

บทปริทัศน์

แนวทางการดูแลรักษาวัณโรคในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

วราภรณ์ กิริตชนานนท์*, สุริยา กิริตชนานนท์**

บทคัดย่อ

วัณโรคเป็นโรคติดเชื้อที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยเฉพาะผู้ป่วยไตวายที่ต้องฟอกไตระยะยาวหรือได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตโดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือสภาวะภูมิคุ้มกันที่บกพร่อง ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เป็นวัณโรคปอดนั้นพบว่ามีร้อยละ ๓๘ - ๘๐ ของผู้ป่วยจะมีวัณโรคปอดร่วมด้วย โดยมักจะมีอาการแบบค่อยเป็นค่อยไปและไม่จำเพาะทำให้การวินิจฉัยล่าช้าและส่งผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิต สูตรยามาตรฐานแรกที่ใช้รักษาคือสูตรยาต้านวัณโรคระยะสั้น ๖ เดือนประกอบด้วยยา isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z) และ ethambutol (E) ใน ๒ เดือนแรกตามด้วย isoniazid และ rifampicin อีก ๔ เดือน (2 HRZE/4 HR) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ ๔, ๕ และผู้ป่วยฟอกไตมีโอกาสเกิดอาการข้างเคียงจากยาต้านวัณโรคสูง ดังนั้นควรลดขนาดยา ethambutol และ pyrazinamide เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไต ตา เส้นประสาทและข้อ ตามลำดับ สำหรับยา isoniazid และ rifampicin นั้นสามารถใช้ได้ในขนาดปกติและควรให้ pyridoxine ร่วมด้วยเพื่อลดผลข้างเคียงต่อเส้นประสาท กรณีจำเป็นต้องใช้ยาต้านวัณโรคสูตรสำรองควรเลือกยาในกลุ่ม quinolones หรือ ethionamide/prothionamide เนื่องจากประสิทธิภาพดีและมีความปลอดภัยต่อไต ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา aminoglycosides, cycloserine, para-aminosalicylic acid และ thiacetazone เพราะมีพิษต่อไตสูง

คำสำคัญ: วัณโรค, โรคไตเรื้อรัง, การดูแลรักษา, ยาต้านวัณโรค

วันที่รับบทความ: ๒ กันยายน ๒๕๕๘

วันที่อนุญาตให้ตีพิมพ์: ๒ ธันวาคม ๒๕๕๘

* สาขาวิชาโรคระบบหายใจและภาวะวิกฤตระบบหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

** สาขาอายุรกรรมทางเดินอาหาร โรงพยาบาลกรุงเทพหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา

บทนำ

ปัจจุบัน เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) นั้นเกิดจากความรุนแรงของโรคไตที่เป็นอยู่ (severity of renal disease), โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular diseases) และโรคติดเชื้อ (infectious diseases)^{๑, ๒} วัณโรค (Tuberculosis, TB) เป็นโรคติดเชื้อที่มีความสำคัญและพบบ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จากข้อมูลวิจัยทางระบาดวิทยาตั้งแต่ปี พ.ศ. ๒๕๑๗ จนถึงปัจจุบันพบว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีโอกาสป่วยเป็นวัณโรคไตตั้งแต่ร้อยละ ๒ ถึง ๑๑ หรือคิดเป็น ๖ ถึง ๓๐ เท่าเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการฟอกไตในระยะยาว (long term dialysis) หรือได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต (renal transplant) ยิ่งมีโอกาสเป็นวัณโรคสูงขึ้นอีก (คิดเป็นร้อยละ ๒ ถึง ๒๕ หรือประมาณ ๖ ถึง ๕๒ เท่าของประชากรทั่วไป) และพบว่า การเป็นวัณโรคถือเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่เพิ่มสูงขึ้นของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง^{๓ - ๑๖}

พยาธิกำเนิดของวัณโรคในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (pathogenesis of TB in CKD)

ในต่างประเทศมีข้อมูลศึกษาวิจัยที่ใช้วิธีทดสอบการติดเชื้อวัณโรคโดยตรวจทางผิวหนัง (tuberculin skin test, TST) หรือการตรวจวัดระดับภูมิคุ้มกันต้านทานต่อเชื้อวัณโรคด้วยวิธีการตรวจวัดระดับสาร interferon gamma ในเลือด (interferon-gamma released assays, IGRA) พบว่า ผู้ป่วย CKD ที่เป็น TB โดยส่วนใหญ่จะดำเนินจากวัณโรคระยะแฝง (latent TB infection, LTBI) แล้วเกิดเป็นวัณโรคกำเริบในระยะเวลาต่อมา (reactivated TB) มากกว่าที่จะเป็นวัณโรคชนิดปฐมภูมิ (primary TB)^{๑๗ - ๑๘} ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็น TB ในผู้ป่วย CKD มีหลายประการได้แก่ สูงอายุ เพศชาย ทูฟโภชนาการ โลหิตจาง สูบบุหรี่ ใช้สารเสพติด, โรคประจำตัวร่วมบางชนิด (เช่น เบาหวาน ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง) หลอดเลือดหัวใจตีบตันหรือ silicosis), long term dialysis (โดยเฉพาะใน ๒ ปีแรก), ผลการตรวจ TST หรือ IGRA ให้ผลบวก, มีร่องรอยแผลเก่าของวัณโรคในภาพรังสีทรวงอก (old healed TB scar on chest X-ray), อาศัยอยู่ในถิ่นระบาด (endemic area), ชุ่มชื้นแออัด หรือมีเศรษฐกิจยากจน^{๑๒, ๑๔, ๑๕, ๒๐ - ๒๒} นอกจากนี้ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือ การที่ผู้ป่วย CKD มีสภาวะภูมิคุ้มกันที่บกพร่อง (acquired immunodeficiency) ซึ่งเกิดได้จากหลายสาเหตุ ดังนี้

