

RIFAMPIN

ยารักษาวัณโรคชนิดใหม่

ศิระ ศิริสัมพันธ์*

ชัยเวช นุชประยูร*

ในปี ค.ศ. 1958 ศาสตราจารย์ P. Sensi และผู้ร่วมงานได้ค้นพบสารกลุ่มหนึ่งมีฤทธิ์ปฏิชีวนะสูง ได้มาจากการหมักน้ำยาเพาะเชื้อรา *Streptomyces mediteranei* ซึ่งแยกได้จากเชื้อราในดินที่ St. Raphael ประเทศฝรั่งเศส ได้ตั้งชื่อสารกลุ่มนี้ว่า Rifamycins จากการศึกษาทางเคมีพบว่าสารนี้มีสูตรโครงสร้าง 5 แบบด้วยกัน คือ A, B, C, D และ E Rifamycin B เป็นสารที่คงตัวที่สุด และสามารถแยกเป็นผลึกบริสุทธิ์ได้ง่าย³⁰

อนุพันธ์ชนิดแรกของ Rifamycin B ซึ่งนำมาใช้รักษาโรคในมนุษย์คือ Rifamycin SV ยานี้มีฤทธิ์ดีมากต่อบักเตรียพวก แกรมบวก แกรมลบ และเชื้อวัณโรค แต่ต้องใช้ฉีดเพราะไม่ดูดซึมจากลำไส้ และส่วนใหญ่จะรวมตัวอยู่ในตับและขับถ่ายออกทางน้ำดี เป็นเหตุให้ระดับความเข้มข้นในกระแสโลหิตและเนื้อเยื่อต่างๆ ต่ำ จึงขาดความนิยมไป Sensi และคณะได้พยายามสังเคราะห์อนุพันธ์อีกหลายชนิด และในปี ค.ศ. 1966 ก็พบ Rifampin (RMP) ซึ่งมีคุณสมบัติเหมาะสมที่สุดคือ ดูดซึมจากลำไส้ได้ดี ความเข้มข้นในกระแส

โลหิตสูง และออกฤทธิ์ต่อบักเตรียได้กว้างขวาง ทั้งพวกแกรมบวก แกรมลบ และเชื้อวัณโรค²⁰

RMP มีชื่อทางเคมีว่า 3-(4-methyl piperazinyl immino methyl) rifamycin SV และมีชื่อเรียกอีกหลายชื่อคือ Rifamycin-AMP และ Rifaldazine ชื่อยาในท้องตลาดเมืองไทยคือ Rimactane และ Rifadin

RMP มีน้ำหนักโมเลกุล 822.97 เป็นผงผลึกสีแดง ละลายน้ำได้น้อย (ร้อยละ 0.25 ที่ pH 7.5) แต่ละลายได้ดีในสารละลายอินทรีย์ต่างๆ เช่น ethylene glycol methanol และ chloroform เป็นต้น¹²

ร่างกายดูดซึม RMP จากลำไส้ได้เกือบหมดผ่านเข้าเซลล์ของเนื้อเยื่อต่างๆ ตลอดจนน้ำไขสันหลังได้ดีเช่นเดียวกับ Isoniazid (INH) เมื่ออยู่ในกระแสโลหิตร้อยละ 75 จะจับอยู่กับโปรตีนในน้ำเหลือง plasma clearance ขึ้นอยู่กับการทำงานของตับมากกว่าไต มี plasma half time ประมาณ 4 ชม. ตับจะ deacetylate ได้ประมาณร้อยละ 30-60 และเมื่อตับขับออกมาทางน้ำดีแล้ว ก็จะมีการดูดซึมจากลำไส้กลับเข้าในร่างกายอีก

* แผนกอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

(entero - hepatic circulation)¹³ ข้อแตกต่าง ความเข้มข้นของ RMP ในกระแสโลหิตแสดงใน
ระหว่าง RMP และINH แสดงไว้ในตารางที่ 1 ตารางที่ 2

