

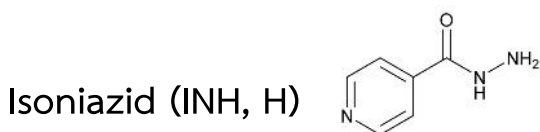
## ยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรค

ยารักษาวัณโรคแบ่งเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ ดังนี้ คือ

1. First Line drug
2. Second Line or Alternative drug

### First Line Drug

ยาที่เป็น First line drugs ในการรักษาวัณโรคมี 5 ชนิดได้แก่ isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol และ streptomycin



### กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)

INH ยับยั้งการสังเคราะห์ *mycolic acid* ซึ่งเป็นองค์ประกอบที่สำคัญของ cell wall ของ mycobacteria INH จะออกฤทธิ์ได้ต้องอาศัยเอนไซม์ *mycobacterial catalase peroxidase* (Kat G) ของเชื้อจึงจะได้ active form ซึ่ง active form ของ INH จะจับเข้ากับ *Acyl carriers protein* (AcpM) และ *beta-ketoacyl carrier protein synthase* (KasA) ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญในการสังเคราะห์ *mycolic acid* โดยการจับเป็นแบบ covalent ทำให้เกิดการยับยั้งการสังเคราะห์ *mycolic acid*

### อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse Reaction)

Incidence และ severity ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของ INH ขึ้นกับขนาดยา และระยะเวลาที่ใช้ยา Major toxic effect ได้แก่ **INH-induced hepatitis** มีอาการทางคลินิก คือ ไม่อยากอาหาร, คลื่นไส้, อาเจียน, jaundice, right upper quadrant pain และอาการนี้อาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ พบได้ 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา INH ซึ่ง risk ของการเกิด hepatitis นี้ขึ้นกับช่วงอายุ หากน้อยกว่า 20 ปีจะพบได้น้อยมาก (rare), ช่วง 21-35 ปีพบ 0.3%, 36-50 ปีพบ 1.2% และมากกว่า 50 ปีพบ 2.3% ความเสี่ยงของการเกิด hepatitis จะมีเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ดื่มเหล้า, ผู้หญิงตั้งครรภ์ และหญิงหลังคลอดบุตร หากมีอาการของ INH-induced hepatitis ควรหยุดใช้ยาทันที

อาการไม่พึงประสงค์สำคัญที่พบได้อีก ได้แก่ **peripheral neuropathy** โดยมากพบในผู้ป่วยที่เป็น slow acetylators, ผู้ป่วย malnutrition, alcoholism, ผู้ป่วยเบาหวาน, ผู้ป่วยเอดส์, ผู้ป่วยที่มีภาวะ uremia ซึ่ง neuropathy ที่พบนี้เกิดจากการขาด **pyridoxine** เนื่องจาก INH จะเพิ่มการขับออกของ pyridoxine โดยที่ INH จะ form complex กับ pyridoxine ได้เป็น pyridoxal-hydrazone ซึ่งขับออกทาง urine ได้อย่างรวดเร็ว INH-induced peripheral neuropathy นี้แก้ไขได้โดยการให้ pyridoxine 10 mg/day

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่พบได้แก่ allergic reaction, CNS toxicity, hematologic abnormalities, tinnitus, GI discomfort

INH จะลด metabolism ของยากันชัก (antiepileptic drugs) ได้หลายชนิด เช่น phenytoin, ethosuximide, carbamazepine ทำให้ระดับยาเหล่านี้ในเลือดเพิ่มขึ้นและเกิด toxicity ได้

### ขนาดที่ใช้ในการรักษา (Dosing)

- 5-10 mg/kg. แนะนำให้ใช้ 5 mg/kg. วันละ 1 ครั้ง (Maxdose 300mg./day)
- ผู้ป่วยเด็กใช้ในขนาดเดียวกันกับผู้ใหญ่

