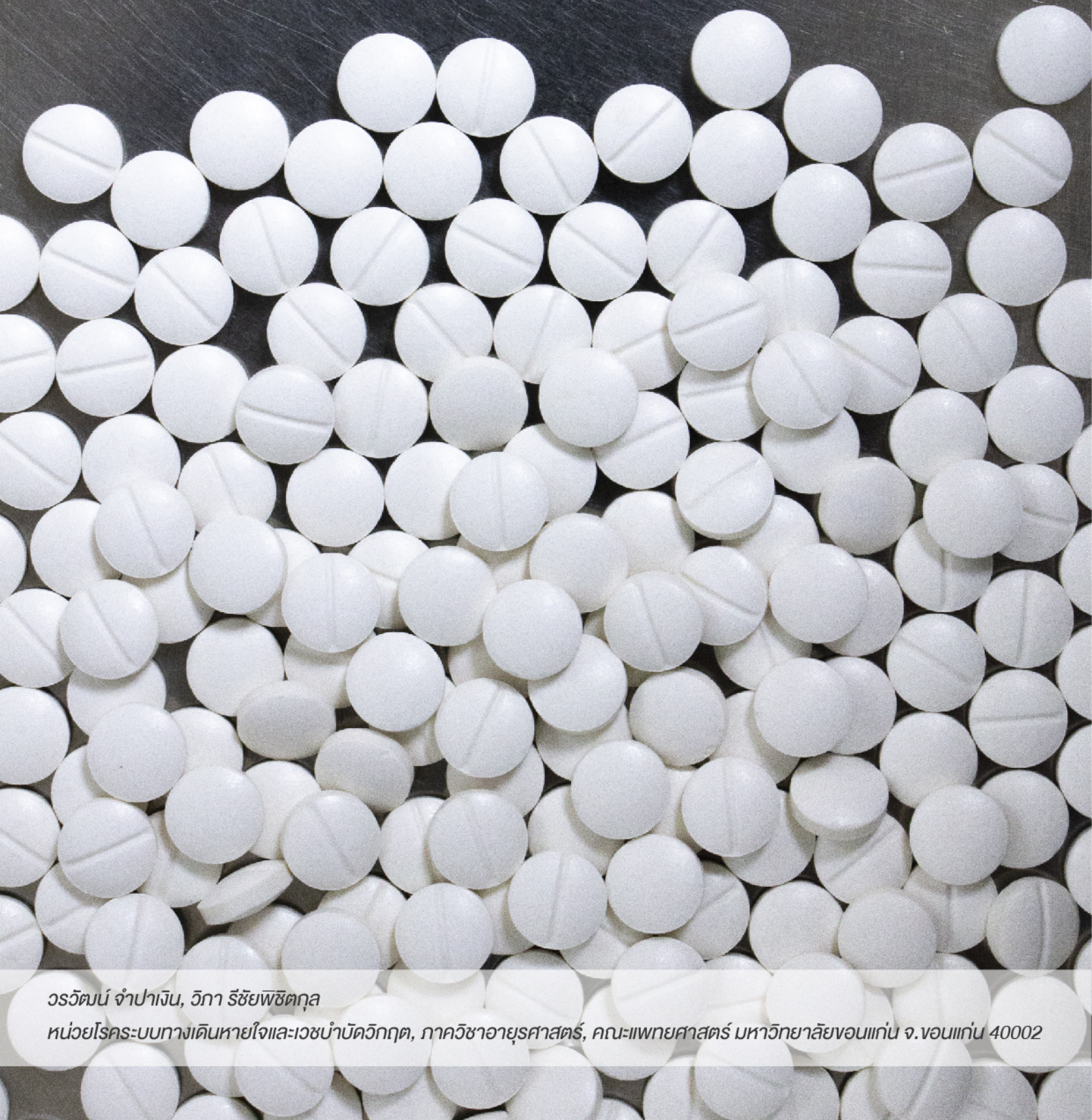


วัณโรคดื้อยาไอโซไนอาซิด

แนวทางปฏิบัติจากองค์การอนามัยโลก ปี 2018

Isoniazid-resistant Tuberculosis : WHO Treatment Guidelines 2018



วรวัฒน์ จำปาเงิน, วิชา รัชชพิชิตกุล

หน่วยโรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤต, ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

วัณโรคดื้อยาไอโซไนอาซิด: แนวทางปฏิบัติจากองค์การอนามัยโลก ปี 2018

วรวิวัฒน์ จำปาเงิน, วิชา รัชชัยพิชิตกุล

หน่วยโรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤต, ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

Isoniazid-resistant Tuberculosis: WHO Treatment Guidelines 2018

Worawat Chumpangern, Wipa Reechaipichitkul

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

บทคัดย่อ

ปัญหาวัณโรคดื้อยาไอโซไนอาซิดที่เพิ่มมากขึ้นทำให้การรักษาวัณโรคได้ผลไม่ดี ในปี ค.ศ. 2018 องค์การอนามัยโลกได้ออกคำแนะนำเกี่ยวกับการรักษาวัณโรคดื้อยาไอโซไนอาซิด และต้องไม่ดื้อต่อไรแฟมพิซิน หรือเรียกชื่อย่อว่า isoniazid resistant-TB (Hr-TB) ยาสูตรแรกที่แนะนำ คือ ไรแฟมพิซิน อีแทมบูทอลและไพราซิनाไมด์ และลิโวฟลอกซาซินให้นาน 6 เดือน ในกรณีที่ใช้ลิโวฟลอกซาซินไม่ได้ ให้ใช้สูตรทางเลือก คือ ไรแฟมพิซิน อีแทมบูทอลและไพราซิनाไมด์ให้นาน 6 เดือน นอกจากนั้นไม่แนะนำให้ใช้สเตโรยด์หรือยาชนิดฉีดร่วมด้วยในสูตรการรักษา ทั้งนี้การให้สูตรการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่แรกจะทำให้ผลการรักษาได้ผลสำเร็จและลดการกลับเป็นซ้ำ

วารสารอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 2561:2:1-9.

