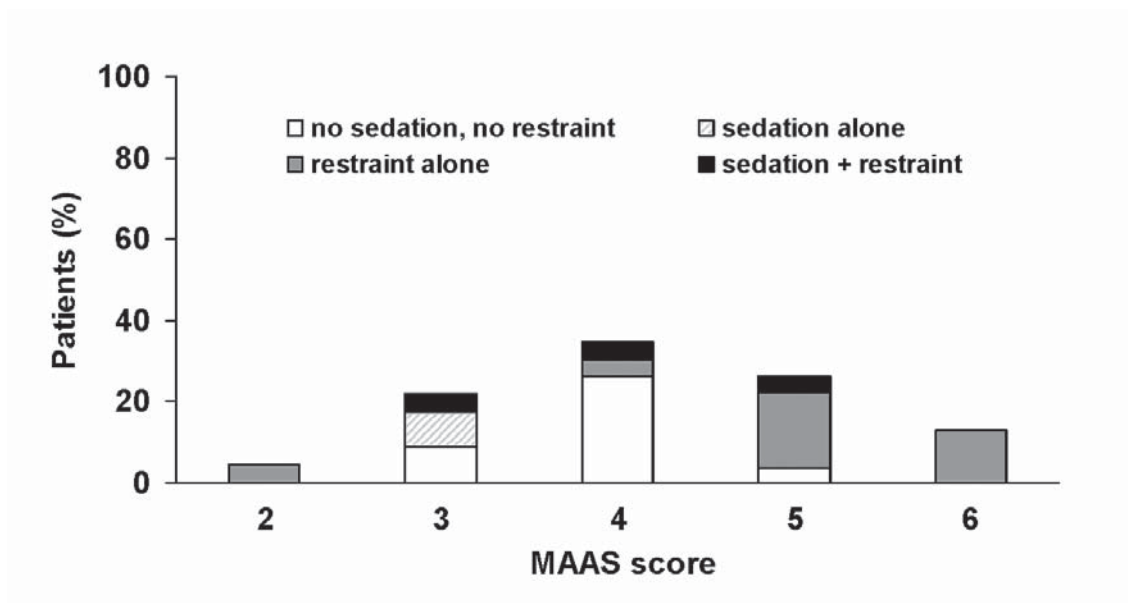
of twenty-three (69.6%) of UE occurred in the first 48 hours after intubations as shown in Figure 1 ( $p < 0.01$ ) (average onset = 77.7 hours after intubation). There was no significant difference of UE rate between shift-work of medical personnel: in the morning (8.00 AM-16.00 PM), the evening (16.00 PM-0.00 AM), and the night (0.00-8.00 AM) shift ( $p$ -value = 0.55). Only four patients (17.4 %) had received recent sedation and twelve patients (52.2%) were restrained at the time of extubation.

**Figure 1** Onset of unplanned extubation



The motor activity assessment scales (MAAS) were from 4 to 6 (“Restless and Cooperative” to “Dangerously Agitated”) in the majority (17 of 23, 73.9 %) of the cases, but only one (5.9%) of them was sedated, and nine (58.8%) of them were

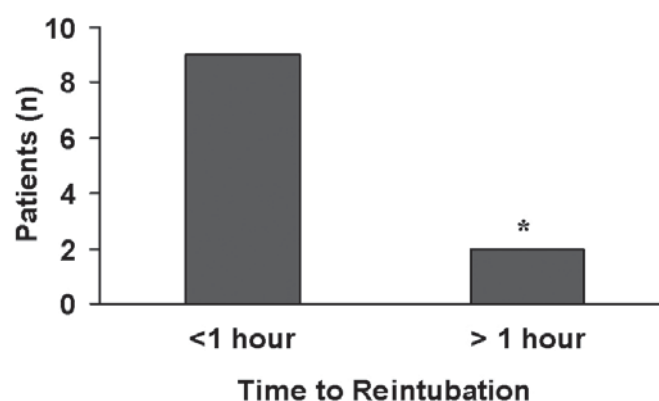
restrained (Fig.2). The ventilation assessment scales (VAS) were from A to B (“Comfortable” to “Mildly Distress”) in most (21 of 23, 91.3%) of the extubated patients. MAAS and VAS are detailed in Table 3.



**Figure 2** Distribution of unplanned extubation patients based on Motor Activity Assessment Scales (MAAS) and prevention methods used.

Reintubations were required in 12 episodes (52.2 %) by several indications including apnea, severe tachypnea, hypoxemia with hypercapnia and upper airway obstruction. There were no other

serious complications or death attributed to UE. All reintubations were performed within 24 hours of UE and most of them (10 of 12, 82 %) were done within the first hour ( $p < 0.01$ ) (Fig.3).



**Figure 3** Time to reintubation after unplanned extubation.

**Table 3.** Clinical characteristics and outcomes of unplanned extubated patients

No	Age/ Sex	Diagnosis	Onset of UE (hr after intubation)	Shift	Seda- tion	Res- traint	MASS/ VAS	RI	D/C condition
1	52/M	Congestive heart failure	24	Mo	N	N	3/B	N	Improved
2	70/M	Necrotizing fasciitis, sepsis	30	Ev	N	N	4/A	N	Improved Improved
3	33/F	Severe preeclampsia	92	Ev	N	Y	5/A	N	Improved
4	73/M	Aspiration pneumonia	288	Ni	N	N	4/B	N	Improved
5	25/M	Hepatic Encephalopathy	48	Ev	N	Y	4/B	N	Improved
6	78/F	Pneumonia	20	Ni	N	Y	6/A	N	Improved
7	49/F	Pulmonary tuberculosis	48	Mo	N	N	4/B	Y	Dead
8	73/F	COPD, pneumonia	72	Ni	Y	N	3/A	N	Dead
9	58/F	Neutropenia, pneumonia	14	Ni	N	N	4/B	Y	Dead
10	49/M	Acute cholangitis, sepsis	36	Ni	N	N	3/A	N	Improved
11	35/M	Cerebellar atrophy, pneumonia	240	Mo	N	Y	5/A	Y	Dead
12	79/M	Necrotizing fasciitis, sepsis	6	Ev	N	Y	5/A	Y	Dead
13/1	22/M	ANLL, subdural hematoma	16	Ni	N	Y	5/B	Y	Improved
13/2	22/M	ANLL, subdural hematoma	21	Mo	N	N	4/A	N	Improved
14/1	44/M	Pneumonia	132	Ni	N	Y	6/C	Y	Improved
14/2	44/M	Pneumonia	140	Mo	N	Y	6/C	Y	Improved
15	78/M	CA parotid gland with lung metastasis	30	Ev	N	N	5/A	Y	Dead
16	54/F	ANLL, hepatic candidiasis	40	Ni	Y	Y	5/B	Y	Improved
17	72/M	CA lung, cardiac tamponade	6	Mo	N	Y	4/B	N	Improved
18	73/F	Dissecting AAA, heart failure	422	Ni	N	N	4/A	Y	Improved
19	75/F	Hepatic encephalopathy	6	Ni	N	Y	2/A	Y	Dead
20	71/M	Acalculous cholecystitis	48	Mo	Y	N	3/A	Y	Dead
21	58/M	Infected wound post amputation	10	Ev	Y	Y	3/A	N	Improved

## Abbreviations:

M = male, F = female, CA = carcinoma, COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease, ANLL = Acute Non-Lymphocytic Leukemia, AAA = Abdominal Aortic Aneurysm, Mo = morning, Ev = evening, Ni = night, Y = yes, N = no, UE = unplanned extubation, MASS = Motor Activity Assessment Scale, VAS = Ventilation Assessment Scale, RI = reintubation, D/C = discharge

**Table 4** Respiratory support parameters and need for reintubation

No.	Mode	FIO <sub>2</sub>	RR	Ventilator-supported TV(mL)	Ventilator-supported MV(L)	PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	PS (cmH <sub>2</sub> O)	RI
1	T-piece	0.40	34	--	--	0	--	No
2	CPAP	0.35	32	420	13.4	3	10	No
3	CPAP	0.40	24	680	14.4	5	15	No
4	T-piece	0.40	28	--	--	0	--	No
5	T-piece	0.40	26	--	--	0	--	No
6	CMV	0.40	14	400	5.6	0	--	No
7	CMV	0.50	28	450	12.6	3	--	Yes
8	T-piece	0.40	22	--	--	0	--	No
9	CMV	0.50	35	400	14.0	4	--	Yes
10	CMV	0.40	22	500	11.0	5	--	No
11	CMV	0.45	24	650	15.6	10	2.0	Yes
12	CMPA	0.60	18	920	16.5	5	--	Yes
13/1	CMV	0.40	24	500	12.0	10	--	Yes
13/2	T-piece	0.40	26	--	--	0	--	No
14/1	CMV	0.40	42	500	21.0	5	--	Yes
14/2	CMV	0.40	30	500	15.0	5	--	Yes
15	CMV	0.40	20	500	10.0	3	--	Yes
16	T-peice	0.40	30	--	--	0	--	Yes
17	T-peice	0.40	22	--	--	0	--	No
18	T-piece	0.40	27	--	--	0	--	Yes
19	T-piece	0.35	21	--	--	0	--	Yes
20	CMV	0.60	28	600	16.8	5	--	Yes
21	T-piece	0.40	24	--	--	0	--	No

Abbreviation: RR = respiratory rate, TV = tidal volume, MV = minute ventilation, PEEP = positive end expiratory pressure, PS = pressure support, RI = reintubation, CMV = controlled mandatory ventilation, CPAP = continuous positive airway pressure ventilation.

**Table 5** Demographics and respiratory parameters of reintubated patients compared with successfully extubated patients.

Parameters	Reintubation (mean (SD))		P-value
	Yes	No	
Age (years)	56.2(18.6)	55.0(20.5)	0.758
Gender (M/F)	7/5	8/3	0.469
Onset of UE (hours after intubation)	95.2(124.9)	58.8(80.4)	0.644
FiO <sub>2</sub> (%)	45.0(8.3)	39.5(1.5)	0.054
Respiratory rate (breaths/min)	27.3(6.7)	24.9(5.4)	0.458
Tidal volume (ml)	557.8(154.7)	500.0(127.5)	0.474
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	3.3(3.0)	1.2(2.1)	0.070
Minute ventilation (L)	14.2(3.2)	11.1(3.9)	0.123
Ventilator-assisted ventilation(L)	11.1(7.2)	4.0(6.0)	0.027

Abbreviation: M = male, F= female, UE = unplanned extubation, PEEP = positive end expiratory pressure

P-value < 0.05 was considered statistically significant.

Considering factors that may contribute to reintubations (Table 3, 4, 5), we found that there was no significant differences in age, gender, diagnosis, and duration of intubation between reintubated and non-reintubated group. Of respiratory parameters studied, ten episodes (43.5%) of UE occurred while the patients were breathing spontaneously through endotracheal tubes without respiratory support. However, most of them (7 of 10, 70%) did not require reintubations. In contrast, nine of thirteen (69.2%) patients with mechanical ventilation in CMV or CPAP with pressure support mode needed reintubations. The mean ventilator-delivered minute ventilation before extubation was significantly higher in reintubated group (11.1 L/min) than in non-reintubated group (4.0 L/min, p-value = 0.027). Other ventilator's parameters such as FiO<sub>2</sub>, respiratory rate, tidal volume, PEEP, and total minute ventilation did not show statistically differences between these two groups.

## Discussion

Unplanned extubation (UE) is a frequent event encountered in adult intensive care unit. We observed 4.9% of UE in this study, a rate which is similar to the rates of 3% to 16% as previously described<sup>1-10</sup>. Onset of UE is controversial. Zwillich et al<sup>1</sup> described an increasing incidence with prolonged intubation, whereas consistent with our results, Coppolo and May<sup>3</sup> reported 70% of UE in the first 48 hours after intubation. To prevent UE, we suggest that patients should be closely observed especially in the first 48 hours after intubation, the time that patients need full respiratory support and mostly agitated. Late onset of UE may result from new stress effecting on levels of agitation and consciousness in each patient.

Timing of UE is different in the literatures. Coppolo and May<sup>3</sup> reported 69% of unplanned extubated cases in the evening shift, but Tindol

et al<sup>7</sup> found that the morning shift, while physicians are making rounds, families are visiting, and new orders are being carried out-activities that lead to increased distractions for the staff, had the highest incidence. Our results showed no significant difference between shifts suggesting that timing of extubation events may depend on patients' condition, different hospital's work schedule and interfering circumstances.

Although factors contributing in UE are still in debate, we hypothesized that inadequate sedation plays an important role. Correlation of the motor activity assessment scale (MAAS) and UE revealed that majority (17 of 23, 73.9 %) of the cases occurred when the patients were restless or agitated, but only one (5.9%) of them was sedated, and nine (58.8%) of them were restrained. It may be considered that sedation in our ICU may be overlooked in some cases. Inadequate sedation in agitated patients is one of predisposing factors for UE<sup>4</sup> and may place critically ill patients in danger of self-injury<sup>10,16</sup>. In contrast, adequate sedation and analgesia delivered by continuous infusion may prevent UE in alert, intubated patient<sup>17</sup>. In some studies, it has been suggested that restrained, agitated patients who extubated themselves should have been attached more securely<sup>7,18</sup>, however, determined patients are often able to extubate themselves even when they are strongly restrained<sup>3</sup>. Adequate intravenous sedation should be used to control harmful agitation in critical care<sup>19,20</sup>, however, oversedation may prolong weaning and intubation. Monitoring and adjusting dosages of sedation is crucial to balance its appropriateness. Additionally, high percentage of restraint in agitated patient could result from contraindications

of sedation in some diseases such as hepatic encephalopathy, neurological diseases that consciousness needs to be closely observed. In other cases, sedation should be considered before restraint in prevention of harm in agitated patients.

Ventilation assessment scale (VAS) has been described as a good scoring system used in ventilator-assisted patients. However, we found that VAS is not sensitive enough to evaluate adequacy of sedation or predict UE. Additionally, two events that have "C" from VAS scoring have MAAS score equals to 6 reflecting that VAS did not increase benefits of MAAS in our study (Table 3). We suggest that MAAS scoring system should be used as a predictor of UE in medical ICU, which need to be evaluated in the larger population.

Although UE did not affect mortality in ICU patients, it could result in serious complications<sup>3, 21, 22</sup>. We observed immediate laryngeal complications in 1 of 23 events. Cautious clinical evaluation can often avoid immediate reintubation of extubated patient<sup>1,3,6</sup>, but reintubation remains necessary in 31% to 78% of the patient<sup>3,7</sup>. In our series, reintubations were required in 52.2 % after UE with indications including apnea, tachypnea, hypoxemia, hypercapnia and upper airway obstruction. Patients who had successfully UE imply delayed planned extubation and stress the importance of weaning protocol in ICU.

We found that preextubation ventilatory support is the sole factor associated with reintubation. Most of UE that occurred during spontaneous breathing through endotracheal tubes did not require reintubations. In contrast, most of UE cases with preextubation ventilatory support by controlled



mandatory ventilation (CMV) or pressure support ventilation (PSV) needed reintubations. Reintubated group has higher mean preextubation ventilator-delivered minute ventilation than non-reintubated group (11.1, 4.0 L respectively,  $p$ -value = 0.027). Of the predictors of successful termination of ventilatory support, Whelan et al<sup>6</sup> reported significantly higher preextubation  $\text{FiO}_2$  and ventilator-delivered minute ventilation in patients who require reintubation than successfully-extubated patients. Chen's work<sup>23</sup> supported indirectly that respiratory failure caused by pneumonia is the most important predictor of reintubation. Although our studies did not show the difference of preextubation  $\text{FiO}_2$  between these two groups, the  $p$ -value is nearly significant ( $p$  = 0.054). In addition to the need of CMV, Jayamanne and coworkers<sup>24</sup> noted that multisystem failure and altered mental status also have strong association with reintubation. Due to various factors contributing to reintubation, Listello et al<sup>5</sup> later developed seven parameters to determine the likelihood of reintubation in self-extubated patient.

In conclusion, we reported 4.9% of UE in medical ICU patients. Outcome of UE is good. Reintubations were required in half of the cases, and associated with degrees of ventilatory support before extubation documented by ventilator-delivered minute ventilation. Lack of sedation in agitated patients is one of the predisposing factors for UE, which may be predicted by the motor activity assessment scale (MAAS). To solve this problem, an action plan consisting of education and awareness of risks associated with UE, standard protocols for weaning and sedation in ICU should be developed based on individual ICU with

cooperation of all medical personnel<sup>25</sup>. Survey of UE could be used as one of parameters evaluating quality of ICU cares.

## References

1. Zwillich CW, Pierson DJ, Creagh CE, Sutton FD, Schatz E and Petty TL. Complications of assisted ventilation: a prospective study of 354 consecutive episodes. *Am J Med* 1974;57:161-170.
2. Stauffer JL, Olson DE and Petty TL. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. A prospective study of 150 critically ill adult patients. *Am J Med* 1981;70:65-76.
3. Coppolo DP and May JJ. Self-extubations: A 12-month experience. *Chest* 1990; 98:165-169.
4. Vassal T, Anh NGD, Gabillet JM, Guidet B, Staikowsky F and Offenstadt G. Prospective evaluation of self-extubations in a medical intensive care unit. *Intensive Care Med* 1993;19:340-342.
5. Listello D and Sessler CN. Unplanned extubation: clinical predictors for reintubation. *Chest* 1994; 105:1496-1503.
6. Whelan J, Simpson SQ and Levy H. Unplanned extubation. Predictors of successful termination of mechanical ventilatory support. *Chest* 1994;105:1808-1812.
7. Tindol GA Jr, DiBenedetto RJ and Kosciuk L. Unplanned extubations. *Chest* 1994; 105:1804-1807.
8. Chevron V, Menard JF, Richard JC, Girault C, Leroy J and Bonmarrchand G. Unplanned extubation: risk factors of development and predictive criteria for reintubation. *Crit Care Med* 1998;26:1049-1053.
9. Betbese AJ, Perez M, Bak E, Rialp G and Mancebo J. A prospective study of unplanned endotracheal extubation in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998;26:1180-1186.
10. Boulain T. Unplanned extubations in the adult intensive care unit: A prospective multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1131-1137.
11. Epstein SK, Nevins ML and Chung J. Effect of unplanned extubation on outcome of mechanical

- ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1912-1916.
12. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, et al. Motor activity assessment scale: A valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 1271-1275.
  13. Clemmer TP, Wallace JC, Spuhler VJ, Bailey PP and Devlin JW. Origins of the motor activity assessment score: a multi-institutional process. *Crit Care Med* 2000;28:3124.
  14. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyatt G, Meade M and Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med* 2000;26:275-285.
  15. Carrasco G. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care* 2000;4:217-225.
  16. Powers J. A sedation protocol for preventing patient self-extubation. *Dimens Crit Care Nurs* 1999;18:30-34.
  17. Balon JA. Common factors of spontaneous self-extubation in a critical care setting. *Int J Trauma Nurs* 2001;7:93-99.
  18. Branstetter RD, Khawaja IT and Bartky E. Self-extubation. *Chest* 1991;99:1319-1320.
  19. Windsor D, Ward B, Albrant D, Roma M, Trask A and Rainey T. Reduction of unintentional extubations among agitated ICU patients: an algorithm for sedation (abstract). *Crit Care Med* 1995;23: A46.
  20. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ and Goodwin R. Controlled sedation with alpharealone-alphadalone. *BMJ* 1974;2:656-659.
  21. Rashkin MC and Davis T. Acute complications of endotracheal intubation: relationship to reintubation, route, urgency, and duration. *Chest* 1986;89:165-167.
  22. Blanc VF and Tremblay NAG. The complications of tracheal intubation: a new classification with a review of literature. *Anesth Analg* 1974;53:202-213.
  23. Chen CZ, Chu YC, Lee CH, Chen CW, Chang HY and Hsiue TR. Factors predicting reintubation after unplanned extubation. *J Formos Med Assoc.*2002;101: 542-546.
  24. Jayamanne D, Nandipati R and Patel D. Self-extubation: a prospective study. (abstract) *Chest* 1998;94 (Suppl.1): 3S.
  25. Maguire GP, DeLorenzo LJ and Moggio RA. Unplanned extubation in the intensive care unit: a quality-of-care concern. *Crit Care Nurs Q* 1994;17:40-47.



# PERCEPTION OF EXERTIONAL DYSPNEA, PULMONARY FUNCTION AND EXERCISE TOLERANCE IN THAI PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Natpatou Sanguanwongse M.D.

*Department of Medicine, Bamrasnaradura Institute, Nonthaburi*

## **Abstract :**

**Study Objectives:** 1. To find the pulmonary function parameters that could predict the exercise tolerance in both subjective and objective evidence 2. To verify the correlation between the change of pulmonary function and the perception of exertional dyspnea as well as the work at the level of maximal exertional dyspnea. 3. To assess whether the pulmonary function is really worsening during exertional dyspnea.