ตารางที่ 1 Comparison of the Characteristics of Rifampin and Isoniazid³⁴

Drug	Isoniazid	Rifampin
Molecular Weight	123	882
Site of Action	DNA inhibitor	RNA inhibitor
Activity	Bactericidal	Probably bactericidal
Minimum inhibitory concentration (MCG/ml.)*	0.01 - 0.05	0.5
Minimum inhibitory dilution** at 3 hr.	30	100
Frequency of resistant mutants	10 ⁴ - 10 ⁶	10 ⁶ - 10 ⁸
Representative serum levels (MCG/ml.) - at 3 hr.	0.04 - 2.6	5.5 - 32.0
	0.2 - 1.3	2.8 - 16.9
Peak of serum activity	1 - 2 hr; gone in 12 hr.	2 - 3 hr; activity often present at 12 hr.
Method of measuring serum levels	Chemical test	Microbiologic test
Approximate expense	40 bahts/yr.	40 bahts/day 1,400 bahts/yr.

* 7H 10 medium.

** Number of times serum may be diluted & still have ability to inhibit growth of mycobacteria.

ตารางที่ 2 ความเข้มข้นของ Rifampin ในกระแสโลหิต

ขนาดยา RMP มก.	ระยะเวลาหลังรับทาน ชม.	ความเข้มข้นในกระแสโลหิต ไมโครกรัม/ลบ.ซม.
300 ²⁸	3	5.2
	5	3.8
	8	1.7
900 ¹⁷	2	27.2
	4	22.5
	8	15.44

RMP ออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบ เชื้อวัณโรคและเชื้อไวรัสบางชนิด³ โดยไปรวมตัวกับ enzyme DNA-dependent RNA Polymerase เป็นการระงับการทำงานของ enzyme นี้ และทำให้ chain initiation ของการสร้าง RNA หยุดชงัก การศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบว่าเมื่อเชื้อวัณโรคสัมผัสกับ RMP ซึ่งเข้มข้น 10 ไมโครกรัม/ลบ. ซม. แล้ว mesosomes และ ribosomes จะฝ่อและสลายตัวไปในที่สุด¹⁵ ฤทธิ์ของ RMP ต่อ RNA polymerase เป็น species specific คือเกิดกับแบคทีเรียและไวรัส โดยไม่เกิดแก่เซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม³

1. ปฏิกริยาต่อต้าน mycobacteria

จากการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) พบว่า RMP มีฤทธิ์ต่อเชื้อวัณโรคของคนและวัวดีมาก ทั้งที่ที่เชื้อสัมผัสกับยา ความสามารถในการทวีจำนวนของเชื้อจะลดลง ประสิทธิภาพในการยับยั้งการทวีจำนวนนี้ นอกจากจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยาแล้วยังขึ้นอยู่กับจำนวนของแบคทีเรียด้วย กล่าวคือถ้าจำนวนแบคทีเรียมีมาก หรือความเข้มข้นของน้ำยาค่า ประสิทธิภาพก็จะลดน้อยลง ความเข้มข้นต่ำที่สุดซึ่งจะยับยั้งการทวีจำนวน (MIC) ของเชื้อวัณโรคแตกต่างกันตาม media ที่ใช้ เป็นต้นว่าใน liquid media MIC มีค่า 0.0006-0.05 ไมโครกรัม/ลบ. ซม. ใน agar media เช่น 7 H 10 MIC มีค่าประมาณ 0.5 ไมโครกรัม/ลบ. ซม. ใน egg media เช่น Lowenstein