- มีการคั่งค้างของสาร nitrogen wastes และ

uremic toxins ในผู้ป่วย CKD ก่อให้เกิดภาวะ azotemia และ uremia ขึ้น ทำให้เม็ดเลือดขาวชนิด granulocytes, monocyte และ macrophage ในร่างกายมีการตายของเซลล์เร็วขึ้น (โดยผ่านกระบวนการ apoptosis) ทำให้ปริมาณเม็ดเลือดขาวเหล่านี้ลดลง (leucopenia) ภาวะ uremia ยังทำให้เกิดความบกพร่องในหน้าที่เกี่ยวกับ chemotaxis, adherence และ phagocytosis ของเซลล์เหล่านี้ในการกำจัดเชื้อโรค (impaired cellular innate immune response), มีการลดลงของ antigen presenting dendritic cells, เกิดความบกพร่องในหน้าที่ของ antigen presenting cells นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย CKD จะมีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocytes ลดลงเช่นกันจากการเกิด apoptosis, ภาวะ secondary hyperparathyroidism และ T-cell turnover rate เพิ่มขึ้น (โดยเฉพาะการลดลงของ type 1 helper T-cell lymphocytes ส่งผลต่อการหลั่งสาร interleukin (IL-12) และทำให้มีการสร้าง interferon gamma เพิ่มสูงขึ้น) กระทบต่อกระบวนการกำจัดเชื้อโรคชนิดที่อยู่ภายในเซลล์ (intracellular organism โดยเฉพาะเชื้อ M. tuberculosis) ส่งผลลดระดับภูมิคุ้มกันของร่างกายชนิดอาศัยเซลล์ (cell mediated immune response, CMIR) จึงเป็นต้นเหตุของการเกิดวัณโรค^{๒๓ - ๒๕}

- การฟอกไตทางกระแสเลือด (hemodialysis, HD) ที่ใช้สารบางอย่าง เช่น cellulose membrane, cuprophane membrane ทำให้เกิด leucopenia, กระทบหน้าที่ phagocytosis ของเซลล์เม็ดเลือดขาว^{๒๖}

- รับประทานยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive agents) เพื่อรักษาโรคต้นเหตุที่ทำให้เกิด CKD หรือภายหลังจากผ่าตัดปลูกถ่ายไตแล้ว เช่น ยา corticosteroids, tacrolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine เป็นต้น ยาเหล่านี้ส่งผลให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทั้งชนิด CMIR และภูมิคุ้มกันชนิดสร้างแอนติบอดี (humoral immune response, HIR) เกิดความบกพร่อง

- ปัจจัยอื่นๆ ที่ส่งผลลดระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย CKD เช่น มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน ทูฟโภชนาการ ขาดวิตามินดีและภาวะ hyperparathyroidism^{๒๔ - ๓๐}

อาการและการพยากรณ์โรคของวัณโรคในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (symptoms and prognosis of TB in CKD)

จากการศึกษารวบรวมข้อมูลผู้ป่วย CKD ที่เป็นวัณโรคพบว่ามีร้อยละ ๓๘ - ๘๐ ของผู้ป่วยจะมีวัณโรคนอกปอดร่วมด้วย (extra-pulmonary TB, EPTB) โดยเฉพาะวัณโรค

เยื่อช่องท้องและต่อมน้ำเหลือง (tuberculous peritonitis and lymphadenitis)^{๑๑} สำหรับผู้ป่วยฟอกไตระยะยาวนั้นพบว่าการฟอกไตทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis, PD) มีโอกาสเป็นวัณโรคสูงกว่าการฟอกไตทางหลอดเลือด (HD) ผู้ป่วยที่เป็นวัณโรคปอด (pulmonary tuberculosis, PTB) มักมีอาการไข้ ไอเรื้อรังอย่างน้อย ๒ - ๓ สัปดาห์, หอบเหนื่อย ไอเป็นเลือดและภาพรังสีทรวงอกเข้าได้กับ PTB^{๑๒-๑๖} แต่ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย TB ใน CKD มักมีอาการไม่จำเพาะ (non-specific symptoms) เช่น อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ไข้ เหงื่อออกตอนกลางคืน (night sweat) ต่อมน้ำเหลืองโต มีน้ำในเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) ปวดท้องมีท้องมาน (ascites) น้ำล้างท้องขุ่น (cloudy peritoneal fluid) หรือตับม้ามโต โดยอาการเหล่านี้มักค่อยเป็นค่อยไป (insidious onset and chronicity) ทำให้การวินิจฉัย TB ล่าช้า^{๑๗, ๑๘, ๑๙-๒๑} ส่งผลต่อการรักษาที่ด้อยประสิทธิภาพนอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยไตวายหรือผู้ป่วย long term dialysis มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยรวมจากยาต้านวัณโรคสูงถึงร้อยละ ๔๖ - ๕๖ (โดยเฉพาะพิษต่อตา ระบบทางเดินอาหารและระบบประสาท)^{๒๒} และมีอัตราการเสียชีวิตจากวัณโรคที่สูงกว่าผู้ป่วย TB ที่ไม่เป็น CKD^{๒๓, ๒๔, ๒๕-๒๖}

แนวทางการรักษา

การดูแลรักษา TB ในผู้ป่วย CKD อ้างอิงจาก ๔ สถาบันหลักคือ สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย^{๒๗}, สมาคมโรคทรวงอกแห่งสหราชอาณาจักรและสหรัฐอเมริกา^{๒๘, ๒๙} และองค์การอนามัยโลก^{๓๐} ปัจจุบันสูตรยาต้านวัณโรค (antituberculosis) สูตรมาตรฐานที่ถูกเลือกใช้เป็นลำดับแรก (first-line regimen) สำหรับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ซึ่งนิยมเรียกกันว่า สูตรยามาตรฐานระยะสั้น ๖ เดือน (six-month short-course regimen) คือ สูตรยาที่ประกอบด้วยยา ๔ ชนิด ดังนี้

- Isoniazid (INH หรือ H) ขนาด ๔ - ๖ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (สูงสุดไม่เกิน ๓๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน)

- Rifampicin (RMP หรือ R) ขนาด ๘ - ๑๒ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (สูงสุดไม่เกิน ๖๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน)

- Pyrazinamide (PZA หรือ Z) ขนาด ๒๐ - ๒๕ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน

- Ethambutol (EMB หรือ E) ขนาด ๑๕ - ๒๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน

โดยต้องรับประทานยาทั้ง ๔ ชนิดเป็นประจำทุกวันในช่วง ๒ เดือนแรก (intensive phase: 2HRZE) หลังจากนั้นจะรับประทานยาเพียง ๒ ชนิด คือ INH และ RMP ทุกวัน เป็นระยะเวลาอีก ๔ เดือน (continuation phase: 4HR) จึงครบระยะเวลาการรักษาทั้งหมด ๖ เดือน (2HRZE/4HR) แต่สำหรับผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มสมองควรให้ยาในระยะ continuation phase นาน ๑๐ เดือน (10HR) รวมระยะเวลาการรักษาทั้งหมด ๑๒ เดือน ในสูตรยามาตรฐานนี้มียาที่มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อวัณโรคได้ดี (bactericidal drugs) ถึง ๓ ชนิดคือ INH, RMP และยา PZA เพื่อกำจัดเชื้อให้มากที่สุด ป้องกันการดื้อยาและลดการแพร่กระจายเชื้อไปยังผู้อื่น จากการศึกษาพบว่าเชื้อวัณโรคจะถูกกำจัดได้ดีหากได้รับยาต่อครั้งในขนาดที่สูงเป็นระยะๆ (concentration dependent bactericidal action) ดังนั้นหากมีความจำเป็นต้องปรับลดขนาดยาด้านวัณโรคสูตร first-line regimen ในผู้ป่วย CKD ที่มีภาวะสูญเสียหน้าที่ของไตค่อนข้างมากควรให้ยาต่อครั้งในขนาดเต็ม (standard dose) แต่ปรับลดความถี่ของการรับประทานยาในหนึ่งสัปดาห์ลง (increase dosing interval rather than daily dose adjustment)^{๓๑-๓๓} สำหรับผู้ป่วย TB ที่มี CKD (ตามคำนิยามของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ปี พ.ศ. ๒๕๕๕, ตารางที่ ๑)^{๓๔} เป็นโรคประจำตัวนั้น พบว่ายาด้านวัณโรคหลายชนิดมีฤทธิ์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) แตกต่างไปจากผู้ที่ไตปกติ โดยมีรายละเอียดเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ วิธีปรับขนาดยาและข้อควรระวังในการใช้ยาด้านวัณโรคแต่ละชนิด ดังนี้^{๓๕, ๓๖, ๓๗ - ๔๕}

ตารางที่ ๑ คำนิยามและระดับความรุนแรงของโรคไตเรื้อรัง (definition and staging of CKD) ตาม Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ปี พ.ศ. ๒๕๕๕

โรคไตเรื้อรัง (CKD) คือ สภาวะที่มีความผิดปกติในโครงสร้างหรือหน้าที่ของไตและส่งผลต่อสุขภาพของผู้ป่วยเป็นระยะเวลาต่อเนื่องอย่างน้อย ๓ เดือน จัดระดับความรุนแรงของ CKD ได้ ๕ ระดับ ดังนี้

Stage 1 CKD: มีอัตราการกรองของไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ (โดยวัดจาก estimated glomerular filtration rate, eGFR หรือ creatinine clearance, CrCl*) แต่มีดัชนีที่บ่งชี้ว่าไตได้รับภัยอันตรายมาแล้ว ดังข้อใดข้อหนึ่ง เช่น

- ตรวจพบระดับแอลบูมินในปัสสาวะสูงเกินเกณฑ์ (albumin excretion rate \geq 30 mg/24 ชม.; albumin-to-creatinine ratio \geq 30 mg/g (\geq 30 mg/mmol))
- ตรวจพบ urine sediments ที่ผิดปกติ เช่น cellular casts, oval fat bodies, fatty casts
- ตรวจพบเกล็ดเลือดในร่างกายนผิดปกติหรือมีความผิดปกติที่บ่งชี้ถึงความผิดปกติของ renal tubules
- ตรวจภาพรังสีวิทยาพบโครงสร้างของไตผิดปกติ
- ตรวจพบความผิดปกติจากการตรวจพิสูจน์ชิ้นเนื้อไต
- เคยผ่าตัดปลูกถ่ายไตมาก่อน (post renal transplant)

Stage 2 CKD: มีอัตราการกรองของไตลดลงเล็กน้อยโดยมีค่า CrCl 60-89 ml/min หรือค่า eGFR 60 - 89 ml/min/1.73m²

Stage 3 CKD: ค่า CrCl 30 - 59 ml/min หรือ eGFR 30 - 59 ml/min/1.73m²

Stage 4 CKD: ค่า CrCl 15 - 29 ml/min หรือ eGFR 15 - 29 ml/min/1.73m²

Stage 5 CKD: ค่า CrCl < 15 ml/min หรือ eGFR < 15 ml/min/1.73m² และ/หรือได้รับการฟอกไต

* eGFR คำนวณจากสูตร Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

หากไม่สามารถคำนวณ eGFR ด้วยสูตร MDRD ได้ สามารถประเมิน eGFR จากรูปของ CrCl ได้จาก Cockcroft-Gault equation โดยปรับมาตรฐานตามพื้นที่ผิวกาย 1.73 m² ดังนี้

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{(140 - \text{age (year)}) \times \text{body weight (kg)} \times 0.85 \text{ (ถ้าเป็นเพศหญิง)}}{72 \times \text{SCr (mg/dL)}}$$

๑. Ethambutol ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อวัณโรค (bacteriostatic) ช่วยป้องกันการดื้อยา HRZ ในช่วง ๒ เดือนแรกของการรักษา หลังจาก EMB ถูกดูดซึมจะมีระดับยาในเลือดสูงสุดที่ ๒ - ๔ ชั่วโมง (ชม.) และมีค่าครึ่งชีวิตของยา (T1/2) ที่ ๓ - ๔ ชม. ยา EMB ถูกเมแทบอลิซึมเพียงเล็กน้อยที่ตับได้เป็น aldehyde และ dicarboxylic acid จากนั้นร้อยละ ๘๐ ของยาดังแบบและเมแทบอลิซึมจะถูกขับออกทางไตเป็นหลัก ในผู้ป่วย CKD ที่มีอัตราการกรองของไตลดลง (eGFR หรือ CrCl 30 - 50 ml/min) พบว่า T1/2 ของยาจะนานขึ้นเป็น ๑๐ - ๒๐ ชม. ทำให้ยาอยู่ในร่างกายนานและมีความเข้มข้นสูงซึ่งเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตและตา (ocular toxicity ที่เรียกว่า retrobulbar neuritis) ซึ่งโดยทั่วไปโอกาสเกิดพิษต่อตาพบเพียงร้อยละ ๐.๑ - ๐.๒ แต่สำหรับผู้ป่วยไตวายมีโอกาสเกิดพิษต่อตาได้สูงถึงร้อยละ ๑๘ (ขึ้นกับขนาดยา EMB ที่ใช้) ๑๑ อาการผิดปกติทางตาในช่วงแรกนั้นจะเป็นความผิดปกติในการมองเห็นสี (dyschromatopsia) โดย