### การปรับยาในผู้ป่วยโรคไต (Renal Impairment)

- ไม่จำเป็นต้องปรับ\*\*\*

### หญิงตั้งครรภ์/ให้นมบุตร (Pregnancy & Lactation)

- Isoniazid สามารถผ่านทางรกได้ ดังนั้นหากจำเป็นจะต้องรักษาเพื่อป้องกันไม่ให้เด็กในทารกติดเชื้อวัณโรคก็สามารถใช้ในขณะตั้งครรภ์ได้ ดังนั้นจึงเป็นยาที่มีความสำคัญในลำดับต้นๆ ในการรักษาเชื้อวัณโรคในหญิงตั้งครรภ์ และจำเป็นต้องได้รับควบคู่ไปกับ Pyridoxine (B6) (25 mg/day)
- Isoniazid สามารถแพร่ผ่านทางน้ำนมได้ แต่ในปริมาณที่น้อยเท่านั้น ดังนั้นหากจำเป็นจะต้องได้รับการรักษายังสามารถให้รับประทานได้ในขณะที่ให้นมบุตร และจำเป็นต้องได้รับควบคู่ไปกับ Pyridoxine (B6) (25 mg/day) ซึ่งมีความจำเป็นสำหรับมารดาและทารก

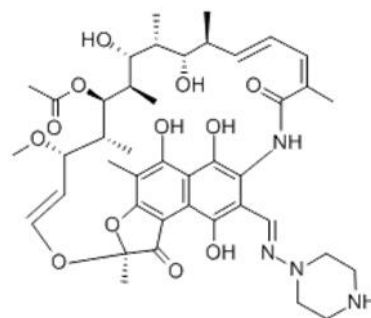
### เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics/dynamics)

- **Absorption:** Rapid and complete; rate can be slowed with food
- **Distribution:** All body tissues and fluids including CSF; crosses placenta; enters breast milk
- **Protein binding:** 10% to 15%
- **Metabolism:** Hepatic with decay rate determined genetically by acetylation phenotype
- **Half-life elimination:** Fast acetylators: 30-100 minutes; Slow acetylators: 2-5 hours; may be prolonged with hepatic or severe renal impairment
- **Time to peak, serum:** 1-2 hours
- **Excretion:** Urine (75% to 95%); feces; saliva

## Rifampin (R)

### กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)

Rifampin จับกับ *S-subunit* ของ *bacterial DNA-dependent RNA polymerase* และยับยั้ง RNA synthesis ของเชื้อ โดยที่ rifampin จะจับกับ RNA polymerase ของแบคทีเรียเท่านั้นโดยไม่จับกับ RNA polymerase ของ eukaryotic cells



การดื้อยาของเชื้อเกิดจากการ mutation ของ rpo B gene ซึ่งเป็น gene ของ  $\beta$ -subunit ของ RNA polymerase ทำให้ rifampin ไม่สามารถที่จะ bind กับ RNA polymerase ได้อีก

### อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse Reaction)

Rifampin ทำให้ปัสสาวะ, เหงื่อ, น้ำตาเป็นสีส้ม (อาจทำให้ contact lense เป็นสีส้มถาวร) อาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ rashes, fever, nausea, vomiting, thrombocytopenia, nephritis, cholestatic jaundice, hepatitis, flu-like syndrome (เช่น fever, chill, myalgia, anemia, thrombocytopenia)

Rifampin ก่อ hepatitis ได้แต่พบได้น้อยมาก (rare) ในผู้ป่วยที่มี normal hepatic function แต่ในผู้ป่วยที่เป็น chronic liver disease, alcoholism, หรือผู้ป่วยที่สูงอายุ มีความเสี่ยงที่จะเกิดได้มาก

Rifampin เหนี่ยวนำ microsomal enzymes ได้จึงเพิ่ม metabolism ของยาหลายชนิด เช่น metrotrexate, anticoagulants, anticonvulsants, protease inhibitors และ contraceptives เป็นต้น

### ขนาดที่ใช้ในการรักษา (Dosing)

- 10 mg/kg. วันละ 1 ครั้ง (Maxdose 600mg./day)
- ผู้ป่วยเด็กใช้ในขนาดเดียวกันกับผู้ใหญ่