-Jensen media นั้น MIC มีค่าระหว่าง 4-32 ไมโครกรัม/ลบ. ซม.¹²

RMP ในระดับความเข้มข้นต่ำมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของแบคทีเรีย (bacteriostatic) และที่ความเข้มข้นสูงมีฤทธิ์ทำลายแบคทีเรีย (bactericidal) ทำนองเดียวกับ INH จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายาทั้ง 2 ชนิดนี้ที่ความเข้มข้น 1 ไมโครกรัม/ลบ. ซม. มีประสิทธิภาพทำลายแบคทีเรียเท่ากัน¹² แต่การทดลองรักษาวัณโรคในสัตว์ทดลองพบว่าต้องใช้ RMP มากกว่า INH เกิน 2 เท่า กล่าวคือใช้ INH เพียง 5 มก./กก. ส่วน RMP ต้องใช้เกิน 10 มก./กก. ขึ้นไป³⁵

INH Streptomycin (SM) PAS และ Ethambutal (EMB) ต่างออกฤทธิ์เสริมกับ RMP คือ เมื่อใช้ยาดังกล่าวขนาดความเข้มข้นต่ำๆ ร่วมกับ RMP จะสามารถระงับการเกิดมีเชื้อต่อ RMP ได้ ในทำนองเดียวกันเมื่อใช้ RMP ในขนาดความเข้มข้นต่ำร่วมกับ INH หรือ SM ก็ให้ผลระงับการเกิดมีเชื้อต่อยาดังกล่าวได้ แต่เป็นที่น่าสังเกตว่า RMP เมื่อใช้ร่วมกับ EMB ไม่สามารถระงับการเกิดมีเชื้อต่อ EMB ได้ มีรายงานว่าที่ความเข้มข้น 0.5 ไมโครกรัม/ลบ. ซม. พบ resistant mutant ของเชื้อวัณโรคต่อ RMP ประมาณ 3-4 ตัวต่อแบคทีเรีย 1 ล้านตัว¹² แต่ที่ความเข้มข้นสูงกว่านั้นจะพบประมาณ 1 ต่อ 50 ล้าน³⁵ Hobby ได้สำรวจ primary resistant ต่อ RMP ในผู้ป่วยวัณโรคซึ่งไม่เคยรับการรักษามาก่อน พบเชื้อวัณโรคที่ข้อ

คือ RMP ที่ความเข้มข้น 1 ไมโครกรัม/ลบ.ซม. เพียงร้อยละ 0.47¹²

ประสิทธิภาพต่อ atypical mycobacteria นั้นพบว่า ส่วนใหญ่ของ group I จะไวต่อ RMP ที่ระดับความเข้มข้น 1 ไมโครกรัม/ลบ.ซม. ส่วนกลุ่มอื่น ๆ จะดื้อต่อยานี้ กล่าวคือร้อยละ 50 ของ group II เท่านั้นที่ไวต่อ RMP 1 ไมโครกรัม/ลบ.ซม. และประมาณร้อยละ 30 ของ group III ไวต่อ RMP 5 ไมโครกรัม/ลบ.ซม. เกือบทุก strain ของ group IV จะดื้อต่อ RMP ที่ระดับ 20 ไมโครกรัม/ลบ.ซม.²¹ เท่าที่ทราบในปัจจุบัน RMP ไม่มี cross resistance กับยารักษาวัณโรคชนิดอื่น ๆ

2. RMP ในการรักษาวัณโรค

หลังจาก Pine รายงานการใช้ RMP รักษาผู้ป่วยวัณโรคเป็นครั้งแรกเมื่อ ค.ศ. 1967 แล้วได้มีการใช้กันแพร่หลายมาก ทั้งในการรักษาผู้ป่วยใหม่ การรักษาซ้ำ (retreatment) การรักษาแบบเว้นระยะ และการรักษาแบบย่นระยะเวลาให้สั้นเข้า จึงนับว่า RMP มีบทบาทสำคัญยิ่งในการรักษาวัณโรค

1.2 การใช้ RMP ในผู้ป่วยใหม่ (Initial treatment)