เฉพาะสีเขียว-แดงหรือน้ำเงิน-เหลือง ต่อมาจะเกิดตามัวมองไม่ชัดเริ่มในช่วงกลางคืน กลอกตาแล้วเจ็บ ภาพตรงกลางดำมืด (scotoma) และอาจเกิดความผิดปกติของลานสายตา ได้นอกจากนี้ยังพบว่า EMB สามารถทำให้เกิดเส้นประสาทส่วนปลายอักเสบ (peripheral neuropathy) ได้เช่นเดียวกับยา INH ดังนั้นหาก CrCl อยู่ระหว่าง 10 - 30 ml/min (stage 4 CKD) ควรปรับยา EMB เป็น ๑๕ - ๒๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้งและรับประทานเพียง ๓ ครั้งต่อสัปดาห์ (ยาในขนาดนี้มีโอกาสเกิด retrobulbar neuritis เพียงร้อยละ ๑ เท่านั้น) พร้อมทั้งควรเฝ้าติดตามอาการและสังเกตตรวจตาที่จักษุแพทย์เป็นระยะ หากเกิด ocular toxicity ควรหยุด EMB อาการผิดปกติทางตามักดีขึ้นหลังหยุดยาและหากเกิด peripheral neuropathy ควรรักษาด้วย pyridoxine ๑๐๐ - ๒๐๐ มิลลิกรัมสำหรับผู้ป่วยที่ CrCl < 10 ml/min (stage 5 CKD) หรือผู้ป่วยฟอกไตควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา EMB เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อ ocular toxicity สูง ควรเลือกใช้ยาต้านวัณโรคกลุ่ม

quinolones เช่น moxifloxacin แทน EMB ในช่วง intensive phase (2HRZmoxi, เนื่องจากยา moxifloxacin มีประสิทธิภาพสูงกว่า EMB, ไม่มีพิษต่อไตและไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย CKD แต่หากจำเป็นต้องใช้ EMB ให้ใช้ในขนาดเดียวกับข้างต้นแต่ต้องตรวจตาทุกเดือนพร้อมทั้งส่งเลือดตรวจวัดระดับยาและปรับยาให้อยู่ในช่วงที่ปลอดภัย^{๖๒} สำหรับผู้ป่วยฟอกไตควรรับประทานยา EMB ภายหลังจากฟอกไต(เนื่องจาก EMB ถูกขับออกจากร่างกายทั้งวิธีฟอกแบบ PD และ HD) และยังคงช่วยเสริมการทำ directed observed therapy (DOT) ต่อมาหากพบว่าผู้ป่วยไม่สามารถทนยา EMB หรือ quinolone ได้และผลเพาะเชื้อไม่พบเชื้อที่ต่อต่อยา HRZ สามารถพิจารณาหยุด EMB และ quinolone ได้

๒. Pyrazinamide (PZA) หลังจากถูกดูดซึมระดับยาในเลือดจะสูงที่สุดที่ ๑ - ๒ ชม., มี T1/2 ๙ - ๑๐ ชม. ถูกเมแทบอลิซึมที่ตับเป็นหลักได้เป็น pyrazinoic acid (POA), 5-hydroxypyrazinoic acid จากนั้น เมแทบอลิซึมดังกล่าวจะถูกขับออกทางไตเป็นหลัก ส่วนยาต้นแบบของ PZA ถูกขับออกทางไตเพียงร้อยละ ๓ - ๔ เท่านั้น ดังนั้นไม่จำเป็นต้องปรับยานี้ในผู้ป่วย CKD ระยะต้นที่ CrCl > 30 ml/min แต่เนื่องจาก PZA จะลดการขับกรดยูริก (uric acid) ออกจากร่างกายทางไตจึงทำให้ระดับ uric acid ในเลือดสูง (พบผู้ป่วยที่เข้ายา PZA แล้วทำให้ serum uric acid สูงได้ร้อยละ ๔๓ - ๘๗ แต่ไม่มีการแทรกซ้อน)^{๖๓, ๖๔} แต่ในผู้ป่วย CKD stage 4, 5 และผู้ป่วยฟอกไตพบว่ายา PZA และเมแทบอลิซึมจะอยู่ในร่างกายนานขึ้น (T1/2 ๒๖ ชม.) และในขนาดที่สูงขึ้นทำให้เพิ่มความเสียหายต่อการทำงานของไตของ uric acid และเกิดอาการปวดข้อหลายๆ ตำแหน่ง (polyarthralgia) หรือเกิดข้ออักเสบเฉียบพลันชนิดเก๊าท์ (gouty arthritis) ขึ้นทำให้ต้องหยุดใช้ยา PZA (พบได้ร้อยละ ๐.๒ - ๒) ดังนั้นผู้ป่วย CKD stage 4 หรือ 5 และผู้ป่วยที่ฟอกไตควรให้ยา PZA ในขนาด ๒๐ - ๒๕ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง แต่รับประทานเพียง ๓ ครั้งต่อสัปดาห์และควรรับประทานหลังฟอกไตเนื่องจากร้อยละ ๔๕ ของ PZA ถูกขับออกโดย HD^{๖๕-๖๖} แต่หากทนยา PZA ไม่ได้ให้พิจารณาใช้ยาสูตร 2HRE/7HR แทน

๓. Isoniazid (INH) เมื่อถูกดูดซึมแล้วจะถูกเมแทบอลิซึมที่ตับเป็นหลักโดยอาศัยปฏิกิริยา acetylation และ hydrolysis และถูกขับออกทางไตในรูปของสารที่มีฤทธิ์ทางยาน้อย โดยทั่วไป INH เป็นยาที่ปลอดภัยต่อผู้ป่วย CKD และผู้ป่วยไตวายที่ฟอกไตในระยะยาว สามารถให้ยาได้ในขนาดปกติและรับประทานก่อนหรือหลังฟอกไตก็ได้^{๖๗, ๖๘} แต่ควรให้ pyridoxine ๕๐ - ๑๐๐ มิลลิกรัมต่อวันเพื่อป้องกัน peripheral