### การปรับยาในผู้ป่วยโรคไต (Renal Impairment)

- ไม่จำเป็นต้องปรับ\*\*\*

### หญิงตั้งครรภ์/ให้นมบุตร (Pregnancy & Lactation)

- ผู้ผลิตยาหลายๆ บริษัท ทำการศึกษาแล้วพบว่าสามารถแพร่ผ่านน้ำนมได้ แม้จะพบในสัตว์ทดลอง แต่ CDC ก็ไม่ได้ระบุเป็นข้อห้ามใช้สำหรับหญิงให้นมบุตร ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้เพราะสามารถแพร่ผ่านน้ำนมไปสู่เด็กทารกได้
- **Pregnancy Category : C**
  - ไม่แนะนำให้ใช้หญิงตั้งครรภ์เนื่องจากพบการเกิดภาวะ Teratogenic effect ในสัตว์ทดลอง และสามารถแพร่ผ่านทางรกในมนุษย์ได้เช่นกัน แต่ก็สามารถรับประทานได้หากมีภาวะโรคในระดับปานกลางถึงรุนแรงและต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน

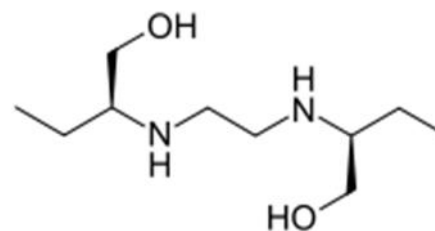
**เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics/dynamics)**

- Duration:  $\leq 24$  hours
- Absorption: Oral: Well absorbed; food may delay or slightly reduce peak
- Distribution: Highly lipophilic; crosses blood-brain barrier well
- Relative diffusion from blood into CSF: Adequate with or without inflammation (exceeds usual MICs)
- CSF:blood level ratio: Inflamed meninges: 25%
- Protein binding: 80%
- Metabolism: Hepatic; undergoes enterohepatic recirculation
- Half-life elimination: 3-4 hours; prolonged with hepatic impairment; End-stage renal disease: 1.8-11 hours
- Time to peak, serum: Oral: 2-4 hours
- Excretion: Feces (60% to 65%) and urine (~30%) as unchanged drug

## Ethambutol (E)

### กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)

Ethambutol เป็น inhibitor ของเอนไซม์ *mycobacterial arabinosyl transferase* ซึ่งเป็นเอนไซม์ในกระบวนการ polymerization ของ arabinoglycan ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของ mycobacterial cell wall การรบกวน arabinoglycan synthesis จะทำให้ barrier ของ mycobacteria สูญเสียไปและทำให้ยาหลายชนิดเข้าเซลล์ได้ดีขึ้น



Resistance ต่อ ethambutol เกิดขึ้นจากการ mutation ของ gene ที่ code เอนไซม์ arabinosyl transferase ควรให้ ethambutol ร่วมกับยาอื่นเพื่อป้องกันการดื้อยา

### อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse Reaction)

อาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรง (serious adverse effects) ที่พบได้บ่อย คือ *optic neuritis* ซึ่งทำให้ loss of visual acuity และเกิดตาบอดสีเขียวแดง ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเป็นแบบ dose-related พบได้ 15% ในผู้ป่วยที่ได้ยา 50 mg/kg/day, 5% ในผู้ป่วยที่ได้ยา 25 mg/kg/day และน้อยกว่า 1% ในผู้ป่วยที่ได้ยา 15 mg/kg/day ระหว่างการใช้ยาควรมีการตรวจสอบ visual acuity เป็นช่วงๆ Ethambutol ห้ามใช้ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี เนื่องจากอายุน้อยเกินกว่าที่จะประเมิน visual acuity หรือบอกความแตกต่างของสีเขียว-แดงได้ Ethambutol จะเพิ่มระดับของ uric acid ในเลือดซึ่งพบได้ในผู้ป่วย 50% เนื่องจากทำให้ renal excretion ของ uric acid ลดลง

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ได้แก่ GI disturbances, arthralgia, headaches, giddiness, mental disturbances เป็นต้น