มีผู้ศึกษาการใช้ RMP อย่างกว้างขวางในผู้ป่วยซึ่งไม่เคยรับการรักษามาก่อน การศึกษาส่วนใหญ่ติดตามผลในระยะสั้น (6 เดือน) ยังไม่มีรายงานการติดตามผลระยะยาวเพื่อดูการกลับ

ของโรค การใช้ RMP ร่วมกับยารักษาวัณโรคที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน คือ INH SM PAS และ EMB ในผู้ป่วยใหม่นั้น ผลการศึกษา^{2, 10, 22, 23, 24, 27,} สรุปได้ว่า (ตารางที่ 3) การใช้ RMP ขนาด 10 มก./กก./วัน (ประมาณ 400-600 มก./วัน) ร่วมกับ INH 300-400 มก./วัน ได้ผลดีกว่าแผนการรักษาแบบมาตรฐานที่ใช้กันอยู่เดิม กล่าวคือ RMP-INH ทำให้เชื้อวัณโรคหมดจากเสมหะได้เร็วกว่า INH-SM INH-SM-PAS หรือ INH-SM-EMB ส่วนการใช้ RMP ร่วมกับ SM หรือ PAS นั้นได้ผลน้อยกว่าแผนการรักษาแบบมาตรฐานอย่างเห็นได้ชัด ตรงกันข้ามกับการใช้ RMP-EMB ซึ่งทำให้เชื้อหมดไปจากเสมหะในเวลา 6 เดือน ได้น้อยกว่าสูงพอๆ กับ RMP-INH แต่ใช้เวลานานกว่า นอกจากนั้นพบว่าถ้าใช้ยา 3 ชนิด คือ RMP-INH-EMB หรือ RMP-SM-INH ก็ให้ผลไม่ต่างจาก RMP-INH^{22, 23, 24} ซึ่งตามทฤษฎี RMP-INH-EMB หรือ RMP-INH-SM น่าจะได้ผลดีกว่าเพราะประกอบด้วยยาซึ่งมีประสิทธิภาพมากถึง 3 ชนิด อย่างไรก็ตามขณะนี้ยังไม่มีผลการศึกษาระยะยาวที่สนับสนุนอย่างแน่ชัดว่า RMP-INH ได้ผลดีเท่ากับการใช้ 3 ชนิดร่วมกัน บางท่านแนะนำให้ใช้ยา 3 ชนิดร่วมกันในการรักษาครั้งแรกเพื่อหลีกเลี่ยงผลเสียจากเชื้อดื้อยา โดยเฉพาะในกรณีซึ่งผู้ป่วยมีเชื้อวัณโรคในเสมหะเป็นจำนวนมาก²⁹

ตารางทก 3 Rifampicin in initial treatment of pulm tuberculosis (controlled studies)

Author	Period of Trial	Regimen	No. of Patient	Culture conversion		Dosage per day	
				%	Time (weeks)		
Nitti (Italy) 1971 ²⁴ และ 1972 ²³	4 mos	<u>Two drugs</u>					
		RMP - INH	43	100	11	RMP 600 mg.	
		RMP - EMB	44	100	17	INH 600 mg.	
		RMP - SM	38	92	-	SM 1 mg.	
		INH - SM	40	95	-	EMB 25 mg/kg.	
		<u>Three drugs</u>					
		RMP - INH	30	100	13		
		RMP - INH - EMB	35	100	13		
RMP - INH - SM	35	100	13				
INH - SM - EMB	30	100	41				
Favez (Swiss) 1972 ¹⁰	6 mos	RMP - INH	68	100	20	RMP 15 mg/Kg.	
		INH - SM	61	100	24	INH 5 mg/Kg. SM 3 g/week	
Boman (Sweden) 1972 ²	5 mos	RMP - INH	27	100	16	RMP 10 mg/Kg.	
		INH - SM - PAS	29	100	20	INH 5 mg/Kg. PAS 200 mg/Kg. SM 1g daily x-2 weeks then 1g Tiw	
Raleigh (USA) 1972 ²⁷	6 mos	RMP - INH	41	98	-	RMP 600 mg.	
		RMP - SM	34	98	-	INH 600 mg.	
		INH - SM	40	92	-	SM 0.5 g.	
Newman et al (USPH) 1974 ²²	5 mos	<u>Far advanced</u>					
		RMP - INH	104	94.2	-	RMP 600 mg.	
		RMP - INH - EMB	114	97.3	-	INH 300 mg.	
		INH - SM - EMB	109	91.6	-	EMB 15 mg/Kg. SM 1g daily x 8 wks.	
		<u>Mod. advanced</u>					Then 1g Biw
		RMP - INH	58	100	-		
		RMP - INH - EMB	60	96.7	-		
INH - SM - EMB	40	95.6	-				