neuropathy ร่วมด้วย แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะ slow acetylation และ CrCl < 10 ml/min หรือผู้ป่วยฟอกไตอาจเกิดการคั่งค้างของ INH และสารเมแทบอลิซึมที่เป็นพิษซึ่งเพิ่มความถี่ของการเกิดพิษต่อตับ, peripheral neuropathy และเพิ่มโอกาสเกิดความผิดปกติในระบบประสาทที่เรียกว่า neuropsychiatric disorders (มีอาการได้ตั้งแต่ซึมเศร้า ผื่นร้าย มีง่วงหลับสนปรสาทหลอน กล้ามเนื้อกระตุก ชัก และโคมาได้ ซึ่งในคนทั่วไปมีโอกาสเกิดกลุ่มอาการนี้เพียงร้อยละ ๐.๗ - ๑.๕ แต่ในผู้ป่วยไตวายพบภาวะนี้ได้สูงถึงร้อยละ ๓๐ - ๗๐ โดยมักเกิดในสัปดาห์ที่ ๒ - ๕ ของการใช้ยา) นอกจากนี้ยังพบรายงานว่า INH สามารถทำให้เกิดพิษต่อเส้นประสาทหู (ototoxicity) ในผู้ป่วยไตวายที่ฟอกไตได้เช่นกัน จึงควรเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวอย่างใกล้ชิด ไม่แนะนำให้เลือกใช้ยา INH ในขนาด ๙๐๐ มิลลิกรัมต่อครั้งโดยรับประทาน ๓ ครั้งต่อสัปดาห์ เนื่องจากจะยิ่งเพิ่มความถี่ของ neuropsychiatric และไม่แนะนำให้ปรับขนาดยา INH ลงในผู้ที่ CrCl < 10 ml/min หรือกำลังฟอกไตเนื่องจากจะทำให้ประสิทธิภาพการรักษาต่ำลงและเพิ่มความถี่ของการเกิดวัณโรคต่อเยื่อหุ้มสมอง^{๖๙, ๗๐} หากไม่สามารถทนต่อยา INH พิจารณาเลือกใช้สูตร 6RZE แทน

๔. Rifampicin (RMP) จัดเป็นยาต้านวัณโรคที่ดีที่สุดใน first-line regimen หลังจากถูกดูดซึมจะถูกเมแทบอลิซึมที่ตับเป็นหลักได้สารเมแทบอลิซึมสำคัญ ๒ ชนิด คือ desacetyl-RMP (เป็นสารออกฤทธิ์หลักซึ่งถูกขับออกทางน้ำดี) และสาร formylrifampicin ซึ่งเป็นสารไม่ออกฤทธิ์ จากนั้น formylrifampicin และร้อยละ ๑๐ - ๓๐ ของยา RMP จะถูกขับออกทางไต ในผู้ป่วยไตวายจะมี T1/2 ของ RMP นานขึ้นทำให้ระดับยาเพิ่มขึ้นแต่ไม่ถึงขั้นอันตราย ดังนั้นในผู้ป่วย CKD ทุกระยะสามารถให้ยา RMP ได้ในขนาดปกติและรับประทานก่อนหรือหลังฟอกไตก็ได้^{๗๑, ๗๒} แต่ให้เฝ้าสังเกตอาการข้างเคียงต่อตับเป็นหลัก ถึงแม้ในอดีตจะมีรายงานการเกิดไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure, ARF) จากยา RMP อันเป็นผลจากความผิดปกติด้านภูมิคุ้มกัน (immunological reactions) ซึ่งทำให้เกิด acute tubulointerstitial nephritis และหรือ acute tubular necrosis ต่อไต (ช่วงแรกผู้ป่วยจะมีอาการที่ไม่จำเพาะเช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย ใช้ปวดเมื่อยตามร่างกาย (flu-like) ต่อมาปัสสาวะจะออกน้อย เกิด ARF, เม็ดเลือดแดงแตกชนิด autoimmune intravascular hemolytic anemia, เกล็ดเลือดต่ำชนิด immune induced thrombocytopenia และการทำงานของตับทรุดลง) ภาวะดังกล่าวนี้พบได้น้อยมากแต่อันตรายจึงควรเฝ้าระวังและหาก

เกิดขึ้นต้องรีบหยุดการใช้ยา RMP^{๗๐-๗๑} ได้สรุปแนวทางการปรับยาต้านวัณโรคสูตร first-line regimen สำหรับผู้ป่วย CKD ไว้ดังตารางที่ ๒ สำหรับผู้ป่วยฟอกไตทางหน้าท้องและเป็น tuberculous peritonitis นั้นพบว่า ยา RMP ถูกขับออกมาในน้ำล้างท้องในปริมาณที่น้อยมากจึงควรติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิด (ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้ยื้อระยะเวลาการรักษาในผู้ป่วย tuberculous peritonitis เป็น ๕-๑๒ เดือน)^{๗๑, ๗๒, ๗๓} สำหรับผู้ป่วย CKD ที่ผ่าตัดปลูกถ่ายไตและ

ได้รับยา immunosuppressive อย่างต่อเนื่องแล้วป่วยเป็น TB สามารถใช้สูตรยา first-line regimen ได้ในขนาดปกติ แต่เนื่องจากยา RMP เป็น potent enzymes inducer ซึ่งจะไปลดระดับของยา corticosteroid และ immunosuppressive บางชนิด เช่น tacrolimus, mycophenolate mofetil และ cyclosporine เป็นต้น^{๗๒, ๗๓} ดังนั้นควรเพิ่มขนาดยา corticosteroid และเพิ่มระดับยา immunosuppressive อย่างใกล้ชิดเพื่อป้องกันภาวะร่างกายต้านไตใหม่ (graft rejection)

ตารางที่ ๒ ขนาดยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐาน (first-line regimen) สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (CKD) และผู้ป่วยฟอกไตระยะยาว (long term dialysis)

ชื่อยา	CKD stage 1-3	CKD stage 4,5 หรือ long term dialysis	Renal transplant recipients
Isoniazid (H)	๓๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน	๓๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน	๓๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน
Rifampicin (R)	น้ำหนัก < ๕๐ กิโลกรัม : ๔๕๐ มิลลิกรัมต่อวัน น้ำหนัก ≥ ๕๐ กิโลกรัม: ๖๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน	น้ำหนัก < ๕๐ กิโลกรัม : ๔๕๐ มิลลิกรัมต่อวัน น้ำหนัก ≥ ๕๐ กิโลกรัม : ๖๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน	น้ำหนัก < ๕๐ กิโลกรัม : ๔๕๐ มิลลิกรัมต่อวัน น้ำหนัก ≥ ๕๐ กิโลกรัม: ๖๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน
Pyrazinamide (Z)	๒๐ - ๒๕ มิลลิกรัม ต่อกิโลกรัมต่อวัน	๒๐ - ๒๕ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง รับประทาน ๓ ครั้งต่อสัปดาห์ (รับประทานหลังฟอกไต)	๒๐ - ๒๕ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน
Ethambutol (E)	๑๕ - ๒๐ มิลลิกรัม ต่อกิโลกรัมต่อวัน	๑๕ - ๒๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง, รับประทาน ๓ ครั้งต่อสัปดาห์ (สูงสุดไม่เกิน ๒.๕ กรัมต่อสัปดาห์), รับประทานหลังฟอกไต	๑๕ - ๒๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน

สำหรับผู้ป่วย TB ที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาต้านวัณโรคสูตรสำรอง (second-line drugs) ร่วมด้วยเช่น ยากลุ่ม quinolones (moxifloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, ofloxacin), aminoglycosides (streptomycin, amikacin, kanamycin, capreomycin), thiacetazone, ethionamide/prothionamide, cycloerine หรือยา para-aminosalicylic acid (PAS) พบว่ายาในกลุ่ม quinolones (เช่น moxifloxacin, gatifloxacin, levofloxacin) และ ethionamide/prothionamide เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีสำหรับการรักษา TB และมีความปลอดภัยสำหรับผู้ป่วย CKD แต่ขนาดยาที่ให้ในครั้งแรก (loading dose) และการปรับขนาดยาในวันถัดมา (daily dose adjustment) มีผลต่อประสิทธิภาพของยากลุ่ม quinolones นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา PAS และ thiacetazone เนื่องจากมีพิษต่อไตสูงและโอกาสเกิดพิษต่อไตสูง

ควรหลีกเลี่ยงยากลุ่ม aminoglycosides เช่นกัน เนื่องจากเพิ่มพิษต่อไตและต่อหู แต่หากจำเป็นต้องใช้ควรเลือก streptomycin เนื่องจากพิษต่อไตต่ำกว่ายาชนิดอื่นในกลุ่มเดียวกันโดยใช้เวลาขนาด ๑๒ - ๑๕ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง (สูงสุดไม่เกิน ๑ กรัม) และให้เพียง ๒ - ๓ ครั้งต่อสัปดาห์และควรตรวจวัดระดับยาเพื่อความปลอดภัยในการรักษา ส่วนยา cycloerine เป็นยาที่มีพิษต่อไตเช่นกันหากจำเป็นต้องใช้ควรมีการตรวจวัดระดับยา (ตารางที่ ๓ - ๕) ได้สรุปวิธีปรับขนาดยาต้านวัณโรคสูตร second-line สำหรับผู้ป่วย CKD)^{๕๓, ๕๔, ๕๕, ๖๗, ๗๔, ๗๕} อย่างไรก็ตาม ควรส่งต่อผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่ม second line ให้อยู่ในการดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเนื่องจากเป็นผู้ป่วยที่ซับซ้อน, มีโอกาสเกิดอาการข้างเคียงและการดื้อยาที่สูง

ตารางที่ ๓ ขนาดยาต้านวัณโรคกลุ่ม quinolones สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (CKD)

ชื่อยา	ขนาดยาในผู้ป่วยไตปกติ	CKD stage 4,5 หรือ long term dialysis
Moxifloxacin	๔๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน	๔๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน (รับประทานหลังพอกไต)
Gatifloxacin	๔๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน	๔๐๐ มิลลิกรัมครั้งแรกลแล้วต่อด้วย ๒๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน
Levofloxacin	๕๐๐ - ๑,๐๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน (๗.๕ - ๑๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน)	- ๗๕๐ - ๑,๐๐๐ มิลลิกรัมต่อครั้งรับประทาน ๓ ครั้งต่อสัปดาห์หรือ - ๗๕๐ มิลลิกรัมครั้งแรกและต่อด้วย
Ofloxacin	๔๐๐ - ๖๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน (๑๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน)	๕๐๐ มิลลิกรัมทุก ๔๘ ชม. ๔๐๐ - ๖๐๐ มิลลิกรัมต่อครั้ง รับประทาน ๓ ครั้งต่อสัปดาห์ (รับประทานหลังพอกไต)

ตารางที่ ๔: ขนาดยาต้านวัณโรคกลุ่ม aminoglycosides สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (CKD)

ชื่อยา	ขนาดยาสำหรับ CKD stage 4,5 หรือ long term dialysis
Streptomycin	๑๒ - ๑๕ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง, บริหารยา ๓ ครั้งต่อสัปดาห์
Amikacin	๑๒ - ๑๕ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง, บริหารยา ๓ ครั้งต่อสัปดาห์
Kanamycin	๑๒ - ๑๕ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง, บริหารยา ๓ ครั้งต่อสัปดาห์
Capreomycin	๑๒ - ๑๕ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง, บริหารยา ๓ ครั้งต่อสัปดาห์

ตารางที่ ๕ ขนาดยาต้านวัณโรคสูตรสำรองชนิดอื่นๆ สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (CKD)

ชื่อยา	ผู้ป่วยไตปกติ	CKD stage 4,5 หรือ long term dialysis
Ethionamide/Prothionamide	๒๕๐ - ๕๐๐ มิลลิกรัม รับประทานทุก ๑๒ ชม.	๒๕๐ - ๕๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน (รับประทานหลังพอกไต ควรให้ pyridoxine ๕๐ - ๑๐๐ มิลลิกรัมต่อวัน)
Cycloserine	๒๕๐ มิลลิกรัมทุก ๑๒ ชม.	- ๒๕๐ มิลลิกรัมต่อวัน หรือ - ๕๐๐ มิลลิกรัมต่อครั้ง รับประทาน ๓ ครั้งต่อสัปดาห์ (ให้หลังพอกไตและวัดระดับยา)
PAS	๒๐๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (สูงสุดไม่เกิน ๑๒ กรัมต่อวัน)	- ๒๐๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (สูงสุดไม่เกิน ๑๒ กรัม ต่อวัน) หรือลดขนาดเป็น - ๒ กรัม รับประทานทุก ๑๒ ชม. (รับประทานหลังพอกไต และเฝ้าระวังภาวะ acidosis)