### ขนาดที่ใช้ในการรักษา (Dosing)

- Daily therapy: 15-25 mg/kg (maximum dose: 1.6 g)
  - 40-55 kg: 800 mg
  - 56-75 kg: 1200 mg
  - 76-90 kg: 1600 mg
- ผู้ป่วยเด็กใช้ในขนาดเดียวกันกับผู้ใหญ่

**การปรับยาในผู้ป่วยโรคไต (Renal Impairment)****MMWR, 2003:**

- CrCl <30 mL/minute and hemodialysis: 15-25 mg/kg/dose 3 times weekly

**Aronoff, 2007 (recommended)**

- CrCl 10-50 mL/minute: Administer every 24-36 hours
- CrCl <10 mL/minute: Administer every 48 hours
- Hemodialysis: Slightly dialyzable (5% to 20%); Administer dose postdialysis
- Peritoneal dialysis: Dose for CrCl <10 mL/minute: Administer every 48 hours
- Continuous arteriovenous or venovenous hemofiltration: Dose for CrCl 10-50 - mL/minute: Administer every 24-36 hours

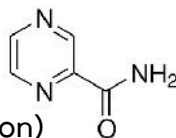
**หญิงตั้งครรภ์/ให้นมบุตร (Pregnancy & Lactation)**

- สามารถให้นมบุตรได้ถ้า\*\*หากจำเป็น\*\*เนื่องจากพบว่ามีผลข้างเคียงน้อยของทารกที่ได้รับน้ำนมจากมารดาที่รับประทานยา และควรระมัดระวังผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้น เช่น ผื่นแพ้ คลื่นไส้ อาเจียน
- **Pregnancy Category : C**
  - ไม่แนะนำให้ในหญิงตั้งครรภ์เนื่องจากพบการเกิดภาวะ Teratogenic effect ในสัตว์ทดลอง แม้ยังไม่มีรายงานและข้อมูลเพียงพอในการศึกษาในคน แต่ก็มีรายงานอุบัติการณ์การผิดปกติของตาทารกที่เกิดจากหญิงที่ใช้นยาในขณะตั้งครรภ์

**เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics/dynamics)**

- Duration:  $\leq 24$  hours
- Absorption: Oral: Well absorbed; food may delay or slightly reduce peak
- Distribution: Highly lipophilic; crosses blood-brain barrier well
- Relative diffusion from blood into CSF: Adequate with or without inflammation (exceeds usual MICs)
- CSF:blood level ratio: Inflamed meninges: 25%
- Protein binding: 80%
- Metabolism: Hepatic; undergoes enterohepatic recirculation
- Half-life elimination: 3-4 hours; prolonged with hepatic impairment; End-stage renal disease: 1.8-11 hours
- Time to peak, serum: Oral: 2-4 hours
- Excretion: Feces (60% to 65%) and urine (~30%) as unchanged drug

## Pyrazinamide (Z)



### กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)

Pyrazinamide ถูกเปลี่ยนแปลงเป็น active form คือ pyrazinoic acid โดยเอนไซม์ *mycobacterial pyrazinamidase* กลไกการออกฤทธิ์ของ pyrazinamide ยังไม่ทราบ

การดื้อยา pyrazinamide เกิดจากการ mutation ที่ pnc A gene ซึ่งเป็น gene ที่ code เอนไซม์ *mycobacterial pyrazinamidase* ทำให้ pyrazinamide ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงเป็น active form ได้นอกจากนี้การดื้อยาอาจเกิดจากการลดการ uptake ของ pyrazinamide เข้าสู่เชื้อก็ได้

### อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse Reaction)

อาการไม่พึงประสงค์หลักของ pyrazinamide ได้แก่ hepatotoxicity (1-5 % ของผู้ป่วย) ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับยา pyrazinamide ควรได้รับการตรวจ hepatic function ก่อนจะได้รับยาและควรตรวจอีกเป็นช่วงๆ ขณะที่ได้รับยา, อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ได้แก่ nausea, vomiting, drug fever, และ hyperuricemia ซึ่งอาจก่อให้เกิด acute gouty arthritis ได้