ถึงแม้ว่ารายงานต่างๆ ดังกล่าวมาแล้วจะสนับสนุนว่า RMP-INH ใช้รักษาวัณโรคในผู้ป่วยใหม่ได้ผลดีที่สุด แต่ความเห็นที่ว่าควรนำ RMP มาใช้รักษาผู้ป่วยใหม่ทุกรายหรือไม่นั้นยังไม่เป็นเอกฉันท์ เนื่องจากยามีพิษข้างเคียงต่อตับค่อนข้างสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ร่วมกับ INH¹⁶ กับราคาที่ยังค่อนข้างแพง (ประมาณวันละ 40 บาท) บางท่านจึงมีความเห็นว่าเป็นการสมควรนัก ที่จะนำยานี้มาใช้ในการรักษาวัณโรคในผู้ป่วยใหม่เสียทุกราย¹⁴ แต่ควรจะสงวนยานี้ไว้สำหรับใช้ในผู้ป่วยที่ติดต่อยาอื่นมาแล้ว (retreatment case) ทั้งนี้เพราะ regimen มาตรฐานที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันนี้ ก็นับว่าดีเพียงพออยู่แล้ว ในประเทศไทยเราซึ่งมีอัตราของผู้ป่วยที่ไม่มีความร่วมมือในการรักษาอย่างจริงจังถึงเกือบ 50% ยังเป็นการสมควรที่จะต้องสงวนยาที่มีประสิทธิภาพดี เช่น RMP นี้ไว้ใช้ในเวลาที่จำเป็น ไม่เช่นนั้นแล้วจะทำให้การรักษาวัณโรคที่ติดต่อยาในอนาคตลำบากขึ้น

2.2 การรักษาระยะสั้น

การศึกษาดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นนั้น ผู้ทำการศึกษาเพียงแต่เปรียบเทียบผลการรักษาภายในระยะเวลาที่กำหนดไว้เท่านั้น ซึ่งเข้าใจว่าผู้ป่วยเหล่านั้นคงได้รับยาต่อไปนานอย่างน้อย 18 เดือนตามหลักการเดิม เมื่อเร็ว ๆ นี้มีรายงานของ East African-British Medical Re-