การป้องกัน

ควรแยกผู้ป่วย TB ระยะแพร่เชื้อที่รักษาในโรงพยาบาลเข้าห้องแยกชนิด negative pressure room เมื่อกลับบ้านควรให้คำแนะนำถึงวิธีป้องกันการแพร่เชื้อผู้อื่นจากการวิจัยพบว่าผู้ป่วย CKD ที่มี การติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง (LTBI) ซึ่งตรวจพบด้วยวิธี TST หรือวิธี IGRA มีโอกาสเป็น reactivated TB ในอนาคตสูงกว่าประชากรที่โตปกติแต่มี LTBI เช่นกันถึง ๑๐ เท่า^{๓๖, ๓๗} ในต่างประเทศได้แนะนำให้ควรตรวจหา LTBI ในผู้ป่วย CKD (โดยเฉพาะผู้ป่วยไตวายที่ฟอกไตระยะยาว กำลังรอหรือได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตแล้ว) จากนั้นควรให้ยาป้องกันวัณโรค (chemoprophylaxis) เช่น INH ๓๐๐ มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา ๙ เดือนหรือ RMP รับประทานทุกวันเป็นเวลา ๓ - ๔ เดือนแก่ผู้ป่วย CKD ที่มี LTBI เพื่อช่วยป้องกันการเป็นวัณโรค^{๓๘} อย่างไรก็ตามสำหรับประชากรไทยนั้นยังไม่แนะนำให้ใช้แนวทางปฏิบัติดังกล่าวเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับภาวะ LTBI ในคนไทยที่เป็น CKD

โดยสรุป ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีโอกาสป่วยเป็นวัณโรคสูง การวินิจฉัยวัณโรคมักล่าช้าเนื่องจากมีอาการที่ไม่จำเพาะ ส่งผลต่อเสียประสิทธิภาพการรักษา นอกจากนี้ผู้ป่วยไตวายและผู้ป่วยฟอกไตมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากยาต้านวัณโรคและมีอัตราการเสียชีวิตจากวัณโรคที่สูงกว่าผู้ป่วยไตปกติ การวินิจฉัยที่รวดเร็ว การเลือกใช้ยาต้านวัณโรคที่เหมาะสม การเฝ้าระวังและแก้ไขอาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้ทันทั่วทั้งรวมถึงมุ่งเน้นการป้องกันจะช่วยเพิ่มประสิทธิผลของการรักษาวัณโรคในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

เอกสารอ้างอิง

๑. Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034-47.
๒. Wang HE, Gamboa C, Warnock DG, Muntner P. Chronic kidney diseases and risk of death from infection. *Am J Nephrol* 2011;34:330-6.
๓. Malhotra KK, Parashar MK, Sharma RK, Bhuyan UN, Dash SC, Kumar R, et al. Tuberculosis in maintenance haemodialysis patients: Study from an endemic area. *Postgrad Med J* 1981;57:492-8.
๔. Belcon MC, Smith EK, Kahana LM, Shimizu AG. Tuberculosis in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1982;17:14-8.
๕. Garcia-Leoni ME, Martin-Scapa C, Rodeno P, Valderabano F, Moreno S, Bouza E. High incidence of tuberculosis in renal patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:283-5.
๖. Shohaib SA, Scrimgeour EM, Shaerya F. Tuberculosis in active dialysis patients in Jeddah. *Am J Nephrol* 1999;19:34-7.
๗. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. *Semin Dial* 2003;16:38-44.
๘. Kayabasi H, Sit D, Kadiroglu AK, Kara IH, Yilmaz ME. The prevalence and the characteristics of tuberculosis patients undergoing chronic dialysis treatment. *Renal Failure* 2008;30:513-9.
๙. Lui SL, Tang S, Li FK, Choy BY, Chan TM, Low WK, et al. Tuberculosis infection in Chinese patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1055-60.
๑๐. Waness A, Al Shohaib S. Tuberculous peritonitis associated with peritoneal dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23:44-7.
๑๑. Yuan FH, Guang LX, Zhao SJ. Clinical comparisons of 1,498 chronic renal failure patients with and without tuberculosis. *Ren Fail* 2005;27:149-53.
๑๒. Kazancioglu R, Ozturk S, Gursu M, Avsar U, Aydin Z, Uzun S, et al. Tuberculosis in patients on hemodialysis in an endemic region. *Hemodial Int* 2010;14:505-9.
๑๓. Unsal A, Ahbap E, Basturk T, Koc Y, Sakaci T, Sinangil Arar A, et al. Tuberculosis in dialysis patients: a nine-year retrospective analysis. *J Infect Dev Ctries* 2013;7:208-13.
๑๔. Boubaker K, Gargah T, Abderrahim E, Abdallah TB, Kheder A. Mycobacterium tuberculosis infection following kidney transplantation. *Biomed Research International* 2013;2013:347103.
๑๕. Golsha R, Kashani L, Okhly M, Keshtkar AA, Golshah E, Momtaz NS. Pulmonary tuberculosis in patients with chronic renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25:428-31.
๑๖. Yousef AI, Ismael MF, Elshora AE, Abdou HE. Pulmonary tuberculosis in patients with chronic