### ขนาดที่ใช้ในการรักษา (Dosing)

- Suggested dosing based on lean body weight (Blumberg, 2003; CDC, 2003):
  - 40-55 kg: 1000 mg
  - 56-75 kg: 1500 mg
  - 76-90 kg: 2000 mg (maximum dose regardless of weight)
- ผู้ป่วยเด็กใช้ในขนาดเดียวกันกับผู้ใหญ่

### การปรับยาในผู้ป่วยโรคไต (Renal Impairment)

- Adults: CrCl <30 mL/minute or receiving hemodialysis:
  - 25-35 mg/kg/dose 3 times per week administered after dialysis (Blumberg, 2003; CDC, 2003)

### หญิงตั้งครรภ์/ให้นมบุตร (Pregnancy & Lactation)

- สามารถให้นมบุตรได้เนื่องจากตรวจพบความเข้มข้นของยาในน้ำนมเป็นปริมาณที่น้อยมาก และเมื่อเปรียบเทียบกับความเข้มข้นของยาที่ผ่านทางรก (Holdiness, 1984)
- **Pregnancy Category : C**
  - ไม่แนะนำให้ เป็น Firstline ในการรักษาสำหรับหญิงตั้งครรภ์ (WHO: Blumberg, 2003) ถึงแม้จะมีข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลองเกี่ยวกับ Teratogenic effect ก็ตาม หากมีความรุนแรงของโรคปานกลางถึงรุนแรงมากก็สามารถพิจารณาให้ได้

**เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics/dynamics)**

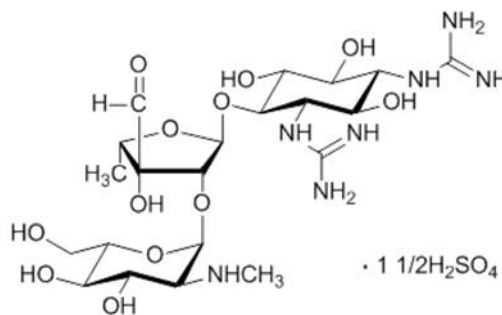
- **Bacteriostatic or bactericidal depending on drug's concentration at infection site**
- **Absorption:** Well absorbed
- **Distribution:** Widely into body tissues and fluids including liver, lung, and CSF
- **Relative diffusion from blood into CSF:** Adequate with or without inflammation (exceeds usual MICs)
- **CSF:blood level ratio:** Inflamed meninges: 100%
- **Protein binding:** 50%
- **Metabolism:** Hepatic
- **Half-life elimination:** 9-10 hours
- **Time to peak, serum:** Within 2 hours
- **Excretion:** Urine (4% as unchanged drug)



## Streptomycin (S)

### กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)

Streptomycin เป็น aminoglycoside antibiotic ออกฤทธิ์ในการยับยั้งการสังเคราะห์ protein แบบ irreversible โดยที่ aminoglycoside จับกับ specific 30s subunit ribosomal protein (คือ s12) โดยที่ aminoglycoside ยับยั้งการสังเคราะห์ protein



### อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse Reaction)

Streptomycin มี **ototoxicity** และ **nephrotoxicity** อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ vertigo และ hearing loss ซึ่งเกิดจากการทำลาย eighth cranial nerve และอาจเกิดขึ้นแบบถาวร ความเป็นพิษของยาขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ (dose-related) และความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น ต้องมีการปรับขนาดยา streptomycin ตาม renal function การใช้ยาในระยะเวลาที่สั้น (น้อยกว่า 6 เดือน) จะช่วยลด toxicity ลงได้

### ขนาดที่ใช้ในการรักษา (Dosing)

- *Daily therapy*: 15 mg/kg/day (maximum: 1 g)
- *Directly observed therapy (DOT), twice weekly*: 25-30 mg/kg (maximum: 1.5 g)
- *Directly observed therapy (DOT), 3 times weekly*: 25-30 mg/kg (maximum: 1.5 g)
- ผู้ป่วยเด็กไม่แนะนำให้ใช้