คำสำคัญ: วัณโรคดื้อยา, วัณโรคดื้อยาไอโซไนอาซิด, องค์การอนามัยโลก

Abstract

Isoniazid-resistant tuberculosis (Hr-TB), defined as isoniazid-resistant and rifampicin-susceptible tuberculosis, is leading to poor treatment outcome. In 2018, World Health Organization has recently launched treatment guidelines for Hr-TB. Treatment consisting of rifampicin, ethambutol, pyrazinamide and levofloxacin is recommended for duration of 6 months as the first line regimen for Hr-TB. If levofloxacin is unable to use for any reason, the alternative regimen is the combination of rifampicin, ethambutol and pyrazinamide for duration of 6 months. Furthermore, it is not recommended to add streptomycin or other injectable agents to the treatment regimen. The crucial perspective of tuberculosis treatment is a proper regimen initiation for good treatment outcome and reduction in relapse.

KKUJM 2018;2:1-9.

Key words: drug-resistant tuberculosis, isoniazid resistant-TB, World Health Organization

* ผู้รับผิดชอบบทความ: ศ.พญ.วิชา รัชชัยพิชิตกุล หน่วยโรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤต, ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

ผลประโยชน์ขัดกัน: ไม่มี

บทนำ

วัณโรคเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในระดับโลก และปัจจุบันปัญหาวัณโรคดื้อยาเป็นปัญหาที่ทำนาย องค์การอนามัยโลกคาดการณ์ว่าทั่วโลกมีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistant-TB, MDR-TB) ซึ่งหมายถึง เชื้อดื้อยา isoniazid (INH, H) และยา rifampicin (RIF, R) พบประมาณร้อยละ 4.1 ในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ และร้อยละ 19 ในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรครักษาซ้ำ จากข้อมูลจาก องค์การอนามัยโลกใน ปี ค.ศ. 2014 พบว่าผลการรักษา ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานได้ผลไม่ค่อยดี โดยมีเพียงร้อยละ 54 ที่รักษาได้ผลสำเร็จและมีผู้ป่วยเสียชีวิตถึงร้อยละ 16 สำหรับในประเทศไทย คาดการณ์ว่ามีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานร้อยละ 2.2 ในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ และร้อยละ 24 ในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรครักษาซ้ำ และเป็นที่น่าสนใจว่าอุบัติการณ์ของผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานในประเทศไทยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องประมาณร้อยละ 5 ต่อปีในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ และร้อยละ 3 ต่อปีในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรครักษาซ้ำ¹ จากการศึกษา meta-analysis พบว่าผู้ป่วย isoniazid-resistant tuberculosis (Hr-TB) ซึ่งหมายถึงการติดเชื้อที่ดื้อยา isoniazid แต่เชื้อยังไวต่อยา rifampicin ถ้าได้รับการรักษาด้วยสูตรยารักษาวัณโรค รายใหม่ คือ 2HRZE/4HR พบว่ามีโอกาสเกิดการติดเชื้อ multidrug resistant-TB ในภายหลัง (acquired MDR-TB) สูงถึงร้อยละ 12 ในขณะที่ในกลุ่มที่ยังไวต่อยา isoniazid เกิด acquired MDR-TB เพียงร้อยละ 0.8 นอกจากนี้ผลการรักษาในกลุ่มที่ดื้อยา isoniazid ยังได้ผลไม่ดี โดยในกลุ่มที่ดื้อยา isoniazid พบอัตราการรักษาล้มเหลวร้อยละ 11 และอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 10 ขณะที่กลุ่มที่ไวต่อยา isoniazid พบอัตราการรักษาล้มเหลวเพียงร้อยละ 1 และอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 5² ดังนั้นปัญหาวัณโรคดื้อยา isoniazid จึงมีความสำคัญมากขึ้น โดยเฉพาะการเลือกสูตรยาที่เหมาะสมในกรณีที่สูงสียหรือทราบตั้งแต่แรกว่าติดเชื้อวัณโรคดื้อยา isoniazid ทั้งนี้ เพื่อให้ผลการรักษาได้ผลสำเร็จ ลดการกลับเป็นซ้ำ และลดโอกาสการเกิดการติดเชื้อวัณโรคดื้อยาหลายขนานในภายหลัง องค์การอนามัยโลกได้ออกคำแนะนำการรักษา isoniazid-resistant tuberculosis (Hr-TB) ในปี ค.ศ. 2018 มาเป็นฉบับเสริมคำแนะนำ

การรักษาวัณโรคดื้อยาที่มีอยู่เดิม โดยมีค่านิยามที่สำคัญดังต่อไปนี้³

Isoniazid-resistant tuberculosis (Hr-TB) หมายถึง เชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ที่ดื้อต่อยา isoniazid แต่ยังไวต่อยา rifampicin

Poly-resistant tuberculosis หมายถึง เชื้อวัณโรคดื้อต่อยารักษาวัณโรคแนวที่หนึ่ง (first-line drugs) อย่างน้อยหนึ่งขนานขึ้นไป โดยไม่รวมการดื้อต่อยาทั้ง isoniazid และ rifampicin

Drug-susceptibility testing (DST) หมายถึง การทดสอบความไวของเชื้อวัณโรคดื้อยา โดยอาจจะเป็นการเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อดื้อยา (phenotypic DST) หรือ การตรวจหาการกลายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดการดื้อยา ด้วยวิธี molecular method (genotypic DST)

Previously treated case หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรักษาวัณโรคมานานมากกว่าหนึ่งเดือนขึ้นไป ในกรณีนี้จะถือรวมผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวัณโรคแนวที่หนึ่ง และได้รับยา กลุ่ม fluoroquinolones หรือยาวัณโรคชนิดอื่นอย่างอื่นร่วมด้วย

New case หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรคที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัย และขึ้นทะเบียน โดยที่ไม่เคยได้รับการรักษาใดๆ หรือกำลังได้รับการรักษาวัณโรคมานานน้อยกว่าหนึ่งเดือน

ความชุกและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย isoniazid-resistant tuberculosis (Hr-TB)