search Council⁹ ซึ่งศึกษาการใช้ยารักษาวัณโรคในระยะสั้น ๆ (6 เดือน) โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 5 กลุ่ม ทุกกลุ่มได้รับยา 2 ชนิดแรกคือ INH และ SM เหมือนกัน ส่วนยาชนิดที่สามที่ให้ร่วมไปด้วยนั้นต่างกัน (ตารางที่ 4) จุดประสงค์ก็เพื่อจะดูว่ามี regimen ใดที่เหมาะสมสำหรับการให้ยาในระยะสั้น ๆ เพียง 6 เดือนบ้าง ทั้งนี้โดยการติดตามผู้ป่วยซึ่งได้รับยาครบ 6 เดือนแล้วนั้นต่อไปอีก 12 เดือน เพื่อดู relapse ในการศึกษานี้ใช้ regimen ที่ประกอบด้วย INH-SM-Thiacetazone 18 เดือน เป็น control ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่รักษาด้วย regimen ทั้ง 5 นั้นได้ผลดีพอ ๆ กัน แต่ภายหลังหยุดยาแล้วจะมี relapse ในกลุ่มของ INH-SM มากที่สุด ส่วนกลุ่มที่ได้รับ INH-SM-RMP มี relapse น้อยที่สุด จึงอาจจะสรุปได้ว่า การรักษาผู้ป่วยวัณโรคด้วย INH-SM-RMP เพียง 6 เดือนนั้น อาจเพียงพอเพราะมี relapse เพียงร้อยละ 2 ซึ่งพอๆ กับ controlled regimen ส่วนการรักษาด้วย INH-SM เพียง 2 ชนิด เป็นเวลา 6 เดือนนั้นไม่เป็นการเพียงพอเพราะมี relapse ได้ถึงร้อยละ 27 อย่างไรก็ตาม การฉีด SM ทุกวันติดต่อกันเป็นเวลาถึง 6 เดือนนั้น ในทางปฏิบัติอาจไม่เหมาะสมอย่างยิ่ง เพราะผู้ป่วยอาจจะทนต่อการฉีดนานเช่นนั้นไม่ได้ และการฉีด SM นานถึง 6 เดือน เสี่ยงต่อการเกิดพิษข้าง

เคียงจาก SM ค่อนข้างมาก โดยเฉพาะในผู้ป่วย
 ที่อายุเกิน 40 ปีขึ้นไป หากการศึกษาในเวลาต่อๆ
 มาพบว่าเพียง INH-RMP 2 ชนิด สามารถย่น

ระยะเวลาของการรักษาได้ทำนองเดียวกับ INH-
 SM-RMP แล้ว การรักษาวัณโรคคงจะง่ายขึ้น
 กว่าหลักการเดิมมาก

ตารางที่ 4 Short course chemotherapy⁹

Regimen	Favorable status at 6 months (No & % of patients)	Bacteriologic relapse 7-18 months (No & % of patients)
6 Months Course SM 1.0 g. INH 300 mg. RMP 450 or 600 mg.	148 (84 %)	2 (2 %)
SM 1.0 g. INH 300 mg. PZA 2.0 g.	149 (83 %)	12 (10 %)
SM 1.0 g. INH 300 mg. Thiacetazone 150 mg.	128 (83 %)	22 (22 %)
SM 1.0 g. INH 300 mg.	149 (83 %)	31 (27 %)
Control, 18 Months Course SM 1.0 g. for 8 weeks INH 300 mg. Thiacetazone 150 mg.	141 (83 %)	3 (3 %)

3.2 การใช้ RMP รักษาผู้ป่วยซึ่งเคยรักษา
 มาแล้ว

การค้นพบ RMP นับว่าเป็นความสำเร็จอีก
 ก้าวหนึ่งของการรักษาวัณโรค โดยเฉพาะในกรณี
 ซึ่งผู้ป่วยเกิดเชื้อดื้อยาแนวหน้า เพราะเมื่อ
 เติบกับยาในกลุ่ม second line นอกจาก EMB
 แล้ว RMP มีพิษน้อยกว่าชนิดอื่น และประสิทธิ
 ภาพในการกำจัดเชื้อวัณโรคจากเสมหะก็สูง มีข้อ
 เสียอยู่ที่ราคาแพงเท่านั้น