- renal failure at Zagazig University Hospitals. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis 2014;63:187-92.
๑๗. CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000;49(No. RR-6).
๑๘. Witwalli A. Tuberculosis in patients on maintenance dialysis. Am J Kidney Dis 1991;18:579-82.
๑๙. Sen N, Turunc T, Karatasli M, Sezer S, Demiroglu YZ, Oner Eyuboglu F. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis in an endemic region of Turkey. Transplant Proc 2008;40:81-4.
๒๐. Klote MM, Agodoa LY, Abbott KC. Risk factors for Mycobacterium tuberculosis in US chronic dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2006;21:3287-92.
๒๑. Christopoulos AI, Diamantopoulos AA, Dimopoulos PA, Goumenos DS, Barbalias GA. Risk factors for tuberculosis in dialysis patients: a prospective multi-center clinical trial. BMC Nephrol 2009;10:36.
๒๒. Li SY, Chen TJ, Chung KW, Tsai LW, Yang WC, Chen JY, et al. Mycobacterium tuberculosis infection of end-stage renal disease patients in Taiwan: a nationwide longitudinal study. Clin Microbiol Infect 2011;17:1646-52.
๒๓. Chatenoud L, Descamps-Latscha B: Immunological disturbances in uremia. In: Massry SG, Glasscock RJ (eds). Textbook of Nephrology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:1433-1438.
๒๔. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1526-33.
๒๕. Cohen G, Horl WH. Immune dysfunction in uremia – an update. Toxins (Basel) 2012;4:962-90.
๒๖. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. J Ren Nutr 2012;22:149-56.
๒๗. Sharif MR, Chitsazian Z, Moosavian M, Raygan F, Nikoueinejad H, Sharif AR, et al. Immune disorders in hemodialysis patients. Iran J Kidney Dis 2015;9:84-96.
๒๘. Stalenhoef JE, Alisjahbana B, Nelwan EJ, van der Ven-Jongekrijg J, Ottenhoff TH, van der Meer JW, et al. The role of interferon-gamma in the increased tuberculosis risk in type 2 diabetes mellitus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:97-103.
๒๙. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:286-98.
๓๐. Lang CL, Wang MH, Chiang CK, Lu KC. Vitamin D and the immune system from the nephrologist's viewpoint. ISRN Endocrinol 2014;2014:105456.
๓๑. Geara AS, Castellanos MR, Bassil C, Schuller-Levis G, Park E, Smith M, et al. Effects of parathyroid hormone on immune function. Clin Dev Immunol 2010;4:18695.
๓๒. Marques LPJ, Rioja LS, Pacheco GGCL, Nogueira SN, Fuck FBS, Santos OR, et al. Tuberculosis in hemodialysis patients in area of high incidence of Mycobacterium tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus infection. Dialysis & Transplantation 2008;37:486-90.
๓๓. Segall L, Covic A. Diagnosis of tuberculosis in dialysis patients: Current strategy. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1114-22.
๓๔. Kazancioglu R, Ozturk S, Gursu M, Avsar U, Aydinli Z, Uzun S, et al. Tuberculosis in patients on hemodialysis in an endemic region. Hemodialysis International 2010;14:505-9.
๓๕. Richardson RMA. The diagnosis of tuberculosis in dialysis patients. Seminar in Dialysis 2012;25:419-22.
๓๖. Patel ML, Sachan R, Verma AK, Gupta KK. Clinical spectrum of tuberculosis in chronic renal failure patients on hemodialysis-A single centre experience. IJSRP 2012;2.
๓๗. Quantrill SJ, Woodhead MA, Bell CE, Hardy CC, Hutchison AJ, Gokal R. Side-effects of antituberculosis drug treatment in patients with chronic renal failure. Eur Respir J 2002;20:440-3.
๓๘. Baghaei P, Marjani M, Tabarsi P, Moniri A, Rashidfarrokhi F, Ahmadi F, et al. Impact of chronic renal failure on anti-tuberculosis treatment outcomes. Int J Tuberc Lung Dis 2014;18:352-6.

๑๔. Qureshi W, Hassan G, Kadri SM, Khan GQ, Samuel B, Arshad A. Hyperuricemia and arthralgias during pyrazinamide therapy in patients with pulmonary tuberculosis. *Lab Med* 2007;38:495-7.
๑๕. Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, Childs JM. The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1580-4.
๑๖. Gulbay BE, Gurkan OU, Yildiz QA, Onen ZP, Erkeköl FO, Baccioglu A, et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med* 2006;100:1834-42.
๑๗. Ramachandran G, Kumar H, Gurumurthy P, Prakash KC, Venkatesan P, Bose SC, et al. Pharmacokinetics of isoniazid and rifampicin in patients with renal failure undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *SAARC J TB L Dis & HIV/AIDS* 2005;2:23-7.
๑๘. Siskind MS, Thienemann D, Kirilin L. Isoniazid-induced neurotoxicity in chronic dialysis patients: report of three cases and a review of the literature. *Nephron* 1993;64:303-6.
๑๙. Kundu S. Management of tuberculosis in presence of chronic kidney disease. *JACP* 2013;1:12-7.
๒๐. Chiba S, Tsucjiya K, Sakashita H, Ito E, Inase N. Rifampicin-induced acute kidney injury during the initial treatment for pulmonary tuberculosis: A case report and literature review. *Intern Med* 2013;52:2457-60.
๒๑. Civic A, Goldsmith DJA, Segall L, Stoicescu C, Lungu S, Volovat C, et al. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:924-9.
๒๒. Ahn C, Oh KH, Kim K, Lee KY, Lee JG, Oh M, et al. Effect of peritoneal dialysis on plasma and peritoneal fluid concentrations of isoniazid, pyrazinamide, and rifampicin. *Perit Dial Int* 2003;23:362-7.
๒๓. Chiu CH, Lee CH, Chen TC, Chen JB, Lee CT, Tsai YC, et al. Tuberculosis peritonitis in patients on peritoneal dialysis: Experience in a medical center. *Acta Nephrologica* 2011;25:17-21.
๒๔. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, Golper TA, Morrison G, Singer I, et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. 4th ed. Philadelphia (PA): American College of Physicians. 1999.
๒๕. Arbex MA, Varella Mde C, Siqueira HR, Mello FA. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second line drugs. *J Bras Pneumol* 2010;36:641-56.
๒๖. CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000;49.
๒๗. Wit Walli A. Tuberculosis in patients on maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1991;18:579-82.
๒๘. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2015.

Abstract

Management of tuberculosis in adult patients with chronic kidney disease

Warangkana Keeratichananont*, Suriya Keeratichananont**

* Division of Respiratory and Respiratory Critical Care Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Songklanakarind Hospital, Prince of Songkla University

** Department of Medicine, Bangkok Hospital Hatyai, Songkhla

Tuberculosis (TB) is a common infectious problem in patients with chronic kidney disease (CKD), especially in long term dialysis and renal transplantation recipients. Acquired immunodeficiency status is the main pathogenesis. Thirty-eight to eighty percent of pulmonary-TB in CKD patients might coexist with extra-pulmonary TB. The insidious onset, slow progressive and nonspecific symptoms are mainly clinical presentations and major drawback for TB diagnosis resulting in a higher risk of mortality. Nowadays, six-month short-course chemotherapy containing isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z) and ethambutol (E) for the first 2 months followed by 4 months of isoniazid/rifampicin (2 HRZE/ 4 HR) has become the standard first-line treatment for newly diagnosed TB cases. The past data showed that there was a high incidence in antituberculosis-related adverse events in CKD stage 4, 5 and long term dialysis patients. Ethambutol and pyrazinamide are increase risk of nephrotoxicity, oculopathy, peripheral neuropathy and joint disorders, respectively. Therefore, ethambutol and pyrazinamide dose adjustment are required in late-stage CKD and maintenance dialysis patients. On the other hand, the usual dose of isoniazid and rifampicin are renal safety; however, hepatotoxicity and neuropsychiatric disorders should be carefully monitored. Given of pyridoxine for preventing isoniazid-induced peripheral neuropathy is also suggested. Whenever the second-line antituberculosis agents are needed, the quinolones and ethionamide/prothionamide are highly effective agents for TB without renal toxicity risk. Avoid aminoglycosides, cycloserine, para-aminosalicylic acid and thiacetazone in patients with CKD due to a potentially higher risk of nephrotoxicity.

Key words: Tuberculosis, Chronic kidney disease, Management, Antituberculosis