ปี ค.ศ. 2017 องค์การอนามัยโลกรายงานผู้ป่วย Hr-TB เฉลี่ยทั่วโลกประมาณร้อยละ 8.5 เป็นผู้ป่วยรายใหม่ร้อยละ 7.3 และผู้ป่วยกลุ่มที่รักษาซ้ำร้อยละ 14¹ ในประเทศไทย จากข้อมูลจากการเฝ้าระวังวัณโรคดื้อยา ปี ค.ศ. 2012 ถึงปี ค.ศ. 2013 ของสำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข⁴ พบว่ามีอัตราของวัณโรคดื้อยา isoniazid ไม่ว่าจะพบรวมกับการดื้อยาดิวอื่นหรือไม่ (any H-resistance) ในกลุ่มผู้ป่วยรายใหม่ร้อยละ 12.2 และกลุ่มผู้ป่วยรักษาซ้ำถึงร้อยละ 29.9 ส่วนกลุ่มที่ดื้อ isoniazid ตัวเดียว (isoniazid mono-resistance) พบร้อยละ 6.8 ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด โดยพบร้อยละ 6.5 ในกลุ่มผู้ป่วยรายใหม่ และร้อยละ 9.6 ในกลุ่มผู้ป่วยรักษาซ้ำ มีการศึกษา retrospective study

ที่โรงพยาบาลศิริราชระหว่างปี ค.ศ. 2009 ถึงปี ค.ศ. 2011 พบอัตราส่วนของ isoniazid mono-resistance ในผู้ป่วยที่ผลเพาะเชื้อขึ้น *M. tuberculosis* เท่ากับร้อยละ 5.7 ซึ่งใกล้เคียงกับการสำรวจระดับประเทศ โดยในกลุ่ม isoniazid mono-resistance มีอัตราส่วนของผู้ที่เคยรักษาวัณโรคมาก่อนร้อยละ 8⁵

จากข้อมูลในปัจจุบัน ยังไม่มีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย Hr-TB มีลักษณะทางคลินิก ได้แก่ อาการไอ น้ำหนักลด ไอออกเลือด หอบเหนื่อย และเหงื่อออกตอนกลางคืน มีความแตกต่างจากผู้ป่วย drug-susceptible tuberculosis^{5,6} ปัจจัยเสี่ยงที่มีหลักฐานว่าสัมพันธ์กับการเกิด Hr-TB คือ การได้รับการรักษา latent TB infection (LTBI) มาก่อน แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าการติดเชื้อ HIV เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ Hr-TB เพิ่มมากขึ้น^{6,7,8} การตรวจเสมหะด้วยการย้อม acid fast staining แล้วพบ acid fast bacilli (AFB) เป็นผลบวกหรือลบไม่ได้ทำนายโอกาสการติดเชื้อ Hr-TB ส่วนการเอกซเรย์ปอดแล้วพบว่ามีโพรงแผล (cavitary lesion) ผลการศึกษาข้างต้นขัดแย้งกันว่ามีโอกาสพบใน Hr-TB มากกว่ากลุ่มที่ติดเชื้อ drug susceptible tuberculosis^{6,7,8} โดยสรุป ยังไม่มีลักษณะทางคลินิกหรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการใด ที่ช่วยทำนายโอกาสการติดเชื้อ Hr-TB

กรณีวินิจฉัย isoniazid-resistant tuberculosis (Hr-TB)

มาตรฐาน (gold standard) ของการวินิจฉัย Hr-TB ยังเป็นการเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อต่อยา (phenotypic DST) แต่มีข้อจำกัด เนื่องจากเชื้อวัณโรคเป็นเชื้อที่โตช้า หากใช้ solid culture media ใช้เวลา 9 ถึง 12 สัปดาห์ และถ้าใช้ liquid culture media จะใช้เวลา 3 ถึง 5 สัปดาห์ ดังนั้นในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรครายใหม่จะได้สูตรยามาตรฐานมาก่อนที่จะทราบผลเพาะเชื้อและความไวของเชื้อต่อยา ในผู้ป่วยบางรายอาจได้รับการรักษาที่พ้นช่วง intensive phase และเข้าสู่ช่วง maintenance phase ดังนั้น ถ้ามีเชื้อที่ต่อยา isoniazid อาจจะมีโอกาสได้รับยาที่มีประสิทธิภาพเพียงขนานเดียวในช่วง maintenance phase คือ rifampicin ข้อจำกัดอีกประการของ phenotypic DST คือ ในกลุ่มยารักษาวัณโรคแนวที่หนึ่ง (first-line drugs)

จะมีเพียง isoniazid และ rifampicin ที่ให้ผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยาที่มีความน่าเชื่อถือสูง ในขณะที่ผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยา ethambutol, pyrazinamide และ streptomycin มีความน่าเชื่อถือน้อยกว่าและมีความแม่นยำในการตรวจซ้ำต่ำกว่า จึงควรแปลผลด้วยความระมัดระวัง⁹

ดังนั้นการตรวจทาง molecular method หรือ genotypic DST จึงเข้ามามีบทบาทในการช่วยวินิจฉัย Hr-TB เช่น second generation GenoType® MTBDRplus ซึ่งเป็นการตรวจโดยใช้ line probe assay (LPA) ทำให้สามารถตรวจหาการกลายพันธุ์ที่ทำให้เชื้อต่อยา isoniazid และ rifampicin ของเชื้อวัณโรคได้ การต่อยา isoniazid ส่วนใหญ่พบการกลายพันธุ์ของ *katG* และ *inhA* โดยที่ *katG* เป็นตำแหน่งที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ catalase peroxidase เพื่อเปลี่ยน isoniazid จาก pro-drug ให้เป็น active form การกลายพันธุ์ของ *katG* จะสัมพันธ์กับ high level resistance นั่นคือ มากกว่าร้อยละ 1 ของเชื้อต่อต่อ 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ของ isoniazid ส่วน *inhA* เป็นตำแหน่งที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ mycolic acid ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ isoniazid มาออกฤทธิ์ ถ้ามีการกลายพันธุ์ของ *inhA* จะสัมพันธ์กับ low level resistance นั่นคือ มากกว่าร้อยละ 1 ของเชื้อต่อต่อ 0.2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร แต่ยังไวต่อ 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ของ isoniazid ซึ่งในกลุ่ม low level resistance นี้ ยังสามารถพิจารณาใช้ isoniazid ในขนาดที่สูงขึ้นในการรักษาได้ นอกจากนี้ยังพบว่า การพบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง *inhA* สัมพันธ์กับการต่อยาข้ามกลุ่มกับ ethionamide และ prothionamide เนื่องจากยาออกฤทธิ์ในตำแหน่งเดียวกัน^{10,11}

ประสิทธิภาพในการใช้ second generation GenoType® MTBDRplus ในการวินิจฉัย Hr-TB จากการทำ meta-analysis เปรียบเทียบระหว่างการตรวจ second generation GenoType® MTBDRplus จากเสมหะโดยตรงกับการตรวจมาตรฐานคือ phenotypic DST พบว่ามี pooled sensitivity ร้อยละ 95.4 ส่วน pooled specificity ร้อยละ 98.8¹² การศึกษาในประเทศไทยในปี ค.ศ. 2008 โดยใช้ GenoType® MTBDRplus เพื่อตรวจหาเชื้อวัณโรคต่อยา isoniazid และ rifampicin เปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐาน คือ mycobacterial growth indicator tube

for antimycobacterial susceptibility testing (MGIT AST) ซึ่งเป็น liquid culture media พบว่ามีความไวในการวินิจฉัยวัณโรคดื้อยา isoniazid ที่ร้อยละ 95.3 และมีความจำเพาะร้อยละ 100 โดยที่ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบประมาณร้อยละ 80 อยู่ที่ *katG* mutation นอกจากนี้ยังพบว่า GenoType® MTBDRplus ใช้เวลา 5 วันในการได้ผลการตรวจ ขณะที่ MGIT AST ใช้เวลา 25 วัน¹³

องค์การอนามัยโลกได้ออกคำแนะนำในการใช้ molecular line probe assays (LPA) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2008 ในผู้ป่วยที่ผลย้อมสีทนครดของเสมหะเป็นผลบวก (positive sputum AFB smear) หรือย้อมพบเชื้อหลังจากผลเพาะเชื้อขึ้น (positive AFB smear from culture) ซึ่งใช้ได้ทั้งผู้ป่วยวัณโรคปอดและวัณโรคนอกปอด โดยเฉพาะเมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคดื้อยา เช่น มีประวัติสัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา หรือผู้ป่วยวัณโรคกลับเป็นซ้ำ แต่ไม่แนะนำให้ใช้ LPA ในกลุ่มที่ผลย้อมสีทนครดของเสมหะเป็นผลลบ (negative sputum AFB smear) อย่างไรก็ตามการเพาะเชื้อและการทดสอบความไวของเชื้อต่อยายังคงเป็นการส่งตรวจที่ถือว่าเป็นมาตรฐาน ไม่สามารถทดแทนด้วยการตรวจด้วย LPA เพียงอย่างเดียว ดังนั้น ยังต้องทำ conventional phenotypic DST ในกรณีที่สงสัยเชื้อวัณโรคดื้อยา isoniazid ถึงแม้ว่าผล LPA จะเป็นลบ¹²

Isoniazid จะถูกกำจัดออกจากร่างกายด้วย arylamine N-acetyltransferase type 2 (NAT2) ซึ่งมี genetic polymorphism สามารถจำแนกเป็น rapid acetylators, intermediate acetylators และ slow acetylators ดังนั้นการให้ยารักษา isoniazid ในขนาดยาที่เท่ากัน จะพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น slow acetylators จะมีระดับยา isoniazid ในเลือดสูง จึงมีโอกาสเกิดผลข้างเคียง เช่น drug-induced hepatotoxicity ได้สูงขึ้นจากการใช้ยา ในทางตรงกันข้ามกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น rapid acetylators จะมีโอกาสเกิดผลการรักษาล้มเหลวมากกว่า เนื่องจากมีระดับยา isoniazid ในเลือดต่ำ ในอนาคตการตรวจ alleles เพื่อจำแนก acetylators activity อาจจะเข้ามามีบทบาทในการเลือกขนาดยา Isoniazid ที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย¹⁴

มรณิษา isoniazid-resistant tuberculosis (Hr-TB)

ข้อมูลการรักษา Hr-TB มีค่อนข้างจำกัด เนื่องจาก randomized controlled trials คุณภาพสูงมีน้อย สูตรยาที่ใช้มีหลากหลาย และการรายงานผลการรักษา (treatment outcomes) มีความแตกต่างกัน ก่อนหน้านี้มีคำแนะนำจากองค์การอนามัยโลกใน ปี ค.ศ. 2010 ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ในพื้นที่ที่มีความชุกของวัณโรคดื้อยา isoniazid สูงและไม่สามารถทำ DST ได้ ให้ empirical treatment ด้วย isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol นาน 2 เดือนและตามด้วย isoniazid, rifampicin และ ethambutol ต่ออีก 4 เดือน (2HRZE/4HRE)¹⁵ ต่อมาคำแนะนำจากองค์การอนามัยโลกใน ปี ค.ศ. 2014 เกี่ยวกับการรักษา isoniazid mono-resistance ที่ไม่ดื้อต่อ rifampicin ซึ่งทราบจากผลการทำ DST โดยให้ใช้ rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol นานอย่างน้อย 6-9 เดือน (6-9 RZE) และความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำว่าอาจพิจารณาเพิ่ม fluoroquinolones ร่วมด้วยในสูตรยา ถ้าเป็น poly-resistance ได้แก่ ถ้าดื้อต่อยา isoniazid และ ethambutol สูตรยาที่แนะนำคือ rifampicin, pyrazinamide และ fluoroquinolones นาน 9-12 เดือน (9-12RZFO) และถ้าดื้อต่อยาทั้ง isoniazid, ethambutol และ pyrazinamide สูตรยาที่แนะนำคือ rifampicin, fluoroquinolones และ ethionamide ร่วมกับยารักษาวัณโรคแนวที่สองชนิดใดในช่วง 2 ถึง 3 เดือนแรก ให้ยานานทั้งหมดอย่างน้อย 18 เดือน ที่สำคัญคือถ้ามีเชื้อวัณโรคดื้อยา isoniazid ต้องตรวจว่าเชื้อดื้อยา rifampicin ร่วมด้วยหรือไม่ด้วยวิธี molecular method คือ Xpert MTB/RIF ก่อนเริ่มให้การรักษา และตรวจซ้ำที่เดือนที่ 2 และ 3 ถ้าตรวจพบว่ามีเชื้อดื้อยา rifampicin ร่วมด้วย ให้เปลี่ยนไปใช้สูตรการรักษา MDR-TB แทนที่⁹ ร่วมกับส่งเพาะเชื้อและทำ phenotypic DST ต่อยารักษาวัณโรคแนวที่หนึ่งและแนวที่สอง⁹ นอกจากนี้ยังมีคำแนะนำจาก NICE ใน ปี ค.ศ. 2016 เกี่ยวกับการรักษา isoniazid mono-resistance โดยที่ไม่ดื้อต่อยา rifampicin โดยสูตรยาที่แนะนำคือ rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol นาน 2 เดือน ตามด้วย

rifampicin และ ethambutol ต่ออีก 7 เดือน หรือ 10 เดือน ในกรณีที่มีรอยโรคมาก (2RZE/7-10RE)¹⁶

มี meta-analysis ตีพิมพ์ใน *Lancet infectious disease* ปี ค.ศ. 2017 เกี่ยวกับผลการรักษาผู้ป่วยวัณโรค เฉพาะในปอดที่ติดเชื้อ any isoniazid-resistance และ 'ไม่ติดต่อ rifampicin ด้วยยารักษาวัณโรคแนวที่หนึ่ง (first-line drugs) ตามสูตรที่แนะนำในแนวทางปฏิบัติเดิม มีผู้ป่วย 3,744 ราย (ร้อยละ 16.4) ที่เป็น isoniazid-resistant TB และ 19,012 รายที่เป็น drug-sensitive TB จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม isoniazid-resistant TB มีอัตราการรักษาล้มเหลวถ้าใช้สูตรยารักษาวัณโรครายใหม่ คือ 2HRZE/4HR ร้อยละ 11 ถ้าใช้สูตรยารักษาวัณโรคซ้ำ คือ 2HRZES/1HREZ/5HRZE ร้อยละ 6 และถ้าใช้สูตรยา 6-9REZ ร้อยละ 1 จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยในกลุ่ม isoniazid-resistant TB การใช้สูตรยา 6-9REZ มีโอกาสเกิดการรักษาล้มเหลวต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.007$) เมื่อเทียบกับสูตรยารักษาวัณโรครายใหม่หรือสูตรยารักษาวัณโรคซ้ำ ส่วนอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ในผู้ป่วยที่เป็น isoniazid-resistant TB ถ้าใช้สูตรยารักษาวัณโรครายใหม่อยู่ที่ร้อยละ 10 สูตรยารักษาวัณโรคซ้ำอยู่ที่ร้อยละ 5 และสูตรยา 6-9REZ อยู่ที่ร้อยละ 7 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ได้รับสูตรยารักษาวัณโรครายใหม่และสูตรยารักษาวัณโรคซ้ำ ($p=0.002$) แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสูตรยา 6-9REZ และกลุ่มที่ได้รับสูตรยารักษาวัณโรครายใหม่ ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วย isoniazid susceptible TB อัตราการรักษาล้มเหลวถ้าใช้สูตรยารักษาวัณโรครายใหม่พบเพียงร้อยละ 2 ถ้าใช้สูตรยารักษาวัณโรคซ้ำพบร้อยละ 1 และถ้าใช้สูตรยา 6-9REZ พบร้อยละ 1 อัตราการเกิดวัณโรคกลับเป็นซ้ำ (relapse) ถ้าใช้สูตรยารักษาวัณโรครายใหม่พบร้อยละ 5 ถ้าใช้สูตรยารักษาวัณโรคซ้ำพบร้อยละ 5 และสูตรยา 6-9REZ พบร้อยละ 6 และที่น่าสนใจคือโอกาสเกิด acquired drug resistance ในผู้ป่วยกลุ่ม isoniazid-resistant TB เมื่อใช้สูตรยารักษาวัณโรครายใหม่พบร้อยละ 8 สูตรยารักษาวัณโรคซ้ำพบร้อยละ 1 และสูตรยา 6-9REZ พบเพียงร้อยละ 0.3 ในขณะที่การเกิด acquired drug resistance ในกลุ่ม isoniazid-susceptible TB เมื่อใช้สูตรยารักษาวัณโรค

รายใหม่พบร้อยละ 1 สูตรยารักษาวัณโรคซ้ำพบร้อยละ 0.3 และสูตรยา 6-9REZ พบร้อยละ 0.1 และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่ื้อและไวต่อยา isoniazid พบว่าโอกาสเกิด acquired drug resistance มีโอกาสเกิดมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อใช้สูตรยารักษาวัณโรคซ้ำในกลุ่มผู้ป่วย isoniazid-resistant TB ในขณะที่โอกาสเกิด acquired drug resistance ไม่แตกต่างกันเมื่อใช้สูตรยา 6-9REZ ไม่ว่าผู้ป่วยจะติดเชื้อที่ื้อหรือไวต่อยา isoniazid กล่าวโดยสรุปจาก meta-analysis นี้แสดงให้เห็นว่าในเวชปฏิบัติจริง ถ้าใช้ยาตามคำแนะนำเดิมขององค์การอนามัยโลกโดยไม่ทราบผลความไวของเชื้อต่อยา isoniazid ถ้าผู้ป่วยติดเชื้อที่ื้อต่อยา isoniazid จะมีโอกาสเกิดผลการรักษาล้มเหลวสูงด้วยสูตรยารักษาวัณโรครายใหม่ คือ 2HRZE/4HR แต่จะมีโอกาสเกิดผลการรักษาล้มเหลวต่ำถ้าใช้สูตรยา 6-9REZ นอกจากนี้ การใช้สูตรยา 6-9REZ ยังลดโอกาสการเกิด acquired drug resistance ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคที่ื้อต่อยา isoniazid อีกด้วย²

อีกการศึกษาซึ่งเป็น systematic review และ network meta-analysis ตีพิมพ์ใน *Thorax* ปี ค.ศ. 2016 โดยรวบรวม randomized controlled trials ที่ศึกษาเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วย isoniazid-resistant tuberculosis ซึ่งมีสูตรการรักษาที่หลากหลาย นำมาจำแนกสูตรการรักษาเป็นกลุ่มตามเงื่อนไขดังนี้ 1) สูตรยามียา rifampicin (RIF) อยู่ด้วยหรือไม่ 2) มีจำนวนยาที่ยังใช้ได้ผล (effective drugs, ED) รวมกันมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ชนิด ($ED \geq 3$) ใน 4 เดือนแรกของการรักษาหรือไม่ 3) ในเดือนที่ 6 ของการรักษามียาชนิดอื่นที่เป็น effective drugs ที่ให้ร่วมกับยา rifampicin (protective drugs, Pr) หรือไม่ (Pr6) 4) ระยะเวลาในการรักษาทั้งหมดนานมากกว่า 6 เดือนหรือไม่ ($D > 6m$) โดยวัดผลการศึกษาเป็น composite negative outcomes ได้แก่ เสียชีวิต รักษาล้มเหลว และการกลับมาเป็นซ้ำ โดยใช้สูตรยามียา rifampicin ในสูตรการรักษา (rifampicin containing regimen), มี effective drugs น้อยกว่า 3 ชนิดใน 4 เดือนแรก, ที่เดือนที่ 6 มียาที่เป็น effective drugs ที่ให้ร่วมกับยา rifampicin, และระยะเวลาในการรักษานานเท่ากับ 6 เดือน ($RIF\ ED < 3\ Pr6\ D = 6m$) เป็นสูตรยามาตรฐาน (baseline regimen) ที่ใช้เปรียบเทียบกับสูตรยาอื่น ซึ่งสูตร

ยาดังกล่าว (RIF ED<3 Pr6 D=6m) ก็คือสูตรที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ของ WHO ปี ค.ศ. 2010 ในพื้นที่ที่มีความชุกของวัณโรคดื้อยา isoniazid สูง (2HRZE/4HRE) จากการศึกษาที่พบว่าสูตรการรักษาที่ให้ผลดีที่สุด คือ สูตรยาที่มียา rifampicin ในสูตรการรักษา (rifampicin containing regimen), มี effective drugs มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ขนานใน 4 เดือนแรก, ที่เดือนที่ 6 มียาที่เป็น effective drugs ที่ให้ร่วมกับยา rifampicin, และระยะเวลาในการรักษานานมากกว่า 6 เดือน (RIF ED \geq 3 Pr6 D>6m) โดยจะลดโอกาสเกิด composite negative outcomes ร้อยละ 70 (OR 0.31; 95% CI 0.12-0.81) ส่วนสูตรการรักษาที่แนะนำใน NICE ปี ค.ศ. 2016 มีโอกาสเกิด composite negative outcomes ไม่แตกต่างจาก baseline regimen (OR 1.01; 95% CI 0.39-2.62) โดยสรุป การศึกษานี้ได้ออกมาแย้งคำแนะนำเดิมของ WHO ปี ค.ศ. 2010 และแสดงข้อมูลว่าการเพิ่มระยะเวลาการรักษาที่มี rifampicin รวมเกินกว่า 6 เดือน และเพิ่ม effective drugs ให้มากกว่า 3 ขนานในช่วงแรกอย่างน้อย 4 เดือน น่าจะให้ผลการรักษา isoniazid-resistant tuberculosis ที่ดีขึ้น¹⁷

คำแนะนำการรักษา isoniazid-resistant tuberculosis (Hr-TB) ของ WHO ปี ค.ศ. 2018 ที่ออกมาในต้นปีนี้ โดยใช้ข้อมูลจากการทำ individual-patient data (IPD) meta-analysis โดยรวบรวม randomized controlled trials หรือ cohorts studies ที่มี Hr-TB subjects มากกว่า 20 ราย ตั้งแต่ปี 1990 ถึง 2016 ได้ข้อมูลผู้ป่วย Hr-TB 5,418 รายจาก 33 ฐานข้อมูลทั่วโลก สรุปผลจากการศึกษาพบว่า³

1. การเพิ่ม fluoroquinolones ในสูตร (H)REZ และให้การรักษาานานมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือนให้ผลรักษาสำเร็จสูงกว่าสูตร (H)REZ ที่ให้การรักษาานานมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราการรักษาสำเร็จอยู่ที่ร้อยละ 97.6 และ 92.8 ตามลำดับ (adjusted OR 2.8; 95% CI 1.1-7.3) โดยระยะเวลาของการให้ fluoroquinolones ร่วมด้วยในสูตร (H)REZ ประมาณ 6 เดือน สูตรยาที่มีหรือไม่มี isoniazid ร่วมด้วยไม่ได้ทำให้ผลการรักษาแตกต่างกัน การใช้สูตรยาที่มี fluoroquinolones ร่วมด้วยในสูตร (H)REZ พบว่ามีแนวโน้มลดอัตราการเสียชีวิต (adjusted OR 0.4; 95% CI 0.2-1.1) และลดการ

เกิดการติดเชื้อ MDR-TB ที่เกิดขึ้นตามมาในภายหลัง (adjusted OR 0.1; 95% CI 0.01-1.2) โดยชนิดของ fluoroquinolone ที่แนะนำให้ใช้ในสูตรการรักษา Hr-TB คือ levofloxacin^{18,19} เนื่องจาก มี safety profile สูง เมื่อเปรียบเทียบกับ fluoroquinolones ตัวอื่นๆ ซึ่งพบผลข้างเคียงได้มากกว่า ได้แก่ prolonged QT-interval หรือ hypo/hyperglycemia, การศึกษาเกี่ยวกับสูตรการรักษา Hr-TB ที่มี fluoroquinolone ในสูตรการรักษา ส่วนใหญ่ใช้ยา levofloxacin, นอกจากนั้น levofloxacin มีปัญหา drug interactions กับยาอื่นน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับ moxifloxacin ตัวอย่างเช่น เมื่อให้ moxifloxacin ร่วมกับ rifampicin จะทำให้ระดับยาในเลือดของ moxifloxacin ลดลงอย่างมาก ซึ่งปัญหา drug interactions ดังกล่าวไม่พบเมื่อใช้ levofloxacin ร่วมกับ rifampicin

2. การรักษาด้วย rifampicin, ethambutol และ pyrazinamide นาน 6 เดือน (6(H)REZ) ได้ผลการรักษาสำเร็จสูงกว่าการรักษาานานมากกว่า 6 เดือน (>6(H)REZ) อัตราการรักษาสำเร็จอยู่ที่ร้อยละ 96.9 และ 91.8 ตามลำดับ (adjusted OR 2.4; 95% CI 1.0-5.5) โดยสูตรยาจะมีหรือไม่มี isoniazid ร่วมด้วยไม่ได้ทำให้ผลการรักษาแตกต่างกัน

3. การให้ streptomycin ร่วมด้วยในสูตรการรักษา เพื่อลดระยะเวลาของการให้ pyrazinamide นั้นไม่แนะนำ เนื่องจาก พบว่าผลการรักษาแยกลง โดยพบว่าการรักษาด้วย rifampicin และ ethambutol โดยอาจจะไม่มี isoniazid ร่วมด้วย นานมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน ร่วมกับการให้ pyrazinamide และ streptomycin ร่วมด้วยใน 3 เดือนแรก (\geq 6 (H)RE + 3Z +3S) ได้ผลการรักษาสำเร็จต่ำกว่าการรักษาด้วย rifampicin, ethambutol และ pyrazinamide นานมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน (\geq 6(H)REZ) อัตราการรักษาสำเร็จอยู่ที่ร้อยละ 83.4 และ 92.8 ตามลำดับ (adjusted OR 0.4; 95% CI 0.2-0.7)

จากข้อมูลดังกล่าว การรักษา Hr-TB ที่แนะนำจากองค์การอนามัยโลก ปี ค.ศ. 2018 มีดังนี้³

1. ผู้ป่วยที่วินิจฉัย Hr-TB ทุกราย ต้องได้รับการตรวจยืนยันว่าเชื้อยังไวต่อ rifampicin และไม่ดื้อต่อ fluoroquinolones ซึ่งอาจจะตรวจโดย genotypic หรือ phenotypic DST ก่อนเริ่มให้การรักษา และถ้าเป็นไปได้ ตรวจว่าไม่ดื้อต่อ

pyrazinamide สูตรยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาคือ rifampicin, ethambutol, pyrazinamide, และ levofloxacin นาน 6 เดือน (6REZLfx) ร่วมกับส่งเพาะเชื้อ และทำ phenotypic DST ต่อ first-line และ second-line anti-TB drugs

2. เนื่องจากมี fixed-dose combination (FDC) ของยา 4 ขนาน คือ HREZ แต่ไม่มี fixed-dose combination (FDC) ของยา 3 ขนาน คือ REZ ดังนั้นสามารถพิจารณาให้ FDC ของ HREZ ร่วมกับ levofloxacin นาน 6 เดือน (6HREZLfx) เพื่อให้ compliance ในการรับประทานยาดีขึ้น และลดปัญหาที่ผู้ป่วยเลือกรับประทานยาเพียงบางขนาน

3. ไม่แนะนำให้ empirical treatment ด้วยสูตรยา รักษา Hr-TB จนกว่าจะทราบผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ยืนยันว่าเชื้อคือ isoniazid และยังไม่โตต่อ rifampicin เช่น ผู้ที่สัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วย Hr-TB อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับสูตรยารักษา Hr-TB เมื่อผลตรวจทางห้องปฏิบัติการกลับมามีเชื้อยังไม่โตต่อ isoniazid ให้หยุดยา levofloxacin และให้การรักษาดังสูตรยา 2HRZE/4HR ในทางตรงกันข้าม ถ้าผู้ป่วยได้เริ่มสูตรการรักษาดัง 2HRZE/4HR แล้วมาทราบภายหลังว่าติดเชื้อ Hr-TB ให้ตรวจยืนยันอีกครั้งว่าเชื้อยังไม่โตต่อ rifampicin และไม่โตต่อ fluoroquinolones ด้วย molecular method แล้วเริ่มให้สูตรยา 6(H)REZLfx ดังนั้นถ้าผู้ป่วยอยู่ในช่วง maintenance phase จำเป็นต้องใส่ยา ethambutol และ pyrazinamide กลับเข้าไปใหม่ในสูตรการรักษา และให้ levofloxacin ร่วมด้วย เพื่อให้ได้รับสูตรยาเป็น 6(H)REZLfx

4. ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย Hr-TB หลังได้รับการรักษาด้วยยา HRZE ให้ตรวจยืนยันว่าเชื้อยังไม่โตต่อ rifampicin และไม่โตต่อ fluoroquinolones ให้เริ่มการรักษาด้วย (H)REZLfx โดยระยะเวลาในการรักษาต้องได้ Lfx ในสูตรยา 6 เดือน และยา HRZE อาจจะได้รับนานเกิน 6 เดือน อย่างไรก็ตาม ถ้าทราบผลว่าผู้ป่วยติดเชื้อ Hr-TB ก่อนข้างเข้า เช่นในเดือนที่ 5 ของการรักษา ซึ่งอยู่ในช่วงของ maintenance phase การตัดสินใจในการรักษาขึ้นกับอาการทางคลินิกของผู้ป่วยในขณะนั้นและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ว่าผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับสูตรยา 6(H)REZLfx หรือไม่

5. ในกรณีที่ผู้ป่วยติดเชื้อ Hr-TB สูตรยา 6(H)REZLfx จะเป็นสูตรแรกที่แนะนำให้เลือกใช้ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับยาสูตรนี้ได้ ซึ่งได้แก่ผู้ป่วยดังต่อไปนี้ คือ ผู้ป่วยที่ยังไม่ทราบผลว่าเชื้อคือ rifampicin หรือผลตรวจ Xpert MTB/RIF ได้ผล indeterminate/error results, ผู้ป่วยที่ทราบผลหรือสงสัยว่าเชื้อคือ rifampicin, ผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยา fluoroquinolones, ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจว่ามี prolonged QTc interval, หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร (อย่างไรก็ตามหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรไม่ถือว่าเป็น absolute contraindication) ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ fluoroquinolone ในสูตรยา ดังที่กล่าวถึงข้างต้น ไม่แนะนำให้ใช้ injectable agents หรือ second-line anti-TB drugs แทน levofloxacin ในสูตรยา ดังนั้น สูตรยาทางเลือกอีกสูตรของการรักษาผู้ป่วย Hr-TB คือ 6(H)REZ

6. ในกรณีที่ผู้ป่วยติดเชื้อ Hr-TB และมีปัญหาเชื้อคือ ต่อยา pyrazinamide ร่วมด้วย ใน guideline นี้ไม่มีสูตรยา แนะนำที่ชัดเจน ดังนั้น ควรใช้สูตรยาปรับตามผลความไวของเชื้อต่อยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย (individualized regimen)

7. ในที่ที่สามารถตรวจ molecular method ทำให้ทราบว่าเชื้อคือ isoniazid เกิดจากการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งใด เช่น *katG* หรือ *inhA* รวมถึงการตรวจ NAT2 gene polymorphism ของผู้ป่วย เพื่อทำให้ทราบว่าผู้ป่วยแต่ละรายมี host acetylator ต่อยา isoniazid อย่างไร จะทำให้มีประโยชน์ในการเลือกใช้สูตรยาที่เหมาะสม รวมถึงการใช้ขนาดยา isoniazid ในผู้ป่วยแต่ละรายได้เหมาะสม

8. ในกรณีที่ผู้ป่วยติดเชื้อ Hr-TB และเชื้อยังไม่โตต่อ rifampicin ไม่แนะนำให้ใช้ยาฉีด streptomycin หรือยาชนิดฉีดขนานอื่นๆ เข้าไปในสูตรการรักษา เนื่องจากให้ผลการรักษาที่ไม่ดี นั่นคือ ไม่แนะนำให้ใช้ (H)REZS ในการรักษา

9. ในกรณีที่ผู้ป่วยติดเชื้อ Hr-TB และตรวจพบว่าเชื้อคือ rifampicin ให้ใช้สูตรยารักษาแบบ MDR-TB regimen ร่วมกับส่งเพาะเชื้อและทำ phenotypic DST ต่อ first-line และ second-line anti-TB drugs

10. อาจพิจารณาให้ยานานมากกว่า 6 เดือน ในการรักษา Hr-TB ถ้าผู้ป่วยเป็น extensive cavitory disease

หรือ ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาช้าคือ delayed sputum conversion อย่างไรก็ตาม ต้องตรวจดูว่าผู้ป่วยเกิดปัญหาเชื้อดื้อยา rifampicin รวมถึงเชื้อดื้อยา fluoroquinolone และ pyrazinamide ในระหว่างการรักษาหรือไม่ ซึ่งจำเป็นต้องปรับสูตรยาเป็นสูตรยาอื่นที่เหมาะสม

11. ติดตามผู้ป่วยให้รับประทานยาสม่ำเสมอ เนื่องจากสูตรการรักษาไม่มี intensive phase และ maintenance phase การจัดส่งยาสูตรการรักษา Hr-TB จึงไม่ซับซ้อน คือให้สูตรยาเดียวตลอดการรักษา และถ้าให้ยาในรูปแบบ FDC ของ HREZ ร่วมกับ Lfx จะช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษาลงประมาณครึ่งหนึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาที่ไม่ใช่ FDC ของ HREZ ร่วมกับ Lfx

12. การติดตามการรักษาทั้งอาการทางคลินิก เอกซเรย์ปอด การตรวจเสมหะ เช่นเดียวกับการรักษาผู้ป่วย drug-susceptible TB ถ้าผู้ป่วยอาการทางคลินิกและเอกซเรย์ปอดไม่ดีขึ้นในเดือนที่ 2 ของการรักษา ร่วมกับยังตรวจเสมหะพบ positive AFB smear และ/หรือเพาะเชื้อขึ้น *M. tuberculosis* แสดงว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา ต้องกลับมาประเมินว่าผู้ป่วยรับประทานยาสม่ำเสมอหรือไม่ หรือเกิดปัญหาเชื้อดื้อยามากขึ้น จำเป็นต้องส่ง DST ต่อยา rifampicin รวมถึงยา fluoroquinolone และ pyrazinamide ร่วมกับส่งเพาะเชื้อและทำ phenotypic DST ต่อ first-line และ second-line anti-TB drugs เพื่อปรับเปลี่ยนสูตรยาให้เหมาะสม โดยห้ามให้ยา 1 ขนานเพิ่มเข้าไปในสูตรยาเดิมโดยที่ยังไม่ทราบผล DST

13. ติดตามผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดจากการใช้ยา เนื่องจากจำเป็นต้องใช้ pyrazinamide นาน ถ้าเป็นไปได้ให้ตรวจ AST หรือ SGOT ทุกเดือนระหว่างการรักษา แต่ในกรณีที่มึนหรือมีอาการจุก อาจตรวจ AST หรือ SGOT ทุกเดือนระหว่างการรักษาเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยที่มี viral hepatitis co-infection หรือผู้ป่วยที่ดื่มสุราเรื้อรัง ส่วน ethambutol ต้องคำนวณขนาดยาให้ถูกต้อง และติดตามเรื่องตาบอดสี เนื่องจากอาจทำให้เกิด optic neuritis ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.

2. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17:223-34.
3. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018.
4. สำนักวัณโรค. ข้อมูลการเฝ้าระวังการดื้อยาวัณโรคของประเทศไทย ครั้งที่ 4 ปี พ.ศ. 2555-2556.
5. Chierakul N, Saengthongpinij V, Foongladda S. Clinical features and outcomes of isoniazid mono-resistant pulmonary tuberculosis. *J Med Assoc Thai* 2014;97 (Suppl 3):S86-90.
6. Cattamanchi A, Dantes RB, Metcalfe JZ, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with isoniazid-mono-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009;48:179-85.
7. Forssbohm M, Loddenkemper R, Rieder HL. Isoniazid resistance among tuberculosis patients by birth cohort in Germany. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:973-9.
8. Hoopes AJ, Kammerer JS, Harrington TA, Ijaz K, Armstrong LR. Isoniazid-mono-resistant tuberculosis in the United States, 1993 to 2003. *Arch Intern Med* 2008;168:1984-92.
9. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014.
10. Bollela VR, Namburete EI, Feliciano CS, Macheque D, Harrison LH, Caminero JA. Detection of *katG* and *inhA* mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20:1099-104.

11. Kambli P, Ajbani K, Sadani M, et al. Defining multidrug-resistant tuberculosis: correlating GenoType MTBDRplus assay results with minimum inhibitory concentrations. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82:49-53.
12. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin [WHO/HTM/TB/2016.12] Geneva: World Health Organization; 2016.
13. Anek-Vorapong R, Sinthuwattanawibool C, Podewils LJ, et al. Validation of the GenoType MTBDRplus assay for detection of MDR-TB in a public health laboratory in Thailand. *BMC Infect Dis* 2010;10:123.
14. Azuma J, Ohno M, Kubota R, et al. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1091-101.
15. Treatment of tuberculosis: guidelines: World Health Organization; 2010.
16. Tuberculosis: prevention, diagnosis, management and service organisation. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. 2016.
17. Stagg HR, Harris RJ, Hatherell HA, et al. What are the most efficacious treatment regimens for isoniazid-resistant tuberculosis? A systematic review and network meta-analysis. *Thorax* 2016;71:940-9.
18. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, et al. Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1185-92.
19. Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Srinivasan R, et al. Effect of rifampicin and isoniazid on the steady state pharmacokinetics of moxifloxacin. *Indian J Med Res* 2012;136:979-84.