มีรายงานหลายฉบับ^{11, 23, 33} ซึ่งแสดงให้เห็น
 เห็นว่า RMP มีประสิทธิภาพดีกว่า EMB และยา
 ในกลุ่ม second line ชนิดอื่นๆ Cyselen¹¹
 รายงานว่าผู้ป่วยวัณโรคที่รักษาด้วย EMB ร่วม
 กับยาอื่น ซึ่งเชื้อดื้อยาแล้วได้ผลเพียง 5 ใน 14
 ราย ส่วนผู้ป่วยที่รักษาด้วย RMP ร่วมกับยา
 ที่เชื้อดื้อแล้วเช่นกันกลับได้ผล 5 ใน 7 ราย และ
 ยังแสดงให้เห็นว่าเมื่อใช้ EMB รักษาร่วมกับยา
 กลุ่ม second line ชนิดอื่นซึ่งเชื้อยังไม่ดื้อได้ผล

ร้อยละ 73 แต่ถ้าใช้ EMB-RMP ได้ผลร้อยละ 83 Sunahara³³ ได้รายงานว่าการรักษาผู้ป่วยวัณโรคด้วย prothionamide-EMB นั้นน้อยกว่าการใช้ prothionamide-RMP และเมื่อใช้ RMP-EMB จะได้ผลดีกว่า RMP-prothionamide นอกจากนี้ Nitti²³ ยังรายงานสนับสนุนว่าการใช้ RMP-EMB ได้ผลดีกว่าใช้ RMP ร่วมกับยากลุ่ม second line อื่นอีก กล่าวคือพบว่า ตารางที่ 5 ผลการใช้ RMP ร่วมกับยาชนิดอื่นในการรักษาวัณโรค⁴

Regimen	No. of Patient	Success	Failure	% Success
Rifampicin alone	19	10	9	53
RMP + 1 good drug	27	22	5	80
RMP + 2 good drugs	45	39	6	86
RMP + 3 good drugs	17	17	0	100
Over all results	108	88	22	81

4.2 การรักษาแบบเว้นระยะ (Intermittent therapy)

การรับประทานยาติดต่อกันเป็นเวลา 18 เดือน เพื่อป้องกันโรคกลับเป็นซ้ำซึ่งผู้ป่วยวัณโรคปฏิบัติตามอย่างสม่ำเสมอได้ยาก ดังนั้นจึงมีการดัดแปลงวิธีให้ยาเสียใหม่ โดยเว้นระยะให้ห่างเข้าจากรับประทานทุกวันเป็นสัปดาห์ละ 1, 2 หรือ 3 วัน โดยให้ผู้ป่วยรับประทานต่อหน้าพยาบาลผู้ให้ยา จุดประสงค์เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาสม่ำเสมอและถูกต้อง มียาวัณโรคหลายชนิดซึ่งเหมาะสมจะใช้ โดยวิธีนี้คือ SM-INH-EMB pyrazinamide และ RMP^{6,7,8}

RMP-EMB ได้ผลดีถึงร้อยละ 91 แต่ RMP-PAS ได้ผลเพียงร้อยละ 67 เท่านั้น

การใช้ RMP รักษาผู้ป่วยที่เกิดต่อยาอื่นแล้วนั้น เพื่อให้ได้ผลดีที่สุดควรใช้ควบกับยากลุ่ม second line อื่นๆ อีก 2 หรือ 3 ชนิด เท่าที่ผู้ป่วยจะทนยาได้ และถ้าเชื้อวัณโรคยังไวต่อ EMB ก็ควรใช้ EMB ร่วมด้วยเสมอ การใช้ RMP อย่างเดียวได้ผลน้อย ดังจะเห็นได้จากรายงานของ Davidson และคณะ⁴ (ตารางที่ 5)

การใช้ RMP รักษาแบบเว้นระยะมีผู้สนใจศึกษาทั้งในผู้ป่วยใหม่และการรักษาซ้ำ Derom⁵ รายงานผลการใช้ RMP-INH ในผู้ป่วยใหม่ 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วย 39 ราย ได้รับ RMP 600 มก./วัน ร่วมกับ INH 450 มก./วัน ทุกวัน กลุ่มที่ 2 32 ราย ได้รับ RMP 900 มก. ร่วมกับ INH 750 มก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ใช้นาน 6 เดือน เท่ากันทั้ง 2 กลุ่ม ปรากฏว่าอัตราที่ไม่พบเชื้อในเสมหะและภาพรังสีทรวงอกดีขึ้นภายหลังรักษาไม่ต่างกัน กล่าวคือภายหลังให้การรักษา 3 เดือน เชื้อหมดไปจากเสมหะของกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 คือร้อยละ 94 และ 94 ตามลำดับ และภายหลัง

รักษา 6 เดือน เชื้อหมดจากเสมหะร้อยละ 100 เท่ากัน

Sister Mary Aquinas³¹ รายงานผลการรักษาผู้ป่วยที่เคยได้ยามาแล้ว 276 ราย โดยแบ่งกลุ่มให้ยาต่างๆ กันดังนี้ กลุ่มที่ให้ยาทุกวันใช้ RMP 450 มก. ร่วมกับ EMB 25 มก/กก. เป็นเวลา 2 เดือน แล้วลด EMB เหลือ 15 มก/กก. กลุ่มที่ให้ยาสัปดาห์ละ 2 ครั้งใช้ RMP 900 มก. (น.น. ตัว ต่ำกว่า 90 ปอนด์) 1050 มก. (น.น. ตัว 90-109 ปอนด์) หรือ 1200 มก. (น.น. ตัว สูงกว่า 110 ปอนด์) ร่วมกับ EMB 45 มก/กก. กลุ่มที่ให้ยาสัปดาห์ละครั้งให้ RMP 1200 มก. 1500 มก. หรือ 1800 มก. ตามน.น. ตัว เช่นเดียวกันร่วมกับ EMP 90 มก/กก. ผลการรักษาพิจารณาจากการถ่ายภาพรังสีและการตรวจเสมหะไม่แตกต่างกัน แต่พิษข้างเคียงของกลุ่มที่ได้รับยาขนาดมาก สัปดาห์ละครั้งสูงถึงร้อยละ 56 แต่กลุ่มที่ได้ยาทุกวันพบเพียงร้อยละ 12 เท่านั้น ส่วนกลุ่มที่ได้ยาสัปดาห์ละ 2 ครั้ง พบร้อยละ 17

Verbist และคณะ³⁶ รายงานการใช้ RMP แบบเว้นระยะคือสัปดาห์ละครั้งในผู้ป่วย 2 กลุ่ม กลุ่มแรกเป็นผู้ป่วยใหม่ซึ่งไม่เคยรักษามาก่อน (54 ราย) ให้ RMP 30 มก/กก. ร่วมกับ INH 15 มก/กก. อีกกลุ่มเป็นผู้ป่วยซึ่งเคยได้รับการรักษามาแล้ว (38 ราย) ให้ RMP 30 มก/กก. ร่วมกับ EMB 100 มก/กก. การประเมินผลในระยะ

สั้นปรากฏว่า กลุ่มที่ได้รับ RMP-INH เสมหะปราศจากเชื้อในสัปดาห์ที่ 18 กลุ่มที่ได้รับ RMP-EMB มีประมาณร้อยละ 5 ที่ตรวจเสมหะพบเชื้อในสัปดาห์ที่ 20 ของการรักษา เป็นที่น่าสังเกตว่า รายงานนี้พบพิษข้างเคียงของ RMP น้อยมาก

นัตตา ศรียาภัยและคณะ³² ได้ศึกษาผลการใช้ RMP ในผู้ป่วยนอกซึ่งเคยรักษาด้วยยาแนวหน้าแล้วและเสมหะยังมีเชื้อวัณโรคอยู่ 75 ราย พวกหนึ่ง (35 ราย) ได้รับ RMP-EMB ทุกวันเป็นเวลา 6 สัปดาห์หรือจนกระทั่งตรวจเสมหะไม่พบเชื้อ แล้วรักษาต่อโดยให้ยากูเดิมวันละเป็นสