



กรมควบคุมโรค  
กองวินิจฉัยโรค

# แนวทางการเลือกใช้ สูตรยารักษาวัณโรคด้วยยา

ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2563





**แนวทางการเลือกใช้สูตรยารักษาวัณโรคดื้อยา  
ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2563**

---

## แนวทางการเลือกใช้สูตรยารักษาวัณโรคดื้อยา ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2563

---

ISBN	978-616-11-4452-4
พิมพ์ครั้งที่ 1	กันยายน 2563
จำนวน	1,000 เล่ม
จัดทำโดย	กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข 116 ถนนสุุดประเสริฐ (ฝั่งขวา) แขวงบางโคล่ เขตบางคอแหลม กทม. 10120 โทร 02-211-2224
หน่วยงานจัดพิมพ์ พิมพ์ที่	กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนดี้ดีไซน์

## คำนำ

วัณโรคคือยาหลายขนานเป็นโรคติดต่อที่สำคัญและเป็นปัญหาในระบบสาธารณสุขของประเทศไทย เนื่องจากต้องใช้ระยะเวลารักษานานทำให้มีโอกาสขาดการรักษา และต้องใช้ยาหลายขนานทำให้มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้บ่อยขึ้นส่งผลต่อความสม่ำเสมอในการรักษา ทำให้อัตราความสำเร็จของการรักษาผู้ป่วยวัณโรคคือยาหลายขนานต่ำกว่าวัณโรคที่ยังไวต่อยา ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยวัณโรคคือยาหลายขนานจึงได้มีการพัฒนาทั้งเรื่องยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง สูตรการรักษาที่มีระยะเวลารักษาสั้นลง การแบ่งกลุ่มยาวิธีใหม่ ที่มีการเรียงลำดับยา โดยพิจารณาจากข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาแต่ละตัว และวิธีการจัดสูตรยาที่เลือกยาตามการแบ่งกลุ่มยาใหม่ นอกจากเรื่องยาแล้ว การติดตามและบริหารจัดการเชิงรุกด้านความปลอดภัยในการใช้ยา (active TB drug safety monitoring and management: aDSM) ก็มีความสำคัญเช่นเดียวกัน เนื่องจากทำให้พบปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษาและให้การป้องกันหรือรักษาได้ทัน ส่งผลให้ลดอันตรายที่อาจเกิดกับผู้ป่วยและเพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะให้ความร่วมมือในการรักษาจนครบกำหนดได้มากขึ้น

แนวทางการเลือกใช้สูตรยารักษาวัณโรคคือยา ฉบับปรับปรุงเล่มนี้จัดทำขึ้นเพื่อปรับปรุงเนื้อหาของเล่ม “แนวทางการเลือกใช้สูตรยารักษาวัณโรคคือยา ฉบับเพิ่มเติม พ.ศ. 2562” เพื่อให้สอดคล้องกับแนวทางขององค์การอนามัยโลกที่เผยแพร่เมื่อเดือนมิถุนายน 2563 โดยผ่านความเห็นชอบของคณะผู้เชี่ยวชาญการดูแลรักษาวัณโรคคือยาระดับประเทศ และใช้เป็นเอกสารอ้างอิงสำหรับเจ้าหน้าที่ทางการแพทย์และสาธารณสุขนำไปใช้เป็นแนวทางในการให้การรักษาผู้ป่วยวัณโรคคือยาของประเทศไทย ขอขอบคุณผู้บริหาร คณะผู้เชี่ยวชาญการดูแลรักษาวัณโรคคือยาระดับประเทศ ผู้ทรงคุณวุฒิและนักวิชาการทุกท่านที่ได้ร่วมจัดทำและให้ข้อคิดเห็น ตลอดจนให้ข้อเสนอแนะอันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการจัดทำแนวทางฉบับนี้

กันยายน 2563

กองวัณโรค

# สารบัญ

คำนำ	3
สารบัญ	4
คำย่อชื่อยา	7
คำนิยาม	8
บทที่ 1 บทนำ	11
บทที่ 2 การรักษาวินโรดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา Rifampicin (MDR/RR-TB) ด้วยสูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq (shorter all-oral bedaquiline-containing regimen)	13
2.1 คำแนะนำ	13
2.2 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมในการรักษาวินโรดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา Rifampicin (MDR/RR-TB) ด้วยสูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq	13
2.3 สูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq (shorter all-oral bedaquiline-containing regimen)	14
2.4 ขนาดยาต่อวันในสูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq สำหรับรักษาผู้ป่วยวินโรด MDR/RR-TB (shorter all-oral bedaquiline-containing regimen)	15
2.5 การตรวจเมื่อเริ่มการรักษาและการติดตามตลอดระยะเวลาการรักษาด้วยสูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq (shorter all-oral bedaquiline-containing regimen)	16
2.6 คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม	19

บทที่ 3	การรักษาวัณโรคด้วยสูตรระยะยาว (Longer regimens for MDR/RR-TB)	20
3.1	ยาและสูตรการรักษาวัณโรคด้วยสูตรระยะยาว	20
3.2	คำแนะนำ	21
3.3	ขนาดยาต่อวันในสูตรระยะยาวสำหรับรักษาวัณโรคด้วยยา MDR/RR-TB (longer MDR/RR regimens)	23
3.4	ระยะเวลาการรักษาวัณโรคด้วยสูตรระยะยาว	25
3.5	การตรวจเมื่อเริ่มการรักษาและการติดตามตลอดระยะเวลาการรักษาวัณโรคด้วยสูตรระยะยาว	26
3.6	คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม	29
บทที่ 4	การติดตามและบริหารจัดการเชิงรุกด้านความปลอดภัยในการใช้ยา (active TB drug safety monitoring and management: aDSM)	30
4.1	ความหมายของ aDSM	30
4.2	เกณฑ์ที่ต้องจัดทำรายงาน aDSM	30
4.3	แนวทางการดำเนินงาน aDSM	30
บทที่ 5	การรักษาวัณโรคด้วยยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก (Extensively drug-resistant tuberculosis: XDR-TB)	33
	บรรณานุกรม	34
	ภาคผนวก	35

## สารบัญตาราง

ตาราง 2.1	ขนาดยาต่อวันในสูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq สำหรับรักษาผู้ป่วยวัณโรค MDR/RR-TB	15
ตาราง 2.2	การตรวจเมื่อเริ่มการรักษาและการติดตามตลอดการรักษาด้วยสูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq (shorter all-oral bedaquiline-containing regimen)	17
ตาราง 3.1	การแบ่งกลุ่มยาสำหรับใช้ในสูตรวัณโรคดื้อยา	20
ตาราง 3.2	แนวทางการเลือกยาในแต่ละกลุ่ม	21
ตาราง 3.3	ตัวอย่างสูตรยาระยะยาวสำหรับรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา Rifampicin (MDR/RR-TB) ซึ่งเลือกยาตามผลการดื้อยา หรือข้อห้ามใช้	22
ตาราง 3.4.1	ขนาดยารักษาต่อวันในสูตรยาระยะยาวสำหรับรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป	23
ตาราง 3.4.2	ขนาดยารักษาต่อวันในสูตรยาระยะยาวสำหรับรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB อายุน้อยกว่า 15 ปี	24
ตาราง 3.5	การตรวจเมื่อเริ่มการรักษาและการติดตามตลอดการรักษาวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB ด้วยสูตรยาระยะยาว	27
ตาราง 4.1	ผลข้างเคียงหรืออาการผิดปกติที่พบได้จากยาที่ใช้รักษาวัณโรคดื้อยา	31



## คำย่อชื่อยา (Abbreviation)

Am	amikacin	Lfx	levofloxacin
Amx-Clv	amoxicillin-clavulanic acid	Lzd	linezolid
Bdq	bedaquiline	Mfx	moxifloxacin
Cfz	clofazimine	Mpm	meropenem
Cm	capreomycin	Pa	pretomanid
Cs	cycloserine	PAS	p-aminosalicylic acid
Dlm	delamanid	Pto	prothionamide
E	ethambutol	R	rifampicin
Eto	ethionamide	S	streptomycin
Gfx	gatifloxacin	T	thioacetazone
Hh	high-dose isoniazid	Trd	terizidone
Imp-Cln	imipenem-cilastatin	Z	pyrazinamide
Km	kanamycin		

## คำนิยาม

Isoniazid-resistant TB  
(Hr-TB)

หมายถึง วัณโรคดื้อยา isoniazid และมีความไวต่อยา rifampicin

Rifampicin-resistant TB  
(RR-TB)

หมายถึง วัณโรคดื้อยา rifampicin และอาจดื้อต่อยา isoniazid หรือยาตัวอื่นร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

Multidrug-resistant TB  
(MDR-TB)

หมายถึง วัณโรคดื้อยา อย่างน้อย 2 ชนิดร่วมกัน คือ isoniazid และ rifampicin

Multidrug- or rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB)

หมายถึง วัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) หรือดื้อยา Rifampicin (RR-TB)

Extensively drug-resistant TB (XDR-TB)

หมายถึง วัณโรคดื้อยา MDR-TB ที่ดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolone และดื้อยาอย่างน้อย 1 ตัวในกลุ่มยา second-line injectable drugs (capreomycin, kanamycin, amikacin) ร่วมด้วย

Extensive (or advanced) TB disease

หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรคที่มีแผลโพรงในปอดทั้งสองข้าง หรือมีการทำลายเนื้อปอดอย่างมาก สำหรับเด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี หมายถึง การมีแผลโพรงหลายอันหรือมีรอยโรคทั้งสองข้าง

Severe extrapulmonary TB

หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรค miliary TB หรือ TB meningitis สำหรับเด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี หมายถึง วัณโรคนอกปอดที่ไม่ใช่วัณโรคต่อมน้ำเหลืองชนิด peripheral nodes หรือ isolated mediastinal mass without compression

A second-line TB medicine (or drug)

หมายถึง ยาที่ใช้สำหรับรักษาวัณโรคดื้อยา ซึ่งอาจมีอยู่ในกลุ่ม FLD ซึ่งใช้รักษาวัณโรคที่ยังไวต่อยา เช่น ethambutol, isoniazid และ pyrazinamide สำหรับยาฉีด streptomycin องค์การอนามัยโลกปรับเป็น SLD โดยให้ใช้เฉพาะกรณีแทน amikacin เนื่องจากไม่สามารถจัดหา amikacin ได้ หรือมีผลยืนยันว่าเชื้อดื้อต่อยา amikacin แต่มีผลยืนยันว่ายังไวต่อยา streptomycin และเมื่อไม่สามารถจัดสูตรยาที่มีแต่ยากินได้

Shorter MDR-TB regimen	หมายถึง สูตรในการรักษา MDR/RR-TB ที่ใช้ระยะเวลาการรักษา น้อยกว่า 12 เดือน ซึ่งส่วนใหญ่จะกำหนดชนิดยาเป็นมาตรฐานไว้แล้ว (standardized)
Longer MDR-TB regimens	หมายถึง สูตรในการรักษา MDR/RR-TB ที่ใช้ระยะเวลาการรักษา อย่างน้อย 18 เดือน และจัดสูตรยาตามลำดับที่องค์การอนามัย โลกจัดกลุ่มยาไว้ รวมถึงพิจารณาเลือกยาที่มีประสิทธิภาพตาม ผลการทดสอบความไวต่อยาหรือตามประวัติการได้รับยาของผู้ป่วย
Individualized longer regimen	หมายถึง สูตรยาระยะยาวสำหรับรักษาวัณโรคที่เฉพาะราย โดยพิจารณาคัดเลือกยาตามผลทดสอบความไวต่อยา และตาม ลำดับยาที่องค์การอนามัยโลกจัดกลุ่มไว้
Adverse event	หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางการแพทย์ใดๆ ที่เกิดขึ้น ระหว่างที่ผู้ป่วยรักษาวัณโรค แต่ไม่จำเป็นต้องเกิดจากการ รักษา
Serious adverse event	หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่นำไปสู่การเสียชีวิตหรือ อันตรายถึงชีวิต เป็นเหตุให้ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น เกิดความพิการ ถาวรหรือทำให้สูญเสียความสามารถในการดำรงชีวิต ส่งผลให้ เกิดความผิดปกติแต่กำเนิด SAE บางอย่างไม่ก่อผลดังกล่าว ทันที แต่จำเป็นต้องมีมาตรการป้องกันผลดังกล่าว SAE บางอย่างจำเป็นต้องมีแนวทางการแก้ไขที่รวดเร็วและชัดเจน เช่น หยุดยาที่คาดว่า เป็นสาเหตุทันที





## บทนำ

วัณโรคดื้อยา (drug resistant tuberculosis: DR-TB) เป็นอุปสรรคต่อเป้าหมาย ยุติวัณโรคขององค์การอนามัยโลก เนื่องจากใช้เวลารักษานาน มีผลข้างเคียงจากยามากและ อัตราการรักษาสำเร็จ (success rate) ต่ำกว่าวัณโรคที่ไวต่อยา (drug-susceptible tuberculosis: DS-TB) จากรายงานขององค์การอนามัยโลกในปี 2562 คาดว่าประเทศไทยมีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา หลายขนานหรือดื้อยา rifampicin (MDR/RR-TB) ประมาณ 4,000 ราย คิดเป็น 5.7 รายต่อ แสนประชากร โดยพบในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ร้อยละ 2.3 และพบในผู้ป่วยวัณโรคที่เคยรักษา มาก่อนร้อยละ 24

องค์การอนามัยโลกได้ออกคำแนะนำในเดือนตุลาคม 2559 สำหรับผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา หลายขนานหรือดื้อยา rifampicin (MDR-/RR-TB) ที่ไม่เคยได้รับยาแนวที่สองมาก่อน และไม่ ดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones และยาชนิดแนวที่สอง ให้พิจารณารักษาด้วยสูตรยาระยะสั้น 9 เดือนชนิดที่มียาชนิดแนวที่สอง (shorter MDR-TB regimen) แทนสูตรยาระยะยาวได้

ในเดือนสิงหาคม 2561 องค์การอนามัยโลก มี rapid communication เปลี่ยนวิธีการ แบ่งกลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคดื้อยาใหม่ตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา แต่ละตัว โดยให้เลือกยาตามลำดับเพื่อประกอบสูตรยาระยะยาว และให้ยกเลิกการใช้ kanamycin, capreomycin ต่อมาในเดือนมีนาคม 2562 ได้ออก consolidated guideline สำหรับการ รักษาวัณโรคดื้อยา ให้ใช้ amikacin แทน kanamycin ในสูตรยาระยะสั้น [4-6Am-Mfx-Cfz-Eto-Z-E-H<sub>(high dose)</sub>/5Mfx-Cfz-Z-E]

ในเดือนธันวาคม 2562 องค์การอนามัยโลกมี rapid communication ให้ใช้สูตรยา ระยะสั้นชนิดยากินทั้งหมด โดยใช้ bedaquiline แทนยาชนิดในสูตร เนื่องจากมีผลสำเร็จของ การรักษามากกว่า และขาดการรักษาน้อยกว่า ต่อมาในเดือนมิถุนายน 2563 ได้ออก consolidated guideline สำหรับการรักษาวัณโรคดื้อยา โดยให้สูตร shorter all-oral bedaquiline-containing regimen [4-6 Bdq<sub>(6m)</sub> Lfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/5 Lfx-Cfz-Z-E] ในผู้ป่วย MDR/RR-TB ซึ่งไม่ดื้อยา fluoroquinolones และไม่เคยได้รับยาแนวที่สองในสูตร เกิน 1 เดือน ส่วนผู้ป่วยที่ ใช้สูตรยาระยะสั้นไม่ได้ให้ใช้สูตรยาระยะยาว เช่น 6 Bdq-Lzd-Lfx-Cfz(Cs)/12-14 Lzd-Lfx-Cfz(Cs)

สำหรับประเทศไทย การประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญการดูแลรักษาวัณโรคดื้อยาระดับประเทศ เมื่อวันที่ 8 มีนาคม 2562 มีมติให้เปลี่ยนกลุ่มยาชนิดที่ใช้รักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา Rifampicin (MDR/RR-TB) โดยให้ใช้ amikacin แทน kanamycin [4-6Am-Mfx-Pto(Eto)-Cfz-E-Z-H<sub>(high dose)</sub>/5Mfx-Cfz-Z-E] การประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญการดูแลรักษาวัณโรคดื้อยาระดับประเทศ เมื่อวันที่ 17 กุมภาพันธ์ 2563 มีมติให้ใช้สูตร shorter all-oral bedaquiline-containing regimen [4Bdq<sub>(6เดือน)</sub>-Lfx(Mfx)-Pto(Eto)-Cfz-Z-E-H<sub>(high-dose)</sub>/5 Lfx (Mfx)-Cfz-Z-E] เป็นสูตรในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา rifampicin (MDR/RR-TB) และในวันที่ 12 มีนาคม 2563 กองวัณโรค กรมควบคุมโรค ได้ประกาศ ให้ใช้สูตร shorter all-oral bedaquiline-containing regimen เป็นสูตรแรกในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา rifampicin (MDR/RR-TB) ของประเทศไทย

ในวันที่ 10 สิงหาคม 2563 ที่ประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญการดูแลรักษาวัณโรคดื้อยาระดับประเทศ ได้มีการกำหนดรายละเอียดเรื่องหลักเกณฑ์การพิจารณาผู้ป่วยที่สามารถใช้ยาสูตร shorter all-oral bedaquiline-containing regimen ได้ แนวทางการจัดการกรณีผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาสูตรนี้ได้ และมีมติให้ยกเลิกการใช้สูตรยารักษาวัณโรคดื้อยาระยะยาวสูตรเดิมที่มียาชนิด [ $\geq 6$  Km(Am) Lfx Eto Cs±PAS±Z/ $\geq 14$  Lfx Eto Cs±PAS±Z] เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า ยาชนิดนี้มีผลข้างเคียงที่รุนแรงต่อผู้ป่วยและองค์การอนามัยโลกไม่แนะนำให้ใช้

## บทที่ 2

### การรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา Rifampicin (MDR/RR-TB) ด้วยสูตรระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq (shorter all-oral bedaquiline-containing regimen)

#### 2.1 คำแนะนำ

แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา rifampicin (MDR/RR-TB) ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาแนวที่สองที่ใช้ในสูตร shorter all-oral bedaquiline-containing regimen เป็นเวลานานกว่า 1 เดือน และมีผลการทดสอบว่าไม่ดื้อต่อยาในกลุ่ม fluoroquinolones

#### 2.2 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมในการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน หรือดื้อยา rifampicin (MDR/RR-TB) ด้วยสูตรระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq

- เป็นผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา Rifampicin (MDR/RR-TB) ที่มีผลตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการ
- มีผลการทดสอบว่าไม่ดื้อต่อยา fluoroquinolones
- ไม่มีผลดื้อต่อยาหรือสงสัยประสิทธิภาพของยาที่ใช้ในสูตร (ยกเว้นดื้อยา Isoniazid)
- ไม่เคยมีประวัติได้รับยาแนวที่สองที่ใช้ในสูตร shorter all-oral bedaquiline-containing regimen เป็นเวลานานกว่า 1 เดือน (ยกเว้นมีผลทดสอบว่ายังไวต่อยา)
- ไม่เป็นวัณโรคนอกปอดรุนแรง หรือ วัณโรคกระดูกที่มีรอยโรครุนแรง
- ไม่ตั้งครรภ์
- มีอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป

สำหรับประเทศไทย คณะผู้เชี่ยวชาญการดูแลรักษาวัณโรคดื้อยาระดับประเทศ แนะนำว่าไม่ควรใช้สูตร shorter all-oral bedaquiline-containing regimen ในผู้ป่วยที่มีผลตรวจ QTcF interval > 450 msec (ผู้ชาย), > 470 msec (ผู้หญิง) และค่า AST หรือ ALT > 5 เท่าของ UNL

## 2.3 สูตรระยะระงับชนิดกินที่มี Bdq (shorter all-oral bedaquiline-containing regimen)

4-6 Bdq<sub>(6เดือน)</sub>-Lfx(Mfx)-Pto(Eto)-Cfz-Z-E-H<sub>high-dose</sub> / 5 Lfx(Mfx)-Cfz-Z-E

ระยะเข้มข้น ประกอบด้วยยา 7 ตัว ได้แก่ Bdq, Lfx(Mfx), Pto(Eto), Cfz, E, Z, H (high dose) โดยจะใช้ Bdq 6 เดือนเสมอ ร่วมกับ Lfx(Mfx), Pto(Eto), Cfz, E, Z, H (high dose) 4-6 เดือน โดยจะประเมินผล sputum smear conversion เมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 4 ในกรณีที่ยังไม่มี sputum smear conversion สามารถขยายระยะเข้มข้นได้แต่ไม่เกิน 6 เดือน

ระยะต่อเนื่อง ประกอบด้วยยา 4 ตัว ได้แก่ Lfx(Mfx), Cfz, Z, E นาน 5 เดือน

โดยผู้ที่สามารถใช้สูตร shorter all-oral bedaquiline-containing regimen ได้นั้น จะต้องมึลักษณะ ตามข้อ 2.2

เมื่อตรวจพบว่าเป็นวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา rifampicin (MDR/RR-TB) ก่อนเริ่มการรักษาด้วย shorter all-oral bedaquiline-containing regimen ให้ส่งตรวจ Genotypic SL-DST โดยวิธี LPA หรือ Real time PCR โดยระบุว่าขอผลด่วน เพื่อประเมินว่ามีการดื้อต่อยา fluoroquinolones หรือไม่ พร้อมทั้งส่ง culture และ Phenotypic SL-DST โดยระหว่างรอผล Genotypic SL-DST โดยวิธี LPA หรือ Real time PCR ให้รักษาโดยใช้สูตรที่ผู้ป่วยได้อยู่เดิมไปก่อน ถ้าผล Genotypic SL-DST โดยวิธี LPA หรือ Real time PCR พบว่าเชื้อไม่ดื้อต่อ fluoroquinolones จึงให้การรักษาด้วย shorter all-oral bedaquiline-containing regimen

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้สูตรยา shorter all-oral bedaquiline-containing regimen ได้ เช่น ทนต่อผลข้างเคียงของยาไม่ได้ หรือมีการแพ้ยาบางขนานรุนแรงในสูตรระยะสั้น หรือผู้ป่วยมีผลการรักษาล้มเหลวจากสูตรยา shorter all-oral bedaquiline-containing regimen ให้ปรึกษาคณะผู้เชี่ยวชาญการดูแลรักษาวัณโรคดื้อยาระดับเขต โดยผ่านความเห็นชอบของคณะผู้เชี่ยวชาญการดูแลรักษาวัณโรคดื้อยาระดับประเทศซึ่งเป็นที่ปรึกษาของเขตนั้น เป็นรายๆ ไป เพื่อพิจารณาใช้สูตร individualized longer regimen



## 2.4 ขนาดยาต่อวันในสูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq สำหรับรักษาผู้ป่วยวัณโรค MDR/RR-TB (shorter all-oral bedaquiline-containing regimen)

ตารางที่ 2.1 ขนาดยาต่อวันในสูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq สำหรับรักษาผู้ป่วยวัณโรค MDR/RR-TB

ยา (mg)	กลุ่มน้ำหนัก					ปรับตามน้ำหนัก mg/kg/day
	30-35 kg.	36-45 kg.	46-55 kg.	56-70 kg.	>70 kg.	
Bedaquiline	400 mg/day first 2 weeks, then 200 mg/day 3 times/week 22 weeks (total 24 weeks) ทุกช่วงน้ำหนัก					No weight-based dosing is proposed.
Levofloxacin	750	750	1,000	1,000	1,000	No weight-based dosing is proposed.
Moxifloxacin	400	400	400	400	400	No weight-based dosing is proposed.
Prothionamide	500	500	750	750	1000	15-20
Ethionamide	500	500	750	750	1000	15-20
Clofazimine	100	100	100	100.	100	No weight-based dosing is proposed.
Pyrazinamide	1,000	1,000	1,500	1,500	2,000	20-30
Isoniazid	400	500	600	600	600	10-15
Ethambutol	800	800	1,200	1,200	1,200	15-25

หมายเหตุ: ขนาดของยาอาจปรับเปลี่ยนตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

หลังเริ่มการรักษาด้วยสูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq (shorter all-oral bedaquiline-containing regimen) ถ้าพบว่าเชื้อดื้อยาสำคัญในสูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq จำเป็นต้องส่งทดสอบความไวต่อยาแนวที่สองซ้ำ แพทย์จะเป็นผู้พิจารณาว่าจะเปลี่ยนไปรักษาด้วยสูตรวัณโรคดื้อยาระยะยาวแทนหรือไม่ โดยดูจากการตอบสนองต่อการรักษาและข้อมูลอื่นๆ

## 2.5 การตรวจเมื่อเริ่มการรักษาและการติดตามตลอดระยะเวลาการรักษาด้วยสูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่บี Bdq (shorter all-oral bedaquiline-containing regimen)

ก่อนเริ่มรักษา ควรอธิบายการรักษา อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่อาจเกิดขึ้น ให้ผู้ป่วยเข้าใจอย่างชัดเจน ก่อนลงนามยินยอมรับการรักษา (informed consent) ซึ่งน้ำหนัก ประเมินลักษณะทางคลินิก ส่งเสมหะตรวจ AFB, culture และ phenotypic DST, chest X-ray ตรวจค่าต่างๆ เป็น baseline เช่น CBC, creatinine, K, FBS, TSH, LFT, ECG, pregnancy test, HIV, visual acuity หลังจากนั้นควรตรวจ ตามตาราง 2.2 เป็นอย่างน้อย เช่น การชั่งน้ำหนัก การประเมินลักษณะทางคลินิก (clinical evaluation) การย้อมเสมหะด้วยสีทึบกรด และการเพาะเชื้อต้องทำทุกเดือนจนครบระยะเวลาการรักษา

การตรวจการทำงานของตับ, serum creatinine, potassium, magnesium, calcium และน้ำตาล ควรตรวจก่อนเริ่มรักษา และตรวจเมื่อมีข้อบ่งชี้ ส่วนการตรวจอื่น ๆ เพิ่มเติมจะขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (QTcF) ต้องตรวจก่อนการรักษา, สัปดาห์ที่ 2 และ 4 และทุกเดือนในระยะเข้มข้น จนถึงระยะต่อเนื่องในเดือนที่ 6 ของการรักษา และควรตรวจบ่อยขึ้น ถ้าพบความผิดปกติของ QTcF interval หลังจากเริ่มรักษาและผู้ป่วยมีค่า QTcF interval มากกว่า 450 msec หรือมีการเพิ่มขึ้นของ QTcF เกิน 60 msec

ควรตรวจความไวของเชื้อต่อยาตั้งแต่เริ่มการรักษา และทุกครั้งที่ผล culture growth หลังการรักษาเดือนที่ 4

การตรวจ Chest x-ray จะตรวจก่อนเริ่มการรักษา, เดือนที่ 4 และเดือนที่ 9 หากขยายการรักษาเป็น 11 เดือน ให้ตรวจเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วย

หลังจากสิ้นสุดการรักษาแล้ว ควรนัดผู้ป่วยเพื่อรับการตรวจติดตามทุก 6 เดือน จนครบ 2 ปี ตามตาราง 2.2

**ตาราง 2.2** การตรวจเมื่อเริ่มการรักษาและการติดตามตลอดการรักษาด้วยสูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq (shorter all-oral bedaquiline-containing regimen)

การตรวจ	ระยะเข้มข้น 4 เดือน (อาจขยายได้อีก 2 เดือน)										ระยะต่อเนื่อง 5 เดือน					ติดตามหลังสิ้นสุด การรักษา 24 เดือน			
	ด.0	ด.1				ด.2	ด.3	ด.4*	ด.5	ด.6	ด.7	ด.8	ด.9	ด.10	ด.12	ด.18	ด.24		
		ว.1	ว.2	ว.3	ว.4														
ใบ informed consent	✓																		
ซึ่่งน้ำหนัก	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
ประเมินลักษณะทางคลินิก	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
ตรวจอ้อมเสมหะ	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
เพาะเชื้อ	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
ทดสอบความไวของเชื้อต่อยา <sup>1</sup>	✓																ถ้า culture growth		
ถ่ายภาพรังสีทรวงอก	✓						✓						✓	✓	✓	✓	✓		
CBC <sup>2</sup>	✓			✓			✓												
Serum Cr	✓			✓			✓												
eGFR	✓			✓			✓												
Electrolytes (serum K+, Mg, Ca)	✓																		

ตรวจเมื่อมีข้อบ่งชี้

การตรวจ	ระยะเข็มชั้น 4 เดือน (อาจขยายได้อีก 2 เดือน)				ระยะต่อเนื่อง 5 เดือน					ติดตามหลังสิ้นสุด การรักษา 24 เดือน						
	ด.0	ด.1			ด.2	ด.3	ด.4*	ด.5	ด.6	ด.7	ด.8	ด.9	6 ด.	12 ด.	18 ด.	24 ด.
		w.1	w.2	w.3												
FBS	✓															
TSH	✓															
LFTs <sup>3</sup>	✓			✓	✓	✓	✓									
QTcF	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓								
ทดสอบการตั้งครรภ์	✓															
HIV test	✓															
If HIV-positive, CD4 count	✓															
ตรวจการมองเห็น	✓															

ตรวจเมื่อมีข้อบ่งชี้

**ปรับปรุงจาก** World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO; 2014.

**หมายเหตุ :**

- \* ถ้าขยายระยะเข็มชั้นไปอีก 1-2 เดือน ควรตรวจแบบเดียวกับเดือนที่สี่ซ้ำในทุกเดือนที่เพิ่มขึ้น
- 1. ถ้าผลเพาะเชื้อเป็นบวกหลังเดือนที่ 4 ให้ส่งทดสอบความไวต่อยา H, fluoroquinolones และยาที่อยู่ในสูตรการรักษาระยะสั้น
- 2. RBC count, hemoglobin, hematocrit, WBC count, WBC differential count, platelet count
- 3. Total bilirubin, direct bilirubin, AST, ALT, alkaline phosphatase

## 2.6 คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม

- **ผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย**

Efavirenz (EFV) จะลดระดับยา bedaquiline ในกระแสเลือด ดังนั้น แนะนำให้ใช้ nevirapine (NVP), rilpivirine (RPV) หรือ integrase inhibitor แทน efavirenz (EFV)

Ritonavir-boosted protease inhibitors (PIs) จะเพิ่มระดับยา bedaquiline ในกระแสเลือด ดังนั้น แนะนำให้ใช้ integrase inhibitor (INSTI) เช่น dolutegravir (DTG) หรือ raltegravir (RAL) แต่ถ้าจำเป็นต้องใช้ ritonavir-boosted PI แนะนำให้ lopinavir/ritonavir และตรวจ ECG ทุก 2 สัปดาห์ใน 8 สัปดาห์แรก เนื่องจากมีรายงานยากกลุ่ม PIs กักการเกิด QT prolongation

- **ผู้ป่วยเด็ก** ยา bedaquiline สามารถใช้ได้ในเด็กที่มีอายุ 6 ปีขึ้นไป

- **ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร** ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร เนื่องจากสูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq มียา ethionamide (หรือ prothionamide) ซึ่งเป็นข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์

- **ผู้ป่วยวัณโรคนอกปอดรุนแรง หรือ วัณโรคลุกลามที่มีรอยโรครุนแรง** เนื่องจากมีข้อมูลจำกัดในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจึงไม่แนะนำ

- **ผู้ป่วยเบาหวาน** ยังไม่มีข้อมูลการใช้สูตรยาระยะสั้น 9 เดือนในผู้ป่วยเบาหวาน แต่สามารถใช้สูตรยาระยะสั้นชนิดกินที่มี Bdq ในผู้ป่วยเบาหวานได้เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน และต้องติดตามการทำงานของตับอย่างใกล้ชิด

## การรักษาวัณโรคดื้อยาด้วยสูตรระยะยาว ( Longer regimens for MDR/RR-TB )

### 3.1 ยาและสูตรระยะยาวสำหรับรักษาวัณโรคดื้อยา

ในปี 2563 องค์การอนามัยโลกได้ออกคำแนะนำในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา โดยมีการแบ่งกลุ่มยาเป็น A, B, C ซึ่งเรียงลำดับตามหลักฐานเชิงประจักษ์ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาแต่ละตัว และวิธีการจัดสูตรยาให้ได้อย่างน้อย 4 ตัว ตามตาราง 3.1

ตาราง 3.1 การแบ่งกลุ่มยาสำหรับใช้ในสูตรวัณโรคดื้อยา

กลุ่มยา	ยา
Group A: Include all three medicines (unless they cannot be used)	Levofloxacin OR Lfx
	Moxifloxacin Mfx
	Bedaquiline Bdq
	Linezolid Lzd
Group B: Include both medicines (unless they cannot be used)	Clofazimine Cfz
	Cycloserine OR Cs
	Terizidone Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol E
	Delamanid Dlm
	Pyrazinamide Z
	Imipenem-cilastatin OR lpm-Cln
	Meropenem Mpm
	Amikacin Am (OR Streptomycin) (S)
	Ethionamide OR Eto Prothionamide Pto
p-aminosalicylic acid PAS	

ที่มา : World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: Treatment drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2020.

## 3.2 คำแนะนำ

- สูตรยาจะต้องประกอบด้วย ยาอย่างน้อย 4 ตัว ในระยะ intensive phase และต้องมียาอย่างน้อย 3 ตัวในระยะ continuation phase โดยเลือกยาตามกลุ่มยาของ WHO จากบนลงล่าง ยาตัวใดใช้ไม่ได้ด้วยเหตุผลใดก็ตาม เช่น แพ้ยา ให้เลือกยาดั้วถัดไป

ตาราง 3.2 แนวทางการเลือกยาในแต่ละกลุ่ม

แนวทางการเลือกยาในแต่ละกลุ่ม	สูตรยา
ใช้ยาในกลุ่ม A หรือ B รวมกัน 4 ตัว ไม่ต้องใช้ยาในกลุ่ม C	4 (A/B)+0 C
ใช้ยาในกลุ่ม A หรือ B รวมกัน 3 ตัว ต้องใช้ยาในกลุ่ม C 1-2 ตัว	3 (A/B)+1-2 C
ใช้ยาในกลุ่ม A หรือ B รวมกัน 2 ตัว ต้องใช้ยาในกลุ่ม C อย่างน้อย 3 ตัว	2 (A/B)+at least 3 C

หมายเหตุ : ทั้งนี้ สามารถพิจารณากำหนดสูตรยาตามผลทดสอบความไวต่อยา และตามลำดับยาที่ WHO จัดกลุ่มไว้

- ห้ามใช้ kanamycin และ capreomycin ในการรักษาวัณโรค
- ใช้ bedaquiline ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป
- ใช้ delamanid ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 3 ปีขึ้นไป
- ใช้ amikacin ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป เมื่อมีผลทดสอบว่ายังไวต่อ ยา และมั่นใจว่ามีมาตรการตรวจติดตามผลข้างเคียงอย่างเพียงพอ ถ้าไม่มี amikacin อาจใช้ streptomycin แทน โดยมีเงื่อนไขว่าจะต้องมีผลทดสอบว่าไม่ดื้อต่อยา streptomycin
- ในกรณีใช้ imipenem-cilastatin หรือ meropenem ให้ใช้ร่วมกับ clavulanic acid

### ตาราง 3.3 ตัวอย่างสูตรยาระยะยาวสำหรับรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา Rifampicin (MDR/RR-TB) ซึ่งเลือกยาตามผลการดื้อยา หรือ ข้อห้ามใช้

Medicines to which there is resistance or contraindication of use	Consider adding medicines likely or confirmed to be effective			Examples of regimens
	Group A	Group B	Group C <sup>b</sup>	
1 None of the Group A and B medicines <sup>c</sup>	All 3 medicines	1 medicine	Not usually needed	18 Bdq <sub>(6 m or longer)</sub> -(Lfx or Mfx)-Lzd-(Cfz or Cs)
2 One Group A medicine	Remaining 2 medicines	Both medicines	May be needed	18 Bdq <sub>(6 m or longer)</sub> -(Lfx or Mfx)-Cfz-Cs 18 Bdq <sub>(6 m or longer)</sub> -(Lfx or Mfx)-Cfz-Cs-(Dim <sub>(6 m or longer)</sub> or Z or E) ----- 18 (Lfx or Mfx)-Lzd-Cfz-Cs 18 (Lfx or Mfx)-Lzd-Cfz-Cs-(Dim <sub>(6 m or longer)</sub> or Z or E) ----- 18 Bdq <sub>(6 m or longer)</sub> -Lzd-Cfz-Cs 18 Bdq <sub>(6 m or longer)</sub> -Lzd-Cfz-Cs-(Dim <sub>(6 m or longer)</sub> or Z or E) If there is a suspected resistance to E or Z, replace with group C drugs
3 Two Group A medicines	Remaining medicine	Both medicines	At least 1 medicine	18 Bdq <sub>(6 m or longer)</sub> -Cfz-Cs-Dim <sub>(6 m or longer)</sub> -(Z or E) 18 Lzd-Cfz-Cs-Dim <sub>(6 m or longer)</sub> -(Z or E) 18 Lfx-Cfz-Cs-Dim <sub>(6 m or longer)</sub> -(Z or E) If there is a suspected resistance to E or Z, replace with group C drugs
4 One Group B medicine	All 3 medicines	Remaining medicine	May not be needed	18 Bdq <sub>(6 m or longer)</sub> -(Lfx or Mfx)-Lzd-(Cfz or Cs)
5 Both Group B medicines	All 3 medicines	None	1 or 2 medicines	18 Bdq <sub>(6 m or longer)</sub> -(Lfx or Mfx)-Lzd - Dim <sub>(6 m or longer)</sub> -(Z or E) If there is a suspected resistance to E or Z, replace with group C drugs
6 One Group A and both Group B medicines	Remaining 2 medicines	None	At least 3 medicines	18 Bdq <sub>(6 m or longer)</sub> -(Lfx or Mfx)-Dim <sub>(6 m or longer)</sub> -Z-E ----- 18 (Lfx or Mfx)-Lzd-Dim <sub>(6 m or longer)</sub> -Z-E ----- 18 Bdq <sub>(6 m or longer)</sub> -Lzd-Dim <sub>(6 m or longer)</sub> -Z-E If there is a suspected resistance to E or Z, replace with group C drugs
7 All Group A medicines	None <sup>d</sup>	Both	3 or more medicines	18-20 Cfz-Cs-Dim-Z-E or other combinations of Group C drugs depending on known or suspected resistance

Bdq: bedaquiline; Cfz: clofazimine; Cs: cycloserine; Dim: delamanid; E: ethambutol; Lfx: linezolid; m: months; Mfx: moxifloxacin; MIC: minimum inhibitory concentration; TB: tuberculosis; Z: pyrazinamide.

<sup>a</sup> Situations shown are not exhaustive. Other factors may influence choice, such as patient risk for poor outcome or drug-drug interactions, clinician and patient preference and availability of a medicine. More medicines may be added than the recommended minimum if there is limited confidence in the effectiveness of regimen components, if the patient was exposed in a setting where second-line TB drug resistance is frequent and longer MDR-TB regimens perform poorly despite good programmatic management of MDR/RR-TB. For MDR-TB with confirmed fluoroquinolone resistance no fluoroquinolone is used and, Group C agents are needed, the recommended WHO grouping will be followed based on benefit versus risk and individual circumstances.

<sup>b</sup> The choice and number of Group C medicines to include depends upon the confidence in the effectiveness of medicines in this group and the other components of the regimen, thus:

If 4 Group A and B agents are included and there is confidence in all of them then Group C agents are not needed.

If 3 Group A and B agents are included and there is confidence in all of them then at least one Group C agent is added.

If 2 Group A and B agents are included and there is confidence in all of them then at least three Group C agents are added.

<sup>c</sup> Regardless of resistance or contraindication for Group C medicines.

<sup>d</sup> Moxifloxacin, a later-generation fluoroquinolone, may still be effective at high dose when the fluoroquinolone MIC is below the clinical breakpoint. If the MIC is elevated, then fluoroquinolones are not used, an additional Group C agents will be needed.



### 3.3 ขนาดยาต่อวันในสูตรยาระยะยาวสำหรับรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB (longer MDR/RR regimens)

ตาราง 3.4.1 ขนาดยารักษาต่อวันในสูตรยาระยะยาวสำหรับรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป

Group	Medicine	Weight-based daily dose	Formulation	Weight bands for patients older than 14 years <sup>a</sup>					Usual upper daily dose <sup>a</sup>	Comments
				30–35 kg	36–45 kg	46–55 kg	56–70 kg	>70 kg		
A	Levofloxacin	– <sup>c</sup>	250 mg tab	3	3	4	4	4	1.5 g	
			500 mg tab	1.5	1.5	2	2	2		
			750 mg tab	1	1	1.5	1.5	1.5		
	Moxifloxacin	Standard dose <sup>c,d</sup>	400 mg tab	1	1	1	1	1	400 mg	
High dose <sup>c,d</sup>			400 mg tab	1 or 1.5	1.5	1.5 or 2	2	2	800 mg	
Bedaquiline	– <sup>c</sup>	100 mg tab	4 tabs od for first 2 weeks; then 2 tabs od M/W/F for 22 weeks					400 mg		
		600 mg tab	(<15 y)					1	1	1.2 g
B	Linezolid	– <sup>c</sup>	50 mg cap or tab <sup>e</sup>	2	2	2	2	2	100 mg	
			100 mg cap or tab <sup>e</sup>	1	1	1	1	1	100 mg	
	Cycloserine or terizidone	10–15 mg/kg	250 mg cap	2	2	3	3	3	1 g	
			400 mg tab	2	2	3	3	3	–	
Delamanid	– <sup>c</sup>	50 mg tab	2 bd	2 bd	2 bd	2 bd	2 bd	200 mg		
		400 mg tab	3	4	4	4	5	–		
Pyrazinamide	20–30 mg/kg	400 mg tab	3	4	4	4	5	–		
		500 mg tab	2	3	3	3	4	–		
C	Imipenem-clastatin	– <sup>c</sup>	500 mg + 500 mg powder for injection, vial (10 mL)	2 vials (1 g + 1 g) bd					–	To be used with clavulanic acid.
	Meropenem	– <sup>c</sup>	1 g powder for injection, vial (20 mL)	1 vial 3 times per day or 2 vials bd					–	To be used with clavulanic acid.
	Amikacin	15–20 mg/kg	500 mg/2 mL solution for injection, ampoule <sup>e</sup>	2.5 mL	3 mL	3–4 mL	4 mL	4 mL	1 g	
			1 g powder for injection, vial <sup>f</sup>	Calculate according to the dilution used					1 g	
	Ethionamide or prothionamide	15–20 mg/kg	250 mg tab	2	2	3	3	4	1 g	Once daily dose advised but can start with 2 divided doses until tolerance improves.
	P-aminosalicylic acid	8–12 g/day in 2–3 divided doses	PAS sodium salt (equivalent to 4 g PAS acid) sachet	1 bd	1 bd	1 bd	1 bd	1 to 1.5 bd	12 g	
			PAS acid (4 g) sachet	1 bd	1 bd	1 bd	1 bd	1 to 1.5 bd		
	Isoniazid	4–6 mg/kg (standard dose) <sup>g</sup>	300 mg tab	2/3	1	1	1	1	–	100 mg isoniazid tablet can facilitate the administration of certain dosages. Pyridoxine is given with isoniazid in patients at risk (e.g. those with HIV or malnutrition).
			300 mg tab	1.5	1.5	2	2	2	–	
	Other medicines <sup>h</sup>	Clavulanic acid <sup>h</sup>	– <sup>c</sup>	125 mg clavulanic acid as amoxicillin/clavulanate, 500 mg/125 mg tab <sup>h</sup>	1 bd	1 bd	1 bd	1 bd	1 bd	–
Gatifloxacin				– <sup>c</sup>	400 mg tab	2	2	2	2	800 mg
	Pretomanid <sup>h</sup>	– <sup>c</sup>	200 mg tab	1	1	1	1	1	200 mg	Only to be used as part of the BPaL regimen, together with bedaquiline and linezolid.

(<15 y) follow the separate dose schedule for patients younger than 15 years of age; bd: two times a day; BPaL: regimen of bedaquiline, pretomanid and linezolid for 6–9 months; cap: capsule; HIV: human immunodeficiency virus; im: intramuscular; iv: intravenous; g: gram; kg: kilogram; mL: milliliter; mg: milligram; M/W/F: Monday, Wednesday, Friday; soln: solution; susp: suspension; MDR/RR-TB: multidrug-resistant TB; MDR/RR-TB: multidrug-resistant tuberculosis; tab: tablet; WHO: World Health Organization.

a Dosages were established by the guideline development groups for the WHO guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment (2018 and 2020 updates) and the WHO Global TB Force on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (PK/PD) of TB medicines and other experts. They are based on the most recent reviews and best practices in the treatment of MDR/RR-TB. For certain agents the dosages were informed by pharmacokinetic modelling results based on the principle of allometric scaling (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:303–32). Owing to the pharmacokinetic properties of certain medicines, the doses proposed may exceed the mg/kg per day ranges shown here in order to achieve blood concentrations similar to target levels in an average adult patient. In patients <30 kg, the schedule for those aged <15 years should be followed, unless otherwise indicated. If multiple dose options are given for one weight band, the lower or

- higher option should be selected, depending on whether the patient is at the lower or higher limit of the body weight range. Dosing more closely to the target mg/kg per day should be aimed for, and is more feasible with oral or parenteral fluids, and when solid forms of different dosages are available. Fractioning of tablets into halves or less should be avoided, if possible. Therapeutic drug monitoring is advised when the dose is at the upper and lower ends of the range, to minimize the adverse therapeutic consequences of over- and under-exposure, respectively (especially for injectable agents, linezolid and fluoroquinolones).
- b. Clinicians may decide to exceed these values in particular cases to improve therapeutic effect.
- c. No weight-based dosing is proposed.
- d. The higher dose may be used except when: there is risk of toxicity; levels are expected to be lowered because of pharmacokinetic interactions, malabsorption or other reasons; or the strain has low-level drug resistance.
- e. Tablets are expected to become available in the near future.
- f. The weight-based daily dose is for 6 or 7 days per week administration (M/W/F scheduling may permit higher dosing). Volumes shown may differ by preparation. Streptomycin may be diluted in three different ways. For iv use, the volume may be increased.
- g. Amoxicillin/clavulanic acid is only recommended as a companion agent. Because of a lack of data from the latest analysis on longer MDR-TB regimens in adults, gatifloxacin, isoniazid and thioacetazone are not included in the grouping table of medicines used for longer regimens. Pretomanid is recommended to be used only as part of the package of the BPaL regimen.
- h. Only available in combination with amoxicillin as co-amoxiclav (e.g. 500 mg amoxicillin/125 mg clavulanic acid fixed-dose combination). It is given with each dose of carbapenem, either as 125 mg bd or 125 mg 3 times daily.
- i. Use for age 14 years or older.

See the text of the handbook for more details on the use of medicines.

## ตาราง 3.4.2 ขนาดยารักษาต่อวันในสูตรยาระยะยาวสำหรับรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา MDR/RR-TB อายุน้อยกว่า 15 ปี

Group	Medicine	Weight-based daily dose <sup>a</sup>	Formulation	Weight bands among patients not yet 15 years old <sup>d</sup>							Usual upper daily dose <sup>a</sup>	Comments
				5-6 kg	7-9 kg	10-15 kg	16-23 kg	24-30 kg	31-34 kg	>34 kg		
A	Levofloxacin	15-20 mg/kg	100 mg dt	1	1.5	2 or 3	3 or 4	(>14 y)	(>14 y)	(>14 y)	1.5 g	
			250 mg tab	0.5	0.5	1 or 1.5	1.5 or 2	2	3	(>14 y)	1.5 g	
	Moxifloxacin	10-15 mg/kg	100 mg dt	0.8	1.5	2	3	4	(>14 y)	(>14 y)	400 mg	Use 10 mg/kg in <6 months.
			400 mg tab <sup>i</sup>	2 mL <sup>c</sup>	3 mL <sup>c</sup>	5 mL <sup>c</sup>	0.5 or 0.75	1	(>14 y)	(>14 y)	400 mg	
Bedaquiline	-	-	100 mg tab	-	-	-	2 tabs od for 2 weeks; then 1 tab od M/W/F for 22 weeks		4 tabs od for 2 weeks; then 2 tabs od M/W/F for 22 weeks		-	Only in patients aged >5 years (lower dose from 15-29 kg; higher dose from >29 kg).
			20 mg dt	-	-	-	10 dts od for 2 weeks; then 5 dts od M/W/F for 22 weeks		20 dts od for 2 weeks; then 10 dts od M/W/F for 22 weeks			
Linezolid	15 mg/kg od in <16 kg 10-12 mg/kg od in >15 kg	20 mg/mL susp	4 mL	6 mL	8 mL	11 mL	14 mL	15 mL	20 mL <sup>d</sup>	600 mg		
			600 mg tab <sup>i</sup>	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5	0.5	0.75 <sup>d</sup>		
B	Clofazimine	2-5 mg/kg	50 mg cap or tab <sup>i</sup>	1 alt days	1 alt days	1 alt days	1	2	2	(>14 y)	100 mg	Give on alternate days if dose in mg/kg/day is too high.
			100 mg cap or tab <sup>i</sup>	M/W/F	M/W/F	1 alt days	1 alt days	1	(>14 y)	(>14 y)	100 mg	
C	Cycloserine or terizidone	15-20 mg/kg	125 mg mini capsule (cycloserine) <sup>f</sup>	1	1	2	3	4	(>14 y)	(>14 y)	1 g	
			250 mg cap <sup>i</sup>	4-5 mL <sup>c</sup>	5-6 mL <sup>c</sup>	7-10 mL <sup>c</sup>	2	2	2	(>14 y)	1 g	
Ethambutol	15-25 mg/kg	100 mg dt	1	2	3	4	-	-	(>14 y)	-		
			400 mg tab <sup>i</sup>	3 mL <sup>c</sup>	4 mL <sup>c</sup>	6 mL <sup>c</sup>	1	1 or 1.5	2	(>14 y)		
Delaamanid	-	50 mg tab	-	-	-	-	1 bd	1 bd	2 bd	200 mg	Only in patients aged >2 years (25 mg bd in 3-5 years; 50 mg bd in 6-11 years; 100 mg bd in 12-17 years).	
			150 mg dt	1	2	3	4 or 5	-	-	(>14 y)		
			400 mg tab	0.5	0.75	1	1.5 or 2	2.5	3	(>14 y)		
Pyrazinamide	30-40 mg/kg	500 mg tab	0.5	0.5	0.75 or 1	1.5	2	2.5	(>14 y)	-		
			150 mg dt	1	2	3	4 or 5	-	-	(>14 y)		
			400 mg tab	0.5	0.75	1	1.5 or 2	2.5	3	(>14 y)		
C	Impenem-cilastatin	-	500 mg + 500 mg powder for injection, vial (10 mL)	-	-	-	-	-	-	-	Not used in patients aged <15 years (use meropenem).	
			20-40 mg/kg iv every 8 hours	1 g powder for injection, vial (20 mL)	2 mL	4 mL	6 mL	8-9 mL	11 mL	(>14 y)	(>14 y)	-
Amikacin	15-20 mg/kg	500 mg/2 mL solution for injection, ampoule <sup>g</sup>	0.4 mL	0.6 mL	0.8-1.0 mL	1.2-1.5 mL	2.0 mL	(>14 y)	(>14 y)	1 g		
			20-40 mg/kg	1 g powder for injection, vial <sup>h</sup>	Calculate according to the dilution used					(>14 y)	(>14 y)	1 g
Ethionamide or prothionamide	15-20 mg/kg	125 mg dt (ethionamide)	1	1	2	3	4	4	(>14 y)	1 g		
			250 mg tab	0.5	0.5	1	2	2	2	(>14 y)	1 g	

Group	Medicine	Weight-based daily dose <sup>a</sup>	Formulation	Weight bands among patients not yet 15 years old <sup>a</sup>							Usual upper daily dose <sup>a</sup>	Comments
				5–6 kg	7–9 kg	10–15 kg	16–23 kg	24–30 kg	31–34 kg	>34 kg		
C	P-aminosalicylic acid	200–300 mg/kg in 2 divided doses	PAS acid (4 g) sachet	0.5–0.75 g bd	0.75–1 g bd	1–2 g bd	2–3 g bd	3–3.5 g bd	(>14 y)	(>14 y)	–	Full dose can be given once daily if tolerated.
			PAS sodium salt (equivalent to 4 g PAS acid) sachet	0.5–0.75 g bd	0.75–1 g bd	1–2 g bd	2–3 g bd	3–3.5 g bd	(>14 y)	(>14 y)	–	
			PAS sodium salt 65% w/w (9.2 g equivalent to 4 g PAS acid) sachet	1.5 g bd	2–3 g bd	3–4 g bd	4 or 6 g bd	6 or 8 g bd	8–12 g bd	8–12 g bd	–	
Other medicines <sup>b</sup>	Isoniazid	15–20 mg/kg (high dose)	50 mg/5 mL soln	8–10 mL	15 mL	20 mL	–	–	–	–	–	300 mg isoniazid tablet can be used in patients >20 kg. Pyridoxine is always given with high-dose isoniazid in children (12.5 mg od in those aged <5 years and 25 mg od in those aged >4 years).
			100 mg tab	1	1.5	2	3	4	4	(>14 y)	–	–
Other medicines <sup>b</sup>	Clavulanic acid <sup>c</sup>	–	62.5 mg clavulanic acid as amoxicillin/clavulanate, 250 mg/62.5 mg powder for oral solution, 5 mL	2 mL bd <sup>d</sup>	3 mL bd <sup>d</sup>	5 mL bd <sup>d</sup>	8 mL bd <sup>d</sup>	10 mL bd <sup>d</sup>	(>14 y)	(>14 y)	–	Only to be used with carbapenems.
			–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

(>14 y): follow the separate dose schedule for patients older than 14 years of age; alt: alternate; bd: two times a day; cap: capsule; dt: dispersible tablet; g: gram; im: intramuscular; iv: intravenous; kg: kilogram; mL: millilitre; mg: milligram; M/W/F: Monday, Wednesday, Friday; soln: solution; susp: suspension; tab: tablet.

- a Dosages were established by the guideline development groups for the WHO guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment (2018 and 2020 updates) and the WHO Global Task Force on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (PK/PD) of TB medicines and other experts. They are based on the most recent reviews and best practices in the treatment of MDR/RR-TB. For certain agents the dosages were informed by pharmacokinetic modelling results based on the principle of allometric scaling (Anderson BL, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:303–32). Due to the pharmacokinetic properties of certain medicines the doses proposed may exceed the mg/kg/day ranges shown here in order to achieve blood concentrations similar to target levels in an average adult patient. In patients >30 kg, follow the schedule for >14 years old unless otherwise indicated. If multiple dose options are given for one weight band select the lower or higher option depending on whether the patient is at the lower or higher limit of the body weight range. Dosing more closely to the target mg/kg/d+848ay should be aimed for, and is more feasible with oral or parenteral fluids and when solid forms of different dosage are available. Fractioning of tablets into halves or less should be avoided if possible. Therapeutic drug monitoring is advised when the dose is at the upper and lower ends of the range to minimize the adverse therapeutic consequences of over- and under-exposure respectively (especially for injectable agents, linezolid and fluoroquinolones).
- b Clinicians may decide to exceed these values in particular cases to improve therapeutic effect.
- c Dissolving in 10 mL of water may facilitate administration in patients in lower weight bands and avoids fractioning solid formulations, although bioavailability is uncertain (use of dispersible tablets is preferred if available).
- d In individuals >44 kg a dose of 600 mg od is proposed.
- e Tablets are expected to become available in the near future.
- f May be used in children 3–5 years of age. Giving half a 50 mg adult tablet in these children does not result in the same blood levels observed in trials using the special 25 mg paediatric tablet. Bioavailability may further be altered when the 50 mg tablet is split, crushed or dissolved.
- g Weight-based daily dose is for 6 or 7 days/week administration (M/W/F scheduling may permit higher dosing). Volumes shown may differ by preparation. Streptomycin may be diluted in three different ways. Dosing closer to the upper limit of the mg/kg/day is more desirable. For iv use, the volume may be increased.
- h These agents are only recommended as a companion agent (amoxicillin/clavulanic acid) or not included because of a lack of data from the latest analysis on longer MDR-TB regimens in adults (isoniazid).
- i Only available in combination with amoxicillin as co-amoxyclov. Only to be used with carbapenems, in which case they are given together, e.g. 125 mg bd or 125 mg 3 times daily in the 24–30 kg weight band.
- See the text of the handbook for more details on the use of medicines.

ที่มา : World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis Module 4: treatment Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2020.

### 3.4 ระยะเวลาการรักษาวัณโรคด้วยสูตรระยะยาว

- ระยะเวลาในการรักษาอย่างน้อย 18 เดือน และ 15-17 เดือนหลังจากผลเพาะเชื้อวัณโรคไม่ขึ้น (culture conversion)
- ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อยา Rifampicin (MDR/RR-TB) ที่ดื้อยาอื่นร่วมด้วย อาจต้องใช้เวลารักษานานกว่า 20 เดือนขึ้นอยู่กับการตอบสนองต่อการรักษา
- ถ้าใช้สูตรวัณโรคดื้อยาที่มี amikacin หรือ streptomycin แนะนำให้ระยะเข้มข้นนาน 6-7 เดือน โดยอาจปรับระยะเวลาได้ตามการตอบสนองต่อการรักษา
- ยา bedaquiline และ ยา delamanid แนะนำให้ใช้ 6 เดือนตามข้อบ่งชี้ สำหรับยา bedaquiline สามารถใช้เกิน 6 เดือนได้ แต่ต้องมีการติดตามอย่างใกล้ชิดและเหมาะสม

### 3.5 การตรวจเมื่อเริ่มการรักษาและการติดตามตลอดระยะเวลาการรักษาวัณโรคด้วยยา ด้วยสูตรระยะยาว

ผู้ป่วยวัณโรคคือยาหลายขนานหรือคือยา Rifampicin (MDR/RR-TB) ที่รักษาด้วยสูตรวัณโรคคือยาระยะยาว ต้องได้รับการตรวจติดตามผลการรักษา โดยการตรวจทางคลินิกทุกเดือนตลอดการรักษา การย้อมเสมหะด้วยสีทึบกรด (sputum AFB smear) ทุกเดือนตลอดการรักษา การเพาะเชื้อวัณโรค (sputum culture) ทุกเดือนในระยะเข้มข้น และหลังจากนั้นทุก 2 เดือนในระยะต่อเนื่องจนสิ้นสุดการรักษา การตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอกควรดำเนินการตรวจทุกรายก่อนเริ่มการรักษา, เดือนที่ 3, เดือนที่ 6 หลังจากนั้นทุก 6 เดือน และเมื่อสิ้นสุดการรักษา โดยแพทย์อาจพิจารณาตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอกบ่อยกว่านี้ถ้ามีข้อบ่งชี้ในระหว่างการรักษา

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจควรดำเนินการเมื่อเริ่มรักษาด้วยยา Mfx, Cfx หรือใช้ยาร่วมกับ Bdq, Dlm ผู้ป่วยที่ได้รับยา Bdq, Dlm ควรตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างน้อยเมื่อสัปดาห์ที่ 2, 4, 8, 12, 24 และตรวจบ่อยขึ้นถ้ามีโรคหัวใจ hypothyroidism หรือ electrolyte imbalance โดยเฉพาะถ้าใช้ยาร่วมกับ Mfx, Cfx การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เพื่อการตอบสนองต่อการรักษาและพิษของยา เช่น การทดสอบการไตอิน (กรณีที่มีการใช้ยาฉีตร่วมด้วย) การทดสอบการมองเห็น ตามตาราง 3.5

หลังสิ้นสุดการรักษาควรติดตามผู้ป่วยอย่างน้อย 2 ปี โดยนัดทุก 6 เดือนเพื่อตรวจทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีทรวงอก ย้อมเสมหะด้วยสีทึบกรดและเพาะเชื้อวัณโรค ตามตารางที่ 3.5

ตาราง 3.5 การตรวจเมื่อเริ่มการรักษาและการติดตามผลของการรักษาด้วยสูตรยาระยะยาว

หัวข้อ	ก่อนเริ่ม การรักษา Baseline	สำหรับเดือนแรก (สัปดาห์ที่)			เดือนที่												ติดตามหลังสิ้นสุดการรักษา							
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	6ด.	12ด.	18ด.	24ด.	
1. การประเมินโดยแพทย์	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2. การประเมินการกินยา โดยที่เสี่ยง	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3. ชั่งน้ำหนัก	✓				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4. การตรวจย้อมเสมหะ	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
5. การเพาะเชื้อ	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
6. การทดสอบความไวของ เชื้อต่อยา	✓																							
7. ภาพถ่ายรังสีทรวงอก	✓			✓		✓						✓											✓	✓
8. HIV test	✓																							
9. การตั้งครรภ์	✓																							
10. LFTs	✓				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
11. ตรวจการมองเห็น	✓																							

สามารถส่งได้ กรณีผลเพาะเชื้อยังคงเป็นบวก หรือ กลับเป็นบวก  
หลังการรักษาเดือนที่ 4

ตรวจซ้ำเมื่อมีอาการทางคลินิกบ่งชี้ โดยเฉพาะรายที่ได้รับ linezolid และ ethambutol  
ให้พิจารณาส่งตรวจโดยจักษุแพทย์

ถ้า culture growth

หัวข้อ	ก่อนเริ่ม การรักษา	สำหรับเดือนแรก (สัปดาห์ที่)		เดือนที่														ติดตามหลังสิ้นสุดการรักษา									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	6ด.	12ด.	18ด.	24ด.				
12. การตรวจการได้ยิน (ในรายที่ได้รับยาฉีด)	√																										
13. CBC (ทุกรายก่อนเริ่ม รักษาและทุกเดือนในรายที่ ได้รับ linezolid)	√	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
14. QTcF	√			√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
15. Electrolyte (serum K+, Mg/Ca)	√	√																									
16. FBS	√																										
17. BUN/Cr (ทุกเดือนในรายที่ไม่มียาฉีด aminoglycosides, pyrazinamide และ ethambutol)	√	√																									
18. Uric acid (ในรายที่ได้ รับ pyrazinamide)	√																										

การย้อมเสมหะด้วยสีทึบกรดและการเพาะเชื้อเพื่อประเมิน conversion เป็นวิธีที่สำคัญในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมี conversion ภายใน 2-3 เดือนแรกหลังเริ่มรักษา ถ้าผลการเพาะเชื้อยังเป็นบวกหลังจาก 6 เดือน ให้ทบทวนสูตรการรักษา และส่งทดสอบความไวต่อยาของเชื้อใหม่

### 3.6 คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม

- **ผู้ป่วยเด็ก**  
bedaquiline สามารถใช้ได้ตั้งแต่เด็กอายุ 6 ปีขึ้นไป และ delamanid ใช้ได้ในเด็กอายุ 3 ปีขึ้นไป หลีกเลี่ยงการใช้สูตรยาที่มียาฉีดยา  
อาจพิจารณาลดระยะเวลาการรักษาน้อยกว่า 18 เดือน ในผู้ป่วยเด็กที่ไม่ได้มีรอยโรครุนแรง (extensive disease)
- **ผู้ป่วยตั้งครรภ์**  
ห้ามใช้ยา amikacin, streptomycin, prothionamide และ ethionamide ในผู้ป่วยตั้งครรภ์เนื่องจากจะมีผลให้ทารกในครรภ์พิการได้  
ข้อมูลจากการศึกษาแบบ observational ในแอฟริกาใต้ พบว่า ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่ได้รับ bedaquiline เด็กจะมีน้ำหนักแรกคลอดต่ำ แต่หลังจากคลอดแล้ว การเพิ่มน้ำหนักตัวของทารกในช่วงอายุ 1 ขวบ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ
- **วัณโรคเยื่อหุ้มสมอง** พิจารณาเลือกยาที่สามารถผ่าน blood-brain barrier ได้ เช่น ยาในกลุ่ม fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin), linezolid, ethionamide (หรือ prothionamide), cycloserine (หรือ terizidone), imipenem-cilastatin และ meropenem เป็นต้น
- **ผู้ป่วย HIV** หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีอันตรกิริยาระหว่างยา (drug-drug interactions)

## การติดตามและบริหารจัดการเชิงรุกด้านความปลอดภัยในการใช้ยา (active TB drug safety monitoring and management: aDSM)

### 4.1 ความหมายของ aDSM

การติดตามและบริหารจัดการเชิงรุกด้านความปลอดภัยในการใช้ยา (active TB drug safety monitoring and management: aDSM) คือ ระบบการติดตามและบริหารจัดการเชิงรุกด้านความปลอดภัยในการใช้ยารักษาวัณโรคคือยา ทั้งทางคลินิกและห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย เป็นกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการตรวจจับ (detection) การประเมิน (assessment) ความเข้าใจ (understanding) และการป้องกัน (prevention) อาการไม่พึงประสงค์หรือปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา

### 4.2 ประเภทที่ต้องจัดทำรายงาน aDSM

เมื่อหน่วยบริการสาธารณสุขรักษาผู้ป่วยวัณโรคคือยา โดยใช้ยาในข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

1. ยารักษาวัณโรคคือยาชนิดใหม่ (New drug) เช่น bedaquiline (Bdq), delamanid (Dlm), pretomanid (Pa)
2. ยาที่มีข้อบ่งชี้ใหม่ (Re-purposed drug) เช่น clofazimine (Cfz), linezolid (Lzd)
3. แผนการรักษาใหม่ (Novel regimen) เช่น shorter MDR-TB regimen, XDR-TB regimen เป็นต้น

### 4.3 แนวทางการดำเนินงาน aDSM

การประเมินเหตุการณ์โดยการคัดกรองจากการสอบถามผู้ป่วยโดยตรงและการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้องดำเนินการทันทีและต่อเนื่องหลังจากการเริ่มการรักษา และบันทึกข้อมูลในโปรแกรม aDSM (<http://privus.fda.moph.go.th/index.aspx>) โดยมีแนวทางดังนี้

- (1) สอบถามและสังเกตอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจากผู้ป่วย โดยพยาบาล แพทย์ และผู้ให้คำปรึกษา



- (2) ประเมินทางคลินิกอย่างสม่ำเสมอ เช่น ความสม่ำเสมอของการรักษา สภาพจิตใจ และสังคม
- (3) ตรวจสอบติดตามทางห้องปฏิบัติการอย่างสม่ำเสมอ ถึงแม้ว่าผู้ป่วยไม่แสดงอาการหรือมีอาการผิดปกติ (early detection) เช่น การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) การตรวจการทำงานของตับ เป็นต้น

**ตาราง 4.1** ผลข้างเคียงหรืออาการผิดปกติที่พบได้จากยาที่ใช้รักษาวัณโรคดื้อยา

ความผิดปกติ	พบได้บ่อย	พบได้น้อย
ผื่นผิวหนัง	ยาทุกชนิด	
ค่า QT ยาวผิดปกติ	Bdq, Dlm, Fluoroquinolones	Cfz
สีผิวคล้ำขึ้น	Cfz	
คลื่นไส้ อาเจียน	Eto/Pto, PAS, Bdq	H, E, Z, Cfz, Dlm
กระเพาะอาหารอักเสบหรือปวดท้อง	PAS, Eto/Pto, Cfz	Fluoroquinolones, H, E, Z
ท้องเสียหรือท้องอืด	PAS	Eto/Pto
ปวดศีรษะ	Cs, Bdq	
อาการชัก	Cs, H, Fluoroquinolones	
ระบบประสาทส่วนปลายผิดปกติ	Cs, Lzd, H	S, Am, Fluoroquinolones, Pto/Eto, E
ซีมีเศร้า	Cs	Fluoroquinolones, H, Eto/Pto
ความคิดฆ่าตัวตาย	Cs	H, Eto/Pto
อาการทางจิต	Cs, H	Fluoroquinolones
ตับอักเสบ	Z, H, Pto/Eto	PAS
พิษต่อไต	S, Am	
Hypokalemia, Hypomagnesemia	Am, S	
กดไขกระดูก	Lzd	

ความผิดปกติ	พบได้บ่อย	พบได้น้อย
ประสาทตาอักเสบ	E	Lzd, Eto/Pto, Cfz, H, S
น้ำตาลในเลือดผิดปกติ		Eto/Pto
ฉัยรอยด์ฮอร์โมนต่ำ	Eto/Pto, PAS	
ปวดข้อ	Z	Bdq, Fluoroquinolones
เส้นเอ็นอักเสบหรือขาด	Fluoroquinolones	
เวียนศีรษะและ tinnitus	S, Am	Cs, Fluoroquinolones, H, Eto, Lzd
การได้ยินลดลง	S, Am	
การรู้สึกรสเหมือนโลหะ (Metallic taste)	Eto/Pto	Fluoroquinolones
Gynecomastia	Eto/Pto	
ผมร่วง	H, Eto/Pto	
Lactic acidosis	Lzd	

## การรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก (Extensively drug-resistant tuberculosis: XDR-TB)

ในปี 2556 กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ได้แต่งตั้งคณะผู้เชี่ยวชาญการดูแลรักษาวัณโรคดื้อยาระดับประเทศ 10 ท่าน (ปัจจุบันมี 18 ท่าน) ซึ่งได้กำหนดสูตรยาสำหรับรักษา XDR-TB ประกอบด้วยยาหลัก 5 ตัว ได้แก่ capreomycin, linezolid, clofazimine, bedaquiline และ moxifloxacin

ในปี 2557 สูตรยารักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก (XDR-TB) รวมทั้ง difficult to treat MDR-TB และ Pre XDR-TB จะกำหนดโดยคณะผู้เชี่ยวชาญการดูแลรักษาวัณโรคดื้อยาระดับประเทศ เป็นผู้พิจารณาจัดสูตรยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย (individualized regimen)

ในปี 2561 องค์การอนามัยโลกได้กำหนดกลุ่มยาใหม่ ตามตาราง 3.1 ดังนั้น คณะผู้เชี่ยวชาญการดูแลรักษาวัณโรคดื้อยาระดับประเทศ จึงพิจารณาจัดสูตรยาซึ่งประกอบด้วยยาอย่างน้อย 4 ตัว ที่เชื่อมโยงไวต่อยาตามผลการทดสอบ DST โดยเลือกยาตามลำดับที่องค์การอนามัยโลกจัดกลุ่มยาไว้ และยกเลิกการใช้ยาชนิด kanamycin และ capreomycin ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก ในวันที่ 10 สิงหาคม 2563 ที่ประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญการดูแลรักษาวัณโรคดื้อยาระดับประเทศกำหนดวิธีจัดสูตรยาสำหรับ XDR-TB โดยเลือกยาตามลำดับกลุ่มยาที่องค์การอนามัยโลกแนะนำไว้ ตามตารางที่ 3.2

ในเดือนธันวาคม 2562 องค์การอนามัยโลกได้อ้างอิงถึงการศึกษาของ Nix-TB study ที่พบว่าสูตรยาใหม่ Novel treatment regimen-BPaL ซึ่งประกอบด้วย bedaquiline, pretomanid และ linezolid มีผลการรักษาสำเร็จสูงเมื่อใช้ในผู้ป่วย XDR-TB ในแอฟริกาใต้ จึงแนะนำว่าอาจใช้ BPaL regimen ภายใต้รูปแบบของ operational research ในผู้ป่วย XDR-TB ที่ไม่เคยได้ bedaquiline และ linezolid มาก่อน แต่ยังไม่ได้มีคำแนะนำให้ใช้โดยทั่วไป เนื่องจากยังต้องการหลักฐานและการศึกษาเพิ่มเติม สำหรับประเทศไทยการรักษาด้วยสูตรยาใหม่ BPaL อยู่ระหว่างการนำเข้ายาและมีแผนนำมาใช้ในรูปแบบของการศึกษา operational research ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก

## บรรณานุกรม

1. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2561. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรกราฟิกแอนดี้ดีไซน์; 2561.
2. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการบริหารจัดการผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2558.
3. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวปฏิบัติในการดำเนินงานระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาเชิงรุก สำหรับยารักษาวัณโรครายการใหม่ ยาที่จัดข้อบ่งชี้ใหม่ และแผนการรักษาใหม่ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรกราฟิกแอนดี้ดีไซน์; 2559.
4. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข.แนวทางการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานด้วยสูตรยาระยะสั้น 9 เดือน (Guideline Shorter Regimen for MDR-TB Treatment). กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรกราฟิกแอนดี้ดีไซน์; 2561.
5. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis (Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2020.
6. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2020.
7. World Health Organization. Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO; December 2019.
8. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2019.
9. World Health Organization. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Geneva: WHO; August 2018.
10. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. Geneva: WHO; 2018.
11. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update . Geneva: WHO; 2016.
12. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO; 2014.
13. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PPJ, Chiang C-Y et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2014.
14. Position statement on the continued use of the shorter MDR-TB regimen following an expedited review of the STREAM Stage 1 preliminary results. Geneva: World Health Organization; 2018.

รายนามคณะกรรมการจัดทำแนวทางการเลือกใช้สูตรยารักษาวัณโรคดื้อยา  
ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2563

ที่ปรึกษา

คณะผู้เชี่ยวชาญการดูแลรักษาวัณโรคดื้อยาระดับประเทศ

1. ศาสตราจารย์นายแพทย์วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์
2. ศาสตราจารย์นายแพทย์อรรถ นานา
3. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุมาลี เกียรติบุญศรี
4. ศาสตราจารย์นายแพทย์กรีธา ธรรมคำภีร์
5. รองศาสตราจารย์ (พิเศษ) นายแพทย์ทวี โชติพิทยสุนนท์
6. นายแพทย์ยุทธิชัย เกษตรเจริญ
7. นายแพทย์ไพรัช เกตุรัตน์กุล
8. นายแพทย์เจริญ ชูโชติถาวร
9. รองศาสตราจารย์นายแพทย์นิธิพัฒน์ เจียรกุล
10. ศาสตราจารย์แพทย์หญิงวิภา ริชัยพิชิตกุล
11. พันเอกรองศาสตราจารย์นายแพทย์พิรงกูร เกิดพานิช
12. แพทย์หญิงเปี่ยมลาภ แสงสายัณห์
13. นายแพทย์วีรวัฒน์ มโนสุทธิ
14. รองศาสตราจารย์นายแพทย์กมล แก้วกิติณรงค์
15. รองศาสตราจารย์ (พิเศษ) นายแพทย์กำพล สุวรรณพิมลกุล
16. นายแพทย์ธนากรณ์ อนันตะเศรษฐกุล
17. นายแพทย์ธีรชาติ เสวตานนท์
18. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงประภาพร พรสุริยะศักดิ์

## บรรณาธิการ

- |                                |                                 |
|--------------------------------|---------------------------------|
| 1. แพทย์หญิงผลิษา กมลวัฒน์     | ผู้อำนวยการกองทันโรค            |
| 2. แพทย์หญิงเพชรวรรณ พึ่งรัมย์ | นายแพทย์ทรงคุณวุฒิ กรมควบคุมโรค |
| 3. แพทย์หญิงศรีประพา เนตรนิยม  | นายแพทย์ทรงคุณวุฒิ กรมควบคุมโรค |

## ผู้เรียบเรียง

- |                                |   |
|--------------------------------|---|
| 1. แพทย์หญิงศรีประพา เนตรนิยม  | นายแพทย์ทรงคุณวุฒิ กรมควบคุมโรค               |
| 2. แพทย์หญิงเพชรวรรณ พึ่งรัมย์ | นายแพทย์ทรงคุณวุฒิ กรมควบคุมโรค               |
| 3. แพทย์หญิงชญาณี มหาสิงห์     | นายแพทย์ปฏิบัติการ กองทันโรค                  |
| 4. นางสาวลัดดาวัลย์ ปัญญา      | พยาบาลวิชาชีพชำนาญการ กองทันโรค               |
| 5. นางสาวสายใจ สมितिการ        | นักเทคนิคการแพทย์ชำนาญการพิเศษ<br>กองทันโรค   |
| 6. นางสาวทัศนีย์ มนูญพานิชย์   | นักสังคมสงเคราะห์ชำนาญการพิเศษ<br>กองทันโรค   |
| 7. นางพิริยา เจริญไตรรัตน์     | เภสัชกรชำนาญการพิเศษ กองทันโรค                |
| 8. นางสาววิลาวรรณ สมทรง        | นักวิชาการสาธารณสุขชำนาญการพิเศษ<br>กองทันโรค |
| 9. นางวรรณเพ็ญ จิตต์วิวัฒน์    | นักวิชาการสาธารณสุขชำนาญการ<br>กองทันโรค      |

แนวทางการเลือกใช้  
สูตรยารักษาวัณโรคดื้อยา

ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2563