### การปรับยาในผู้ป่วยโรคไต (Renal Impairment)

The following adjustments have been recommended (Aronoff, 2007):

- CrCl 10-50 mL/minute: Administer every 24-72 hours.
- CrCl <10 mL/minute: Administer every 72-96 hours

### หญิงตั้งครรภ์/ให้นมบุตร (Pregnancy & Lactation)

- ไม่แนะนำในหญิงให้นมบุตรเนื่องจากยาสามารถแพร่ผ่านทางน้ำนมได้ดี
- **Pregnancy Category : D**
  - ยาสามารถแพร่ผ่านทางรกไปสู่ทารกในครรภ์ได้ และมีรายงานหลายฉบับที่ระบุว่าพบปัญหาการในเรื่องการได้ยินของเด็กจากมารดาที่ได้รับยาขณะตั้งครรภ์

**เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics/dynamics)**

Absorption: Oral: Poorly absorbed; I.M.: Well absorbed

- **Distribution:** To extracellular fluid including serum, abscesses, ascitic, pericardial, pleural, synovial, lymphatic, and peritoneal fluids; poorly distributed into CSF
- **Half-life elimination:** Adults: ~5 hours
- **Time to peak:** I.M.: Within 1 hour
- **Excretion:** Urine (29% to 89% as unchanged drug); feces, saliva, sweat, and tears (minimal)

## Alternative second-line drugs in treatment of tuberculosis

Alternative drugs ต่อไปนี้จะใช้ในเฉพาะกรณี

- 1) มีการดื้อยาที่เป็น first-line drugs
- 2) กรณีที่ไม่มี clinical response ต่อ first-line drugs
- 3) เมื่อมี toxic effect จากการใช้ first-line drugs

### Ethionamide

Ethionamide เป็นยาที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายกับ INH และออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสังเคราะห์ *mycolic acid* เช่นเดียวกัน Ethionamide มีในรูปแบบรับประทานเท่านั้น ยากระจายได้ทั่วร่างกายได้อย่างรวดเร็ว ระดับยา ethionamide ที่ CSF มีค่าเท่ากับใน plasma ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ

การดื้อต่อ ethionamide เกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็วทั้ง *in vitro* และ *in vivo* และพบว่า ethionamide เกิด cross resistance กับ INH ได้ด้วย

### Capreomycin

Capreomycin เป็น antimycobacterial cyclic peptide ออกฤทธิ์เป็น *protein synthesis inhibitor* Capreomycin เป็น antibiotic ที่ได้จากเชื้อ *Streptomyces capreolus* Capreomycin ขนาด 1 g/day ฉีดเข้ากล้ามเนื้อให้ระดับยาในเลือดประมาณ 10 µg/ml ซึ่งระดับยานี้สามารถยับยั้ง mycobacteria ได้หลายชนิดรวมทั้ง *M. tuberculosis*

Capreomycin เป็นยาชนิดที่สำคัญในการรักษา drug resistant tuberculosis *M. tuberculosis* ที่ดื้อต่อยา streptomycin หรือ amikacin ส่วนมากจะยัง susceptible ต่อ capreomycin ขนาดของยาที่ใช้คือ 15 mg/kg/day

### Cycloserine

Cycloserine เป็น broad spectrum antibiotic ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง *cell wall synthesis* โดยที่ cycloserine มีโครงสร้างคล้ายกับ D-alanine และยับยั้ง cell wall synthesis โดยการยับยั้ง peptidoglycan synthesis จากการยับยั้งการเปลี่ยน L-alanine ไปเป็น D-alanine และการเปลี่ยน D-alanine 2 โมเลกุลไปเป็น D-alanine-D-alanine

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ peripheral neuropathy และ CNS dysfunction เช่น headache, somnolence, depression, tremor, vertigo, visual disturbance, psychotic reaction, convulsions

(การให้ยาในขนาดที่สูงหรือการใช้ยาร่วมกับการดื่มแอลกอฮอล์จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด seizure) อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้จะสูงสุดในช่วง 2 สัปดาห์แรกของการใช้ยา และจะพบได้บ่อยขึ้นหากใช้ยาในขนาดสูง

## Aminosalicylic acid (PAS)

PAS มีโครงสร้างคล้ายกับ p-aminobenzoic acid (PABA) และ sulfonamide PAS มีฤทธิ์ที่เฉพาะเจาะจงกับ *M. tuberculosis* เท่านั้น PAS ออกฤทธิ์เป็น **folate synthesis antagonist** ยับยั้งการสังเคราะห์ folic acid PAS ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ขนาดยาที่ใช้คือ 8-12 g/day โดยการรับประทานสำหรับผู้ใหญ่ และในเด็กใช้ในขนาด 300 mg/kg/day แบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง ยากระจายเข้าสู่ tissue ได้ดี ยกเว้น CSF ยามี half-life ประมาณ 1 ชั่วโมง PAS ถูกขับออกทางปัสสาวะได้อย่างรวดเร็ว บางส่วนในรูปของ active aminosalicylic acid บางส่วนในรูปของ acetylated compounds PAS มีการใช้น้อยมากในปัจจุบัน เนื่องจากเกิดการดื้อยาได้มาก และยาชนิดอื่นมีอาการไม่พึงประสงค์ที่น้อยกว่า

## Kanamycin & Amikacin

Kanamycin และ Amikacin เป็น aminoglycoside antibiotics

## Quinolones

Ciprofloxacin และ levofloxacin มีฤทธิ์ต่อ gram positive และ gram negative bacteria และสามารถยับยั้ง *M. tuberculosis* ได้ที่ความเข้มข้นน้อยกว่า 2 µg/ml และยาทั้งสองยังมีฤทธิ์ต่อ atypical mycobacteria ด้วย การศึกษาใน *in vitro* พบว่า levofloxacin มีแนวโน้มที่จะ active ต่อ *M. tuberculosis* มากกว่า ciprofloxacin ส่วน ciprofloxacin มีฤทธิ์ต่อ atypical mycobacteria มากกว่า ยาทั้งสองมีการใช้ในการรักษาวัณโรคเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะใน strain ที่ดื้อต่อ first-line agent การใช้ยาทั้งสองชนิดนี้เดี่ยวๆอาจจะก่อให้เกิด resistant ได้ง่าย (จากการ mutation ของเอนไซม์ DNA gyrase ซึ่งเป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยา) ดังนั้นจึงควรให้ยาอื่นร่วมไปด้วย ขนาดยาที่ใช้คือ ciprofloxacin 750 mg วันละสองครั้ง ส่วน levofloxacin ให้ในขนาด 500 mg วันละครั้ง

## Rifabutin (Ansamycin)

Rifabutin เป็น derivative ของ rifamycin และมีลักษณะที่คล้ายกับ rifampin โดยที่มีกลไกการออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง mycobacterial RNA polymerase เช่นเดียวกัน มีฤทธิ์ที่คล้ายกันและเกิด cross resistance กับ rifampin ได้

อาการไม่พึงประสงค์ทั่วไปที่พบได้แก่ rash, GI intolerance, neutropenia, uveitis, arthralgia, ยาทำให้น้ำคั่งหลังต่างๆเป็นสีส้มได้เช่นเดียวกับ rifampin

Rifabutin เป็นทั้ง substrate และ inducer ของ cytochrome P 450 enzyme แต่เป็น less potent inducer เมื่อเทียบกับ rifampin Rifabutin จึงใช้แทน rifampin ในกรณีผู้ป่วย HIV infection ที่ได้รับยา antiretroviral agent (protease inhibitors หรือ nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor) ซึ่งเป็น substrate ของ cytochrome P 450

Rifabutin อาจใช้เป็น preventive therapy ของ tuberculosis ได้ด้วย โดยอาจให้เดี่ยวๆหรือให้ร่วมกับยา pyrazinamide นอกจากนี้ยังมีการใช้เป็นยาป้องกัน MAC infection ในผู้ป่วย HIV infection