**Design:** The cross-sectional study.

**Patients and Method:** Fifteen patients with stable COPD and functional and class I-II, were recruited. The spirometry, lung volume and capacity studies were performed before and after the exercise. An incremental symptom-limited exercise test was performed by using an electrical braked cycle ergometer. The degree of exertional dyspnea was evaluated by using the modified Borg scale at the baseline. A visual analog scale was used to measure the change of dyspnea after exercise.

**Results:** It was found that some baseline pulmonary function parameters correlated with evidence of exertional dyspnea. Additionally, baseline FEV<sub>1</sub> had not only the best significant negative correlation with perceptual dyspneic symptom but also had the best significant positive correlation with exercise tolerance. After the patients felt exertional dyspneic, there was significant worsening in FEV<sub>1</sub>.

**Conclusion:**  $FEV_1$  might be used as the predictor of exercise tolerance in patients with COPD. When the patients felt exertional dyspneic, there would be a real change in  $FEV_1$ . The suggestion of an inhaled bronchodilator as needed based on symptom should thus be reasonable.

**บทคัดย่อ:** นาฏพฐ สงวนวงศ์. ความรู้สึกเหนื่อยเมื่อออกกำลังกาย, สมรรถภาพปอดและการทนต่อการออกกำลังกายในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังไทย. วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต 2548;26:101-109. ภาควิชาอายุรศาสตร์ สถาบันบำราศนราดูร นครบุรี

**วัตถุประสงค์** 1. เพื่อหาวิธีตรวจสอบสมรรถภาพปอดที่สามารถพยากรณ์การทนต่อการออกกำลังกายในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง 2. เพื่อหาความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงสมรรถภาพปอด ความรู้สึกเหนื่อยเมื่อออกกำลังกายและงานที่ทำขณะที่เหนื่อยมากที่สุด 3. เพื่อพิสูจน์ว่าขณะที่รู้สึกเหนื่อยเมื่อออกกำลังกายนั้นสมรรถภาพปอดเปลี่ยนแปลงหรือไม่

**วิธีการศึกษา** เป็นแบบ cross sectional study ผู้ป่วยเป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังรุนแรงระยะที่ 1 และ 2 ที่ไม่มีอาการกำเริบ 11 ราย ทุกรายได้รับการตรวจสไปโรเมตริย์ ปริมาตร ความจุของปอดก่อนและหลังออกกำลังกาย (ใช้เครื่อง electrical braked cycle ergometer) ระดับการเหนื่อยก่อนออกกำลังกายวัดด้วย modified Borg scale ระดับการเปลี่ยนแปลงความเหนื่อยหลังการออกกำลังกายวัดด้วย Visual analog scale

**ผลการศึกษา** พบว่าสมรรถภาพปอดโดยเฉพาะ  $FEV_1$  ก่อนการศึกษา สัมพันธ์กับอาการเหนื่อยเมื่อออกกำลังกาย การตรวจสอบสมรรถภาพปอดโดยเฉพาะ  $FEV_1$  สัมพันธ์เป็นสัดส่วนกลับกับความรู้สึกเหนื่อยเมื่อออกกำลังกายและเป็นสัดส่วนโดยตรงกับการทนทานต่อการออกกำลังกาย พบว่าเมื่อผู้ป่วยรู้สึกเหนื่อยมากขึ้นจะมี  $FEV_1$  ลดน้อยลง

**สรุป** เชื่อว่า  $FEV_1$  จะเป็นตัวพยากรณ์ความทนทานต่อการออกกำลังกายในผู้ป่วย COPD และการให้ยาขยายหลอดลมเมื่อผู้ป่วยรู้สึกเหนื่อย นั้นมีเหตุผลเพียงพอ

## INTRODUCTION

The perception of dyspnea varies considerably among COPD patients with similar degrees of airflow limitation.<sup>1,2</sup> It was postulated that an increased central output with ineffective inspiratory muscle response<sup>3-6</sup> and the development of dynamic hyperinflation (DH)<sup>7,8</sup> contributed to the cause of exertional dyspnea. The relationship between the resting pulmonary function and exercise tolerance had been extensively studied in this group of patients.<sup>9,13</sup> In most previous studies, they found loose association between maximal exercise capacity (Wmax) and Forced expiratory volume in one second ( $FEV_1$ ), Forced vital capacity (FVC) or even Diffusing lung capacity (DLCO).<sup>9,11</sup>

Recently, it has been shown that indices related to dynamic hyperinflation, such as inspiratory capacity (IC), are more closely related to exercise tolerance than  $FEV_1$ .<sup>12,13</sup> With COPD patients tidal volume ( $V_T$ ) during exercise increases only at the expense of the inspiratory reserve volume (IRV); thus the maximal  $V_T$  during exercise ( $V_{T\max}$ ) should depend mostly on the magnitude of resting IC. Since Wmax is related to  $V_{T\max}$ , there should be a close association of Wmax and IC.<sup>7,14</sup>

The inhaled bronchodilator reduces exercise DH and improves inspiratory pressure reserve and neuroventilator coupling. So the change in DH and

neuroventilatory coupling may be the main determinants in reducing breathlessness<sup>7</sup>. However, the inhaled bronchodilator is usually prescribed; as needed, therefore, the frequency and dosage of the inhaled bronchodilator may be directly related to the perception both of the dyspneic symptom and the level of symptom relief afforded by the medication. To our knowledge, the correlation between the perception of exertional dyspnea and the baseline pulmonary function or even the change of pulmonary function after exertional dyspnea have never been investigated in Thai patients with COPD.

The goals of this study are, firstly, to find the pulmonary function parameters that could predict the exercise tolerance in the patients with COPD and, secondly, to verify the correlation between the change of pulmonary function after exercise and the perception of exertional dyspnea, as well as the work at the level of maximal exertional dyspnea, as exercise tolerance.

## Materials and Methods

### Subjects

Fifteen Thai male COPD patients, with functional class I-II according to the New York Heart Association function Classification were recruited. The diagnosis was made according to GOLD guidelines<sup>15</sup>. All patients had previously attended the COPD clinic at Siriraj Hospital and had been receiving the optimal medical therapy for at least 8 weeks before being enrolled. Their clinical and functional classes were stable at the time of the study, i.e., there were no exacerbation, no change in the dosage of bronchodilator medication and no significant change in spirometric values during the

preceding 8 weeks. All patients had stopped smoking for at least 6 months before the study. None was participating in a respiratory training program nor was receiving home oxygen therapy or home noninvasive mechanical ventilation. All of them agreed to participate in the study and signed the informed consent form.

The patients were excluded if they had evidence of asthma, other concomitant lung diseases, cardiovascular diseases, peripheral vascular diseases, neuromuscular diseases, musculoskeletal disorders or other disabling conditions that would interfere with the tests. The study was also stopped if the patients were unable to cooperate, or had oxygen desaturation of less than 80% in room air during exercise.

## Methods

### Pulmonary function tests

Each patient underwent pulmonary function studies, including the spirometry and lung volume with capacity study, both before and after exercise. All pulmonary function tests were measured three times (using spirometer: Sensor-Medics Vmax 229; Yorba Linda, CA). The acceptance of spirometric data was made according to the American Thoracic Society standard<sup>15</sup>. Absolute lung volume was measured with the nitrogen washout method (Sensor-Medics Vmax 229; Yorba Linda, CA). The reference values from the reference spirometric values for healthy lifetime nonsmokers in Thailand<sup>17</sup> were used. Because there was no current equation for predicting normal spirometric IC value, a predicted normal value for IC was calculated as predicted TLC minus predicted FRC. Oxygen saturation was indirectly measured using pulse oxymeter (BCI international 3301; Waukesha, Wisconsin).



### Perception of exertional dyspnea

Symptom severity was assessed using two scales: a modified Borg scale<sup>18</sup> and a visual analog scale (VAS).<sup>19</sup> The modified Borg scale was baseline evaluated before the exercise. The VAS was used after the exertional dyspnea to rate any changes in their sensation compared with their baseline states.

The modified Borg scale is from 0 to 10; the subject was instructed that 0 represented no dyspneic sensation at all and that 10 represented the most severe dyspneic sensation that they could imagine. The VAS was an interval scale, which was anchored at one end by 'very much better' and at the other end by 'very much worse'. The middle of the scale was marked with the phrase 'no change'. The VAS was 20 cm. in length and a value in cm. was measured from the 'no change' point to the point marked by the subject on the scale.

### Exercise study

An incremental symptom-limited exercise test was performed using an electrical braked cycle ergometer (Sensor medics: Yorba Linda, CA). Subjects were cycled at the rate of 50-60 revolution-min<sup>-1</sup> (rpm), with the external power started at 60% of target work rate ( $= (53.76 \times \text{measured FEV}_1) - 11.07$ ) 20 for 5 minutes and then increased the work rate 10% each minute until their maximal work rate was called as ' $W_{\text{final}}$ ' and the total work load ( $W_{\text{total}}$ ) was calculated as the sum of the work rate at each step of exercise (from start to finish) multiplied at each step.

Nevertheless, if the patient stopped the exercise because of leg fatigue or other causes other

than exertional dyspnea, he then would be excluded from the study.

### Statistical analysis

Data were presented as mean  $\pm$  S.D. The conventional level of statistical significance ( $p < 0.05$ ) was used for all analyses. The association between  $W_{\text{final}}$ ,  $W_{\text{total}}$  or VAS (dependent variables) and the baseline Borg scale, the resting pulmonary function, and the change of pulmonary function after exertional dyspnea (independent variables) were determined using Pearson's correlation co-efficiency analysis. The best-value was selected as the strongest significant contributor.

### Results

Fifteen patients from the COPD clinic of the Division of Respiratory Disease and Tuberculosis, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, were recruited; four patients were excluded, ie, two patients were not able to complete the pulmonary function test and two patients stopped the exercise due to leg fatigue. Only 11 patients' data were analyzed. The patients' demographic data, baseline modified Borg scale and baseline pulmonary function are shown in Table 1 to 3. The mean age was 67.6 year with appropriate mean BMI (23.3) and all had normal mean baseline vital signs. The baseline Borg scale ranged from 3 to 7. The mean  $\text{FEV}_1$  was 48.53% predicted and the mean  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  ratio was 54.43% predicted. Most patients had lung hyperinflation as reflected by high RV (mean 133% predicted) and high TLC (mean 108.93% predicted). The mean PImax was 78 cm H<sub>2</sub>O. None had hypoxemia at rest or after exercise.

**Table 1** Demographic data of 11 COPD patients

	Mean± SD	Range
Age (year)	67.6± 7.7	57-81
Height (cm)	163.5± 5.6	156-173
Weight (kg)	62.7± 13.3	47-91
BMI	23.3± 4.4	19.3-33
Smoking (pack-year)	40.8± 26.4	2.5-80

**Table 2** Symptom and vital signs at entry of 11 COPD patients

	Mean± SD	Range
Modified Borg scale	5.2± 1.3	3-7
Pulse (/min)	83.46± 9.59	68-104
Mean B.P. (mmHg)	99.67± 14.04	70-127
R.R. (/min)	20± 2.97	16-24

**Table 3** Pulmonary function : baseline and per cent change after exercise of 11 COPD patients

Pulmonary function	Baseline value		% change
	Absolute	% predicted	After exercise
	mean ± SD	mean± SD	mean± SD
Plmax (cmH <sub>2</sub> O)	78± 19.28	-	(-1.13) ± 12.24
O <sub>2</sub> sat (%)	96.73 ± 1.9	-	(-0.45)± 2.12
FVC (L)	2.53 ± 0.65	86.67 ± 7.77	3.11± 4.7
FEV <sub>1</sub> (L)	1.1 ± 0.42	48.53± 13.01	7.7± 8.92
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	43.1 ± 7.6	54.43± 9.25	5.1± 8.97
PEFR (L/min)	3.3 ± 0.89	45.21± 13.62	1.88 ± 21.18
TLC (L)	5.58 ± 1.26	108.93± 18.47	(-3.47)± 13.11
SVC (L)	2.77 ± 0.62	96.1± 15.87	(-0.44)± 7.49
RV (L)	2.81 ± 1.16	133.17± 50.99	(-2.96)± 24.81
FRC (L)	3.95± 1.8	126.29± 31.78	(-4.43)± 16.14
IC (L)	1.63± 0.43	81.78± 15.84	(-4.67)± 10.93
V <sub>T</sub> (L)	0.8 ± 0.27	-	3.78± 16.8

The mean final levels of work rate ( $W_{\text{final}}$ ), the mean total work rate ( $W_{\text{total}}$ ) and VAS are shown in Table 4. The mean  $W_{\text{final}}$  was 45.8 Watt and positively correlated with all pulmonary function parameters (Table 5) and it was shown that  $FEV_1$  had the best correlation ( $r = 0.973$  and  $p\text{-value} < 0.001$ ). The mean  $W_{\text{total}}$  was 242.4 Watt-min and positively correlated with all pulmonary function

parameters (Table 6). The  $FEV_1$  again showed to have the best correlations ( $r = 0.964$  and  $p\text{-value} < 0.001$ ).

In our study, there was no significant correlation between exercise tolerance either  $W_{\text{final}}$  or even  $W_{\text{total}}$  and the per cent change of pulmonary function after exercise.

**Table 4** Work of 11 COPD patients

	Mean $\pm$ SD	Range
Final level of work rate (watt)	45.8 $\pm$ 30.9	16-130
Total work rate (watt* min)	242.4 $\pm$ 178.2	58-725
Change of symptom (VAS)	(-7) $\pm$ 21	(-10)-(-3)

**Table 5** Significant correlation between baseline pulmonary functions and final work rate of 11 COPD patients

Pulmonary function	R	p-value
SVC	0.781	0.005
IC	0.692	0.018
$FEV_1$ (% predicted)	0.789	0.004
$FEV_1/FVC$ (% predicted)	0.613	0.045
FVC	0.836	0.001
$FEV_1$	0.973	< 0.001
$FEV_1/FVC$ (%)	0.678	0.022
PEFR	0.657	0.028

**Table 6** Significant correlation between baseline pulmonary functions and total work rate of 11 COPD patients

Pulmonary function	R	p-value
FVC	0.833	0.001
$FEV_1$	0.964	< 0.001
$FEV_1/FVC$ (%)	0.664	0.026
PEFR	0.65	0.03
SVC	0.785	0.004
IC	0.681	0.021
$FEV_1$ (% predicted)	0.781	0.005

The VAS, which was rated after exercise, ranged from 3 to 10 (mean = 7) in the 'very much worse' end and negatively correlated with only 2 parameters (Table 7); i.e: FEV<sub>1</sub> (both absolute values and % predicted) and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio (both absolute values and % predicted). However, FEV<sub>1</sub>

revealed the best correlation ( $r = -0.698$  and  $p\text{-value} = 0.017$ ). Regarding the change of pulmonary function, there was a positive correlation between per cent change or FEV<sub>1</sub> and VAS. ( $r = 0.824$  and  $p\text{-value} = 0.002$ ).

**Table 7** Significant correlation between baseline pulmonary functions and change of symptom (VAS) of 11 COPD patients

Pulmonary	R	p-value
FEV <sub>1</sub>	-0.633	0.036
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	-0.698	0.017
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	-0.634	0.026
FEV <sub>1</sub> /FVC (% change)	-0.661	0.027
FEV <sub>1</sub> (% change)	0.824	0.002

## DISCUSSION

The main findings of the presented study were as follows: 1). Some baseline pulmonary function parameters had correlation with measures of exertional dyspnea. Baseline FEV<sub>1</sub> had not only the best significant negative correlation with perceptual dyspneic symptom ( $r = -0.698$ ,  $p = 0.017$ ) but also the best significant positive correlation with exercise tolerance ( $r = 0.973$ ,  $p < 0.001$ ). 2.) After the patients felt exertional dyspnea, it was significantly worse in FEV<sub>1</sub> ( $r = 0.824$ ,  $p = 0.002$ ).

Although we found a significant correlation between perceptual dyspnea and baseline FEV<sub>1</sub> (negative correlation) and also a correlation between exercise tolerance and baseline FEV<sub>1</sub> (positive correlation), more subjects were needed to calculate a predictive equation using multiple regression analysis for practical implications.

The presented data also confirmed the finding of Calson et al<sup>11</sup>, that FEV<sub>1</sub> was the best predictor in all baseline pulmonary function parameters with exercise tolerance in patients with COPD ( $r = 0.70$ ). However, Murariu et al<sup>12</sup> found that there were 3 baseline pulmonary function parameters that correlated with exercise tolerance: IC ( $r = 0.81$ ,  $p < 0.001$ ), FVC ( $r = 0.64$ ,  $p < 0.001$ ), FEV<sub>1</sub> ( $r = 0.54$ ,  $p < 0.01$ ). In addition, Diaz et al<sup>21</sup> also found that the baseline IC still showed the best correlation to exercise tolerance ( $r = 0.75$ ,  $p < 0.0001$ ). Compared to our study, although IC was significantly correlated with exercise tolerance ( $r = 0.692$ ,  $p = 0.018$ ), it was not one of the most significant determinants. However, there were many explanations such as, in the Murariu study, the patients were both COPD and asthmatic and they also had less severe disease (mean FEV<sub>1</sub>% predicted =

68±21) than the patients in our study (mean FEV<sub>1</sub> % predicted = 48.53±13.01). The study designs were also different. In the Diaz study, the demographic data was similar to our study, thus IC was shown the same degree of correlation. However, the correlation of exercise tolerance with FEV<sub>1</sub> was not reported.

Considering the perception of exertional dyspnea, Martin et al<sup>22</sup> demonstrated a correlation between the change of the Borg scale and the change of IC (r=0.49, p=0.00001). In our study, we chose VAS to represent the perception of exertional dyspnea; and there was also the difference in study design.

The limitations of our study was: 1) small population, (only patients in FC I-II) 2) We used an electrical braked cycle ergometer that might have represented the real daily activities of same people and the target for exercise was subjective by perception of exertional dyspnea, so the individual final work rate might not be the real maximal work rate. 3) In real life, beyond FEV<sub>1</sub>, there were other factors that might have contributed to the exertional dyspnea i.e. respiratory muscle strength, deconditioning, individual difference in the perception of symptoms.

The clinical implications of our study shows, firstly, that the FEV<sub>1</sub> was one of the predictors to estimate the exercise tolerance of COPD patients and, secondly, that the exertional dyspnea was correlated to the changed FEV<sub>1</sub> which was the objective evidence of increasing airway obstruction. Therefore the suggestion of an inhaled bronchodilator as needed based on symptoms might be reasonable. However, further study is necessary to prove the benefit of the inhaled bronchodilator in symptom relief by improving pulmonary function.

## Acknowledgement

The author is grateful to Professor Khun Nanta Maranetra for her valuable contributions and would like to thank Mr. Chana Naruman for his technical assistance as well as Mrs. Amolwan Dechapol for typing the manuscript.

## References

1. Mahler DA and Harver A. A factor analysis of dyspnea ratings, respiratory muscle strength, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:467-470.
2. Wegner R, Jorres RA, Kinsted DK, et al. Factor analysis of exercise capacity, dyspnoea ratings and lung function in patients with severe COPD. *Eur Respir* 1994;7:725- 729.
3. Dodd DS, Brancatisano T and Engel LA. Chest wall mechanics during exercise in patients with severe chronic airflow obstruction, *Am Rew Respir Dis* 1984; 126:33-38.
4. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, et al. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardio-respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2021-2031.
5. Montes de Oca M and Rassulo J. Cell BR. Respiratory muscle and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1284-1289.
6. Marin JM, Montes de Oca M, Rassulo J, et al. Ventilatory drive at rest and perception of exertional dyspnea in severe COPD. *Chest* 1999;115:1293-1300.
7. Belman MJ, Botnick WC and Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:967-975.
8. O'Donnell DE and Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1351-1357.

9. Gilbet R, Keighley J and Auchincloss JH. Disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1964;90:383-394.
10. Jones NI, Jones G and Edwards RHT. Exercise tolerance in chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1971;130:477-491.
11. Carison DJ, Ries AL and Kaplan RM. Predicting maximal exercise tolerance in patients with COPD. *Chest* 1991;100:307-311.
12. Nurariu C, Ghezo H, Milic-Emili J et al. Exercise limitation in obstructive lung disease. *Chest* 1998; 114:965-968.
13. Bauerle O, Chrusch CA and Younes M. Mechanism by which COPD affects exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:57-58.
14. Koulouris NG, Dimopoulou I, Valta P, et al. Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients. *J Appl Physio* 1997;82:723-731.
15. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-1276.
16. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-1136.
17. Dejsomritrutai W, Nana A, Maranetra KN, et al. Reference spirometric values for healthy lifetime nonsmokers in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2000; 83:457-465.
18. Simon PM, Schwartzsrein RM, Weiss JW, et al. Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1021-1027.
19. Lewis RA, Lewis MN and Tattersfield AE. Asthma induced by suggestion: is it due to airway cooling? *Am Rev Respir Dis* 1984;129:691-695.
20. American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenges testing-1999. *Am Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-329.
21. Diaz O, Villafrance C, Ghezze H, et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2000;16:169-175.
22. Martin JM, Carrizo SJ, Gascon M, et al. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute -walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1395-1399.





# CONTROLLING MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS AND ACCESS TO EXPENSIVE DRUGS: A RATIONAL FRAMEWORK

Attapon Cheepsattayakorn M.D., FACP, FCCP

*10<sup>th</sup> Zonal Tuberculosis and Chest Disease Center, 10<sup>th</sup> Office of Disease Prevention and Control,  
Department of Disease Control, Ministry of Public Health, Thailand*

The emergence and spread of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) could threaten global TB control. The treatment of patients with MDR-TB is prolonged, expensive and often unsuccessful. Many experts assert that standard TB control prevents the emergence of MDR-TB in a cost-effective way. Others argue that it is unethical to abandon patients with MDR-TB and maintain that, if untreated, MDR-TB strains will become dominant and undermine TB control in future generations. These arguments are of particular consequence in settings where resources are scarce. While additional evidence would help to define the right point between efficiency and equity, we propose a preliminary rational framework for addressing the problem of MDR-TB in various circumstances.

## Genesis and magnitude of multidrug-resistant TB<sup>1</sup>

Treatment with only one effective drug, because of inappropriate prescription or poor

adherence, suppresses the growth of organisms susceptible to it but permits the multiplication of isolated strains with spontaneous drug-resistance mutations. This phenomenon is called acquired drug resistance. Subsequent transmission leads to TB disease in new patients which is drug-resistant at the outset, a phenomenon known as primary resistance. Independent, cumulative events result in MDR-TB, defined as resistance to at least isoniazid and rifampicin. Both the creation and the transmission of drug resistance contribute to its incidence.

Resistance to TB drugs emerged soon after their introduction 50 years ago. A survey conducted by the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease in 17 countries during the late 1950s found primary resistance of 3.7% for streptomycin, 3% for isoniazid, and 1% for both drugs together. Clinical outcomes were poorer with dual resistance (analogous to MDR-TB today), but the problem was deemed unimportant

because it accounted for only a small proportion of treatment failures. Furthermore, clinical trials demonstrated that standard treatment without routine baseline testing for drug susceptibility produced outcomes similar to those obtained where such testing was applied and individualized treatment was given. The introduction of rifampicin in the early 1970s brought about ambulatory short-course chemotherapy, a regimen of three or four drugs including rifampicin for at least the first two months, given over six to nine months. This reinforced hopes for the elimination of TB.

By the early 1990s the incidence of TB had increased in the USA, following reductions in control programmes associated with the HIV epidemic, growing poverty, and homelessness. Poor adherence to recommended treatment regimens by doctors and patients fostered high levels of MDR-TB. MDR-TB came to widespread attention with the occurrence of nosocomial and prison outbreaks. High case-fatality rates and cases of MDR-TB among health care workers and others led to an increase in public concern. WHO declared TB a global emergency in 1993, focusing on developing countries where 95% of cases occurred.

Although MDR-TB was one of many concerns in global TB control, there were no data on the magnitude of the problem. For this reason, WHO and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease began the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance in 1994. A network of supranational reference laboratories provided quality control for drug susceptibility-testing. It emerged that the prevalence of multidrug resistance among new patients was generally low, the median value being 1%,

especially in Africa. However, several hot spots, i.e. countries or regions where the prevalence of multidrug resistance among new TB patients exceeded 3%, were identified, particularly in the former Soviet Union. Drug resistance was found in all 72 countries surveyed by 2000.

### **International response to growing problem of multidrug-resistant TB<sup>1</sup>**

Because of the low prevalence of multidrug-resistance in most countries, WHO stressed basic TB control as the priority for the prevention of MDR-TB in low-income countries. The world body did not advocate treatment against MDR-TB on a large scale but recommended that individual patients with MDR-TB be referred to clinical experts. The reasons for these recommendations included: i) uncertainties about the risk posed by MDR-TB and the rapidity of its spread; ii) the high costs and poor results of treatment in patients with chronic MDR-TB before the 1990s; and iii) the potential diversion of resources to MDR-TB instead of expanding the DOTS strategy (the TB control strategy recommended by WHO and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease).

The scenario changed in the second half of the 1990s. In New York City, individualized chemotherapy based on drug susceptibility-testing became nearly as effective in new patients with MDR-TB as in those with drug-susceptible TB and the number of MDR-TB cases decreased by more than 90% during the decade. The relatively large number of cases in rich countries made second-line drugs (amikacin, kanamycin, capreomycin, cycloserine, para-aminosalicylic acid (PAS), ethionamide, and the fluoroquinolones) more available and affordable. Yet questions remained about

which interventions had led to New York City's success, and about the need, feasibility and cost-effectiveness of this approach in countries with fewer resources.

A pilot project involving community-based treatment of MDR-TB in northern Lima, Peru, challenged the status quo: it was shown that it was possible to cure MDR-TB on an out-patient basis in a country where TB was endemic. Advocates of individualized treatment for the control of MDR-TB argued that empirical short-course chemotherapy regimens could amplify the problem of MDR-TB in patients already infected with strains resistant to one or more drugs. The human rights of patients dying with MDR-TB in Russian prisons were highlighted. The spectre of an explosive, transnational epidemic of MDR-TB was raised, and the price of inaction became a subject of intense debate.

In 1999, WHO created a working group on "DOTS-Plus for multidrug-resistant tuberculosis" to address the management of MDR-TB under programme conditions. This initiative seeks to assess the feasibility and cost-effectiveness of treating MDR-TB in low-income and middle-income countries. Several pilot projects, using different management and therapeutic strategies, are under way. DOTS-Plus has already successfully negotiated a 90% price reduction for selected projects with the pharmaceutical industry.

### **Significance of multidrug-resistant TB<sup>1</sup>**

MDR-TB is still infrequent in most countries. Its global prevalence in new patients remains below 2%, decades after the introduction of tuberculosis drugs. Increases, although rapid in outbreak settings with immunocompromised people, e.g. those affected by AIDS or malnutrition,

have generally been gradual. On the other hand, in hot spots in Eastern Europe and elsewhere the levels of MDR-TB are alarming.

While some strains of MDR-TB have caused large outbreaks, recent analyses based on molecular epidemiology suggest that they are, on average, less infectious than drug-susceptible organisms. Genetic mutations that confer a survival advantage in the presence of an environmental factor may become a functional burden in the absence of such selective pressure. The selection factor for MDR-TB is inadequate drug treatment, which is prevented by directly observed therapy. Thus, even in the absence of widespread treatment of MDR-TB, the prevalence of the latter does not necessarily increase.

After TB control was strengthened in New York City the number of MDR-TB cases fell much faster than the total number of TB cases. Similarly, during the 1960s in Kolin, then in Czechoslovakia, the number of chronic cases fell ten times faster than new TB cases. While second-line drugs were used in those instances, strains that were virtually pan-resistant also disappeared and declines in MDR-TB were achieved with standard short-course chemotherapy. With DOTS in place, curing MDR-TB appears to accelerate such trends, with a time-limited increase in costs.

Globally, an estimated 20% of patients with TB default or fail to respond to therapy but less than 2% have MDR-TB. The vast majority of patients who are not successfully treated do not have MDR-TB, even in hot spots, indicating failure to ensure that drugs are taken properly. This represents inadequacy in the implementation

of basic DOTS programmes more than failure in the drugs themselves.

Furthermore, a poorly functioning programme can create MDR-TB much faster than it can be treated, even if unlimited resources are available. MDR-TB results from poor TB management, i.e. inadequate drug treatment followed by lapses in infection control, and its prevalence is up to ten times higher in previously treated patients than in new patients. The highest priority in stopping MDR-TB must therefore be its prevention. The establishment of DOTS programmes has been shown to reduce the development of MDR-TB in addition to cutting TB mortality by 70%.

The programme benefits of treatment against MDR-TB are being evaluated. The costs are substantial. Such treatment requires the administration of drugs that are more toxic and less effective and are given for at least three times as long and at 100 times the cost of basic short-course chemotherapy regimens. TB control programmes could spend over 30% of their budgets on less than 3% of their cases. Cost-effectiveness analyses are needed before treatment against MDR-TB is implemented in national programmes.

Susceptibility-testing for second-line anti-TB drugs has not been standardized and has yet to be systematically evaluated for individual clinical management in developing countries. In a community with a true prevalence of MDR-TB of 3%, a laboratory with an average drug susceptibility-testing specificity for rifampicin of 98% and a sensitivity of 96% would report a prevalence of 4.8%, but one-third of patients reported as having MDR-TB would not have it. Widespread testing and treatment of MDR-TB might subject some patients without it to unnecessary expense and toxicity.

The DOTS strategy, developed and field-tested during the 1970s and 1980s, was not designed to cure patients with MDR-TB, especially those with chronic disease. However, DOTS can prevent MDR-TB from becoming a serious problem in a population. This has been demonstrated in Benin, Cuba, the Czech Republic, and Kenya, where MDR-TB is virtually non-existent. It is also possible that DOTS can reduce MDR-TB once it has occurred; in Burkina Faso, Hong Kong (China), Chile, Sierra Leone, and Uruguay, MDR-TB is rare and decreasing.

Worldwide, less than one-third of patients with TB are treated in DOTS programmes. At most, half the estimate number of patients with TB are officially detected and barely 60% of these complete treatment. From a global public health perspective, therefore, the top priority should be the expansion of DOTS. In individual countries or parts of countries, however, additional strategies may be appropriate. In settings where there are large outbreaks of MDR-TB an intensive approach, including infection control, is essential.

### **Rational strategy for controlling multidrug-resistant TB<sup>1</sup>**

On the basis of data from the WHO/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease surveillance project, groups countries according to the proportion of TB patients completing treatment successfully and the level of MDR-TB among previously untreated patients. Specific cut-points for what constitutes good clinical outcomes and high levels of MDR-TB have not been empirically validated. The resulting matrix provides a reasonable framework for deciding whether to implement treatment against MDR-TB. Since approximately 70% of new cases of MDR-

TB occur in only 10 countries a global strategy could emerge while individual countries take appropriate action.

Countries in which the treatment success rate, i.e. the proportion of new patients who complete the scheduled treatment whether bacteriological cure is documented or not, is less than 70% should give top priority to the introduction or improvement of the DOTS programme. Second-line drugs should not be widely available in such settings. Similarly, in countries with multidrug resistance levels below 1.5% the treatment of MDR-TB is not a priority, although it could be undertaken on individual clinical grounds with appropriate laboratory support. This category would include most African countries, where it is more important to expand DOTS and to consider interventions to limit the impact of HIV on TB.

Almost no country with treatment success above 85% has a rate of primary MDR-TB above 5%. Countries in quadrant with intermediate levels of multidrug resistance and achieving more than 85% treatment success, generally countries where DOTS has been well implemented in recent years, are prime locations for DOTS-Plus programmes. A good laboratory and directly observed therapy are essential for the avoidance of patient misclassification and the selection of resistance to second-line drugs. In these few countries, resource mobilization and international assistance for the treatment of MDR-TB is justified.

Resource-rich countries would generally offer treatment for patients with MDR-TB. In resource-poor countries, where national programmes can barely afford DOTS, nongovernmental organization could provide assistance in

the implementation and evaluation of DOTS-Plus pilot projects.

The hot spots with multidrug resistance levels above 5% represent international public health emergencies. The countries concerned cannot administer individualized treatment against MDR-TB without creating even more drug resistance. If a programme cannot deliver two to four non-toxic drugs for six to nine months after sputum smear microscopy has been performed, the delivery of five to eight drugs that are often toxic for 18-30 months with culture and first-line and second-line drug susceptibility-testing is nearly impossible. Such settings require a complete overhaul of control activities and outbreak control operations, and coordinated, intensive and sustained international assistance.

The importance of infection control practices should be emphasized. Outbreaks in crowded settings such as hospitals, shelters or prisons, particularly among immuno-compromised individuals (with AIDS or malnutrition), are a common denominator in MDR-TB hot spots. Ending such outbreaks was vital in turning the tide of MDR-TB in New York City and Milan. No single intervention can control MDR-TB but the various tools available should be applied wisely: firstly, good DOTS and infection control; then second-line drug treatment. The interval between the two depends on the local context and resources.

### **TB control and access to second-line drugs: better model needed<sup>1</sup>**

Pablos-Méndez et al rightly point out that multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is not a major pandemic. However, as drug-susceptible TB is a worldwide problem, the first priority for

national TB programmes should be the implementation or expansion of the DOTS strategy, MDR-TB is in most cases a sign of poor programme performance, although there may be highly virulent strains spreading rapidly. A weak national programme can do more harm than good if its main focus is the widespread introduction of second-line drugs to manage this problem.

To tackle MDR-TB Pablos-Méndez et al. propose a matrix based on two variables: treatment success for new TB cases, and prevalence of primary MDR-TB. They propose that the use of second-line drugs should be limited to countries which belong in specified quadrants according to these two variables. We find it questionable that the management of an MDR-TB, or any other disease, should be based on only two variables. We live in a world in which the control of illness calls for modern multidisciplinary approaches. We will come back to this point.

The proposal of Pablos-Méndez et al is difficult to accept for at least two reasons. Firstly, more than two variables are needed to decide if a country should treat MDR-TB. For instance, a country may score well on treatment success, have a low number of primary MDR-TB cases but still have a high number of treatment failure cases (a variable not taken into account in the proposed model), which are likely to have MDR. Such a country may need to implement management of MDR-TB as well as DOTS, regardless of its level of primary MDR and treatment success. Furthermore, treatment success could be a very misleading variable since it is the result of cure plus treatment completion. There are some examples of poor national TB programmes having high rates

of success upon completion of treatment but low cure rates.

Secondly, do we really need cut-off points to manage a disease? On what basis can we choose 5% and not, say, 3% for MDR prevalence, or 70% and not, say, 60% for treatment success? No biological, statistical or epidemiological reason is given for choosing such cut-off points. A straightforward indication of the point at which to start management of MDR-TB could be helpful, but the issue is not that simple, and other matters need to be carefully looked at when taking such a decision. The assertion that DOTS can reduce MDR-TB has not been fully proved, although it is clear that short-course chemotherapy can prevent MDR-TB. Countries that have reduced MDR-TB have also used second-line drugs and it is not clear to what extent the use of both first-line and second-line drugs have contributed to reducing MDR-TB. It is also well known that short-course chemotherapy, one of the pillars of DOTS, only cures an unacceptable low fraction of MDR-TB.

The approach suggested by Pablos-Méndez et al needs rethinking. First of all, any model for managing MDR-TB must recognize that such a decision has to be made by the countries concerned. It will depend on several national factors, including the resources available, the epidemiological profile, the status of TB control, and ethical and humanitarian issues. Certainly an economic threshold is likely to exist. A country choosing whether to manage MDR-TB may benefit from a comprehensive multidisciplinary assessment of its situation, in order to decide if such drugs are needed or not. If the decision to go ahead is made, the path to follow should be a strategy that in-



cludes—but is not limited to—DOTS to reduce transmission of MDR *M. tuberculosis* strains.

The international community needs to pursue a feasible and cost-effective strategy to manage MDR-TB, which enables countries to offer a cure to patients. Although current evidence is limited, there are indications that treatment of MDR in resource-limited setting with strong TB control programmes may be feasible and cost-effective. This information can benefit patients even in setting where MDR-TB rates are below or above the threshold proposed by Pablos-Méndez et al.

### **First requirement for control of multi-drug-resistant TB: realism<sup>1</sup>**

The primary cause of an uncontrolled and increasing TB epidemic worldwide is the neglect of TB control programmes. This neglect is evidenced by lack of political support, scarce financial resources, and little or no leadership. Successful programmes in both industrialized and developing countries indicate that a DOTS strategy prevents multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). The timely and appropriate diagnosis and treatment of new and previously-treated TB patients is the focus in DOTS. As Pablos-Méndez et al. suggest, a DOTS-Plus strategy is needed to control MDR-TB only after the DOTS programme has been established and is being adequately implemented.

However, besides the epidemiological and operative factors involved in implementing a DOTS-Plus strategy, there is an international debate about the ethics and humanism involved. To deny treatment to patients with MDR-TB is to violate their human rights. Experience in Peru indicates the need for sustained and long-term efforts in preventing the emergence of MDR-TB

with a DOTS strategy. Only then does it become possible to treat MDR-TB by applying a DOTS-Plus strategy in the context of an efficient, sustainable and comprehensive TB control programme.

The major area of controversy in applying a DOTS-Plus strategy is about the use of standardized or individualized regimens to treat MDR-TB in countries with limited resources. In high income countries with a low incidence of TB and sufficient financial, technical and human resources, MDR-TB treatment with individualized regimens is based on drug susceptibility tests. The feasibility of using this approach in low-or medium-income countries has not been assessed. The options for using standardized or individualized regimens for MDR-TB in these countries should be examined in pilot projects. These should obtain comparable data and have the following aims: to develop an evidence-based approach; to design and implement the most appropriate strategy according to the epidemiology and operational conditions in each country; and to be subject to rigorous evaluation by international standards. A DOTS-Plus strategy should also be based on national and international technical assistance to tackle MDR-TB.

The major components for the implementation of a DOTS-Plus strategy would then be: (i) an efficient, effective and integrated TB control programme; (ii) first-line and second-line anti-TB drugs provided free of charge to each patient with MDR-TB; (iii) drug susceptibility tests for first-line and second-line anti-TB drugs, not charged to the patients; (iv) appropriately designed regimens for MDR-TB, standardized or individualized; (v) a reporting system for data management, monitoring and evaluation of individual and aggregated

data on MDR-TB cases; (vi) community-based strategies, with the participation of local governments in order to enhance adherence to the regimens; and (vii) the adequate training and organization of health professionals responsible for the care of MDR-TB patients.

Countrywide public health and political commitment to sustaining the DOTS strategy remains the most important element for implementing DOTS-Plus strategies. In reality it may be the only means of achieving MDR-TB control.

### **Multidrug-resistant TB-unexamined costs and complexities<sup>1</sup>**

Pablos-Méndez et al touch on many problems that have to be considered carefully before even the first steps towards comprehensive control of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) can be contemplated. I will mention only three of these, and only very briefly.

The first is the administration of second-line drugs, once they have been obtained. Such slight experience as currently exists in cohort treatment of MDR-TB comes mainly from relatively controlled situations. In these places it has been possible to marshal the resources needed to ensure compliance over the long period of treatment and the management of its manifold side-effects. Even in an urban situation such as Lima, Peru, the cost of establishing the basis for ambulatory care was enormous, and those arrangements cannot yet be contemplated for the rural areas.

As the authors point out, case-holding and compliance are the major difficulties in first-line DOTS programmes and a potent cause of MDR-TB. Yet few of the situations which might

qualify as MDR sites on the authors' matrix have anything like the support mechanisms in place to ensure an effective control programme. Also, control must, presumable, imply legislative regulation of the drug supply.

A second issue is how countries, until now supposedly not exposed to heavy burdens of MDR-TB, discover they have problems. Many countries, especially in sub-Saharan Africa, have managed to institute effective DOTS programmes on the basis of microscopy alone. Few have culture facilities for the majority of patients, let alone the quality control mechanisms to maintain their performance. In these countries, the outcome "treatment failure" tends to play a much smaller role than elsewhere, and it is rarely subjected to further investigation. To set up culture facilities in order to investigate and treat MDR-TB would entail costs that few of these countries could contemplate.

A third difficulty, common to all too many WHO papers, is to base statements about a whole country on findings from a small, often atypical, model area. Yet the difference between a special, usually heavily funded, trial area and the rest of a country is often greater than differences between countries. With suitable caveats, such matters are not of great importance in a summary paper except that they may inhibit discussion of the potential for disease control in isolated circumstances such as prisons, displaced persons' camps etc. Such sites may meet criteria for MDR-TB control which exist nowhere else in the country and they should be considered eligible, even in isolation.

These thoughts are proffered only as an addendum to what seems to me a very useful and well-written paper.

### **DOTS-Plus in the Philippines, a high-burden country: funds needed<sup>1</sup>**

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is a global problem requiring a global solution. The article of Pablos-Méndez et al provides a rational framework for finding such a solution.

The Philippines is ranked No.7 on the list of 22 high-burden countries for TB. DOTS was introduced at the public health centres only in 1992, and treatment success was 87% (J. Lagahid on the DOTS strategy at the Department of Health, Personal communication). MDR-TB is estimated to be present in 1.5% of new cases, although a precise assessment still has to be made. These rates would put the Philippines in the “f” category on the matrix of Pablos-Méndez et al for rationalizing the control of MDR-TB. Here MDR-TB treatment is not seen as a priority of the national TB control service, but to be allowed in specialized centres with appropriate laboratory support and help from nongovernmental organizations.

Only a third of the patients who seek medical care for TB in the Philippines are treated at a public health centre. The majority are treated by private practitioners. The Makati Medical Center, a tertiary referral private hospital, established a DOTS Clinic in 1999 in the spirit of private-public collaboration in TB control. Re-treatment cases in this clinic steadily increased, and now account for 44% of the patients enrolled. Treatment success in two cohorts analyses showed a decline from 85.3% in the first year to 68.2% in the

second, with a corresponding increase in failure rates from 5.6% to 10.3%. All the failures were MDR-TB among the re-treatment cases. Treatment for these MDR-TB cases, in spite of logistical constraints, was called for clinical, public health, and socioeconomic reasons.

The transmissibility of MDR-TB, contrary to previously held beliefs, is equal to that of pan-susceptible strains. Most of our patients live in poverty, under the most adverse conditions, characterized by heavy population density and malnutrition. To leave them untreated would prolong the period of their contagiousness and increase the number of MDR-TB cases among the highly susceptible malnourished members of their community.

Despite severely limited resources, outpatient treatment was made possible for 117 patients with MDR-TB through the DOTS-Plus pilot project. Support was provided by the national TB programme of the Department of Health, the Philippines Charity Sweepstakes, and the local government unit. Results so far have been encouraging, with a 75% preliminary estimate of cure and likely cure, and 9.1% failure or likely failure, and a default rate of 7.7%. Patients who are household heads and have responded to therapy have gone back to work and are now gainfully employed.

DOTS expansion in the country, which includes harnessing the private sector to the programme, remains the priority, as this should put a stop to the generation of more MDR-TB. However, with a large segment of the population very susceptible owing to malnutrition and crowding, treatment for MDR-TB should also be

pursued, in a well-supervised fashion as practised at the Makati Medical Center's DOTS-Plus pilot project. An epidemiological study of the extent of MDR-TB in the country is urgently needed, to determine whether the Philippines should be regarded as a hot spot fuelling a global pandemic. If it is, funds for DOTS-Plus are urgently needed.

### **Examining assumptions about multidrug-resistant TB control<sup>1</sup>**

The first assumption—that strains of MDR-TB “are, on average, less infectious”—is not supported by the literature. The cluster studies referenced found that drug-susceptible TB was more likely to occur in clusters than drug-resistant TB. Nonetheless, other such studies have identified MDR-TB as a risk factor for clustering. Similarly, multiple observational reports describe the widespread dissemination of MDR clones from the W-strain family. Other groups have also raised questions about the interpretability of cluster studies for inference. Finally, longitudinal epidemiological studies of TB transmission among household contacts have failed to support this finding.

A second assumption that DOTS “can reduce MDR-TB once it has occurred” is supported only by examples of falling MDR-TB rates: no evidence has causally linked the use of DOTS alone to observed declines. In fact, the claim that DOTS can reduce rates of MDR-TB is not supported by the growing body of evidence that patients with MDR-TB have poor outcomes with short-course chemotherapy. New York City is cited as an example of successful control, yet this success was achieved through comprehensive interventions that included massive investments in infrastructure, infection control, improved case

detection, and treatment of active cases of MDR-TB.

The third assumption—that “the need to introduce second-line therapy should be determined by countrywide statistics on treatment success rates and the proportion of all cases caused by MDR strains”—may result in dangerous policy decisions. The authors suggest an arbitrary threshold for their “rational” framework; however, they note that “specific cut-points for ... good clinical outcomes and high levels of MDR-TB have not been empirically validated.” Because MDR-TB outbreaks are focal, countrywide averages may underestimate the seriousness of the problem. Additionally, focal outbreaks present an opportunity to develop a control strategy before the MDR-TB rates compromise the efficacy of DOTS programmes.

Lastly, it is assumed that to prioritize DOTS expansion “most national TB programmes do not need to introduce second-line anti-TB therapy”. Poor outcomes of DOTS re-treatment regimens documented in patients who fail their initial round of short-course chemotherapy, however, raise an important ethical challenge to this assertion. As a result, WHO must now make a decision about whether or not to recommend second-line drugs as part of standard re-treatment regimens for all DOTS programmes.

DOTS expansion is the first priority in global TB control, but it is short-sighted to conclude that the latter can be achieved without effective strategies to treat and control MDR-TB. Rather than pit DOTS expansion against MDR-TB therapy, the task at hand is to obtain dramatically increased funds for comprehensive global TB control. With the new Global Fund to Fight AIDS, TB and

Malaria, these resources may soon be forthcoming. We would argue that now, to deny access to effective treatment for those already sick on the grounds that resources are scarce would be irrational or worse.

### Management of Tuberculosis Caused by Drug-resistant Organisms<sup>2</sup>

Tubercle bacilli are continually undergoing spontaneous mutation that create resistance to individual antituberculosis drugs. However, the frequency of these single mutations is sufficiently low that with appropriate combination chemotherapy that is reliably ingested, clinically significant resistance will not develop. Most commonly the development of acquired drug resistance occurs when there is a large bacillary population, such as in pulmonary cavities, when an inadequate drug regimen is prescribed (inappropriate drugs, insufficient dosage) or when there is a combined failure of both the patient and the provider to ensure that an adequate regimen is taken. Rarely, malabsorption of one or more antituberculosis drugs may account for acquired resistance. Drug resistance is much more likely to occur in cavitary pulmonary tuberculosis because of the immense number of rapidly multiplying bacilli in the cavity(ies). During extended or repeated treatment, resistance to multiple agents may evolve. Patients with acquired drug resistance may transmit their strains to others who, if they develop tuberculosis, will have primary drug resistance.

Drug resistance in a patient with newly diagnosed tuberculosis may be suspected on the basis of historical (previous treatment) or epidemiologic information (contact with a known

drug-resistant case or coming from a region in which drug resistance is common). In such situations it is prudent to employ an empirically expanded regimen, as described previously, especially if the patient is seriously ill (Table 1).

Drug resistance can be proven only by drug-susceptibility testing performed in a competent laboratory (Table 2). The steps taken when resistance is shown to be present are of critical importance. Patients harboring strains of *M. tuberculosis* resistant to both INH and RIF (MDR) are at high risk for treatment failure and further acquired resistance; they must be referred immediately to a specialist or consultation obtained from specialized treatment centers. Patients with strains resistant to RIF alone have a better prognosis than MDR cases, but also are at increased risk for failure and additional resistance. Thus, their management should also be subject to special scrutiny.

Definitive randomized or controlled studies have not been performed among patients with the various patterns of drug resistance. In the absence of ideal evidence, practices in the treatment of patients are based on a mixture of general principles, extrapolations and expert opinion. The WHO and IUATLD have formulated standard algorithmic regimens for the management of treatment failure or chronic cases, largely based on the principles listed below, as well as on expert opinion. This approach is best suited to regions without in vitro susceptibility testing capacity and access to the full array of retreatment medications, but it is not appropriate for industrialized nations with more ample resources.

**Table 1** POTENTIAL REGIMENS FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

Pattern of Drug Resistance	Suggested Regimen	Duration of Treatment (mo)	Comments
INH ( $\pm$ SM)	RIF, PZA, EMB (a FQN may strengthen the regimen of patients with extensive disease)	6	In BMRC trials, 6-mo regimens have yielded 95% success rates despite resistance to INH if four drugs were used in the initial phase and RIF plus EMB of SM was used throughout.* Additional studies suggested that results were best if PZA was also used throughout the 6 mo (Rating BII). <sup>†</sup> (Fluoroquinolones were not employed in BMRC studies, but may strengthen the regimen for patients with more extensive disease (Rating BIII). INH should be stopped in case of INH resistance.
INH and RIF ( $\pm$ SM)	FQN, PZA, EMB, IA $\pm$ alternative agent	18-24	In such cases, extended treatment is needed to lessen the risk of relapse. In case with extensive disease, the use of an additional agent (alternative agents) may be prudent to lessen the risk of failure and additional acquired drug resistance. Resectional surgery may be appropriate.
INH, RIF ( $\pm$ SM), and EMB or PZA	FQN (EMB or PZA if active), IA, and two alternative agents	24	Use of the first-line agents to which there is susceptibility. Add two or more alternative agents in case of extensive disease. Surgery should be considered.
RIF	INH, PZA, EMB (a FQN may strengthen the regimen of patients with more extensive disease)	9-12	Daily and three times weekly regimens of INH, PZA, and SM given for 9 mo were effective in a BMRC trial <sup>‡</sup> (Rating BI). However, extended use of an injectable agent may not be feasible. It is not known if EMB would be as effective as SM in these regimens. All all-oral regimen for 12 mo should be effective (Rating BII). But for more extensive disease and/or to shorten duration, an injectable agent may be added in the initial 2 mo of therapy (Rating BIII)

Definition of abbreviations: BMRC = British Medical Research Council; EMB = ethambutol; FQN = fluoroquinolone; IA = injectable agent; INH = isoniazid; PZA = pyrazinamide; RIF = rifampin; SM = streptomycin.

FQN = Fluoroquinolone; most experience involves ofloxacin, levofloxacin, or ciprofloxacin.

IA = Injectable agent; may include aminoglycosides (streptomycin, amikacin, or kanamycin) or the polypeptide capreomycin.

Alternative agents = Ethionamide, cycloserine, p-aminosalicylic acid, clarithromycin, amoxicillin/clavulanate, linezolid.

\* Mitchison DA, Nunn AI. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:423-430.

<sup>†</sup> Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five, 6 month regimens of chemotherapy for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1339-1342.

<sup>‡</sup> Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1977;115: 727-735.



**Table 2** RECOMMENDED DRUG CONCENTRATION\* FOR SUSCEPTIBILITY TESTING

Drug	Proportion Method		Broth-based Systems			
	7H10 agar	7H11 agar	Radiometric (BACTEC)	ESP Myco	MGIT	BacT/ALERT MB†
First-line drugs	0.2 <sup>‡</sup>	0.2 <sup>‡</sup>	0.1 <sup>‡</sup>	0.1 <sup>‡</sup>	0.1	0.09
Isoniazid	1.0	1.0	0.4	0.4	0.4	0.4
Isoniazid (high)	1.0 <sup>‡</sup>	1.0	2.0 <sup>‡</sup>	1.0 <sup>‡</sup>	1.0	0.9
Rifampin <sup>‡</sup>	5.0 <sup>‡</sup>	7.5	2.5 <sup>‡</sup>	5.0	5.0	2.3
Ethambutol	NR	NR	100.0	—	100.0	200.0
Pyrazinamide						
Second-line drugs	2.0 <sup>‡</sup>	2.0	2.0 <sup>‡</sup>	—	1.0	0.9
Streptomycin	10.0	10.0	6.0	—	4.0	—
Streptomycin (high)	10.0	10.0	7.5	—	7.5	—
Streptomycin (high) <sup>‡</sup>	10.0	10.0				
Capreomycin	5.0	10.0				
Ethionamide	5.0	6.0				
Kanamycin <sup>§</sup>	2.0	2.0				
Ofloxacin	2.0	8.0				
p-Aminosalicylic acid	0.5	0.5				
Rifabutin <sup>**</sup>						

Definition of abbreviations: ESP Myco = ESP (Extra Sensing Power) Culture System II; BacT/ALERT MB = BacT/ALERT MB susceptibility kit; MGIT = mycobacterial growth indicator tube; NR = not recommended.

Adapted from the following: (1) Woods GL. Clin Infect Dis 2000;31:1209-1215; (2) National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Susceptibility testing of mycobacteria, Nocardia, and other aerobic actinomycetes, 2nd edition. Tentative standard M24-T2. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standard; 2000. [www.nccls.org/microbiology.htm](http://www.nccls.org/microbiology.htm)

\* Concentration in micrograms per milliliter.

† BacT/ALERT MB is not currently FDA approved for susceptibility tests.

‡ Critical concentration of the drug in this medium.

‡ Rifampin is the class agent for rifapentine.

‡ Isolates of *M. tuberculosis* that are to rifampin or resistant to any two primary drugs should be tested for susceptibility to the secondary drugs. In addition, NCCLS recommends a higher concentration of ethambutol (i.e., 10 µg/ml in both 7H10 and 7H11 agar) should be tested.

§ Kanamycin is the class agent for amikacin.

\*\* Some investigators also test a higher concentration (usually 1.0 or 2.0 µg/ml) of rifabutin.

Guidelines for management of patients with tuberculosis caused by drug-resistant organisms are based on the following guidelines, all of which are rated A III :

- A Single new drug should never be added to a failing regimen.
- When initiating or revising therapy, always attempt to employ at least three previously unused drugs to which there is in vitro susceptibility. One of these should be an injectable agent.
- Do not limit the regimen to three agents if other previously unused drugs that are likely to be active are available. In patients with MDR organisms in whom there is resistance to first-line agents in addition to INH and RIF, regimens employing four to six medications appear to be associated with better results.
- Patients should receive either hospital-based or domiciliary DOT. The implications of treatment failure and further acquired resistance are such that these cases should receive highest priority for DOT.
- Intermittent therapy should not be used in treating tuberculosis caused by drug-resistant organisms, except perhaps for injectable agents after an initial period (usually 2-3 months) of daily therapy.
- The use of drugs to which there is demonstrated in vitro resistance is not encouraged because there is little or no efficacy of these drugs (assuming the test results are accurate), and usually, alternative medications are available. However, the clinical significance and effectiveness of the

use of INH in the setting of low-level INH resistance is unclear. It should be noted that the use of INH was associated with better survival rates in patients with the strain-W variety of MDR M. tuberculosis that was susceptible to higher concentrations of INH.

- Resistance to RIF is associated in nearly all instances with cross-resistance to rifabutin and rifapentine. Rare strains with RIF resistance retain susceptibility to rifabutin; this is associated with uncommon mutations of the RNA-polymerase locus in the bacillus. However, unless in vitro susceptibility to rifabutin is demonstrated, this agent should not be employed in cases with RIF resistance. Cross-resistance between RIF and rifapentine appears almost universal.
- There is no cross-resistance between SM and the other injectable agents: amikacin, kanamycin, and capreomycin (although resistance to all may occur as independent events); however, cross-resistance between amikacin and kanamycin is universal. Simultaneous use of two injectable agents is not recommended due to the absence of proof of efficacy and potential amplification of drug toxicity.
- Determination of resistance to PZA is technically problematic and, thus, is not made in many laboratories. However, resistance to PZA is uncommon in the absence of resistance to other first-line drugs. If monoresistance to PZA is observed, consideration must be given to the possibility that the etiologic agent is M. bovis, not

*M. tuberculosis* (*M. bovis* is genotypically resistant to PZA and is not distinguished from *M. tuberculosis* by nucleic acid hybridization-probe assays that are commonly used for identification).

Table 1 Contains regimens suggested for use in patients with various patterns of drug-resistant tuberculosis.

A 6-month regimen of isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and either ethambutol or streptomycin has been demonstrated to be effective for the treatment of TB resistant only to isoniazid. When resistance to isoniazid is documented during the recommended initial four-drug therapy, the regimen should be adjusted by discontinuing isoniazid and continuing the other three drugs for the entire 6 months of therapy. TB resistant only to isoniazid may also be treated with rifampin and ethambutol for 12 months.<sup>3</sup>

When isoniazid resistance is documented in the 9-month regimen without pyrazinamide, isoniazid should be discontinued. If ethambutol was included in the initial regimen, treatment with rifampin and ethambutol should be continued for a minimum of 12 months. If ethambutol was not included initially, susceptibility tests should be repeated, isoniazid should be discontinued, and two other drugs, to which the isolate is susceptible (e.g., ethambutol and streptomycin), should be added. The regimen can be adjusted when the results of the susceptibility tests become available.<sup>3</sup>

Multidrug-resistant TB (i.e., TB resistant to at least isoniazid and rifampin) presents difficult treatment problems. Treatment must be individualized and based on the patient's medication history and susceptibility studies.<sup>3</sup>

Unfortunately, adequate data are not available on the effectiveness of various regimens and the necessary duration of treatment for patients with organisms resistant to both isoniazid and rifampin. Moreover, many of these patients also have resistance to other first-line drugs (e.g., ethambutol and streptomycin) when drug resistance is discovered. Because of the poor outcome in such cases, it is preferable to give at least three new drugs to which the organism is susceptible. This regimen should be continued until culture conversion is documented, followed by at least 12 months of two-drug therapy. Often, a total of 24 months of therapy is given empirically. Some experts recommend that at least 18-24 months of three-drug therapy be given after culture conversion. MDR TB should be treated using a daily regimen under direct observation (DOT). Intermittent administration of medications is not possible in treatment of MDR TB.<sup>3</sup>

Clinicians who are unfamiliar with the treatment of drug-resistant TB should seek expert consultation. Because second-line drugs can cause serious adverse reactions, patients taking these drugs should be monitored closely throughout the course of treatment. The role of agents such as the quinolone derivatives and amikacin in the treatment of multidrug-resistant disease is not well characterized, although these drugs are commonly being used in such cases. Surgery may offer considerable benefit and a significantly improved cure rate for patients who have multidrug-resistant TB if the bulk of disease can be resected. However, drug therapy is usually required to sterilize the remaining disease.<sup>3</sup>

### TB treatment for HIV-Positive Patients with Drug-Resistant TB<sup>3</sup>

TB disease resistant to isoniazid only. The treatment regimen should generally consist of a rifamycin (rifampin or rifabutin), pyrazinamide, and ethambutol for the duration of treatment. Because the development of acquired rifamycin resistance would result in MDR TB, clinicians should carefully supervise and manage TB treatment for these patients.

TB disease resistant to rifampin only. The 9-month treatment regimen should generally consist of an initial 2-month phase of isoniazid, streptomycin, pyrazinamide, and ethambutol. The second phase of treatment should consist of isoniazid, streptomycin, and pyrazinamide administered for 7 months. Because the development of acquired isoniazid resistance would result in MDR TB, clinicians should carefully supervise and manage TB treatment for these patients.

Multidrug-resistant TB (resistant to both isoniazid and rifampin). These patients should be managed by or in consultation with physicians experienced in the management of MDR TB. Most drug regimens currently used to treat MDR TB include an aminoglycoside (e.g., streptomycin, kanamycin, amikacin) or capreomycin, and a fluoroquinolone, along with other agents to which the organism is sensitive. The recommended duration of treatment for MDR TB in HIV-positive patients is 24 months after culture conversion, and post-treatment follow-up visits to monitor for TB relapse should be conducted every 4 months for 24 months. Because of the serious personal and public health concerns associated with MDR TB, health departments should always use DOT for

these patients and take whatever steps are needed to ensure their adherence to the treatment regimen.

### Role of Surgery in MDR Tuberculosis<sup>2</sup>

The role of resectional surgery in the management of patients with extensive pulmonary MDR tuberculosis has not been established in randomized studies. In one series, patients with severe drug resistance (on average, having resistance to more than 5 drugs) appeared to benefit from the resection of cavitory or badly damaged lung tissue when compared with historical controls. In contrast, other clinicians have reported patients with drug resistance having similar cure rates without surgery. The disparity in these reports may be due to long-standing disease with extensive fibrosis in the former group. If surgery is to be done, it should be performed by an experienced surgeon after the patient has received several months of intensive chemotherapy. Even with successful resection, 12-24 additional months of chemotherapy, using drugs to which there is demonstrated susceptibility, should be given.

### Conclusion

At present, most national TB programmes do not need to introduce second-line anti-TB therapy in order to control the disease. Access, in this case, is a secondary question. First-line DOTS remains one of the most cost-effective of all public health strategies. Relatively simple, standardized short-course chemotherapy regimens can cure more than 90% of new TB patients and prevent transmission of the disease.

The emergence and spread of MDR-TB is a symptom of poor programme performance. In the absence of an effective TB control

programme, a narrow focus on MDR-TB therapy could, paradoxically, make a bad situation worse. In countries where TB is endemic, resources spent curing a single case of MDR-TB could be used to treat 100 new TB patients. Many lives could thus be saved and the development of new MDR-TB cases could be reduced. This would be fundamentally in keeping with human rights and public health principles. Drug resistance is ubiquitous, but primary MDR-TB is still infrequent after decades of drug treatment. However, the several hot spots that have emerged require urgent attention.

The framework that we propose for dealing with MDR-TB highlights important differences in various programmes. Countries differ not only in their resources but also in matters of epidemiology and health care. The differences may determine which strategy is most appropriate for preventing and controlling TB and MDR-TB. Formal modelling and cost-effectiveness analyses are needed in order to refine the framework, as is research on the transmissibility and overall impact of MDR-TB under programme conditions. As a recent paper put it, “the future may not be so dark”.

The DOTS-Plus initiative has led to dramatic reductions in the prices of second-line drugs. Pilot projects around the world have qualified for implementation and can be expected to provide

important guidance on the evidence-based expansion of treatment against MDR-TB. As funds are allocated for the treatment of MDR-TB in hot spots it is essential to increase human and financial resources for the expansion of DOTS worldwide. The top priority should continue to be the improvement of basic treatment programmes in order to prevent the emergence of MDR-TB. For treatment to be undertaken on a large scale it is important to reduce further the cost of second-line drugs, implement outbreak control, maintain surveillance, improve diagnostic testing, and develop new anti-TB drugs. Only a comprehensive approach, tailored to local conditions, can be expected to prevent a global epidemic of MDR-TB.

## Reference

1. World Health Organization. Control of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Bulletin of the World Health Organization, 2002;80:490-498.
2. American Thoracic Society. Management of Tuberculosis Caused by Drug-resistant Organisms. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2003; 167:655-657.
3. Core Curriculum on Tuberculosis: What the clinician should know. 4th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV, STD, and TB Prevention and Division of Tuberculosis Elimination, 2000;75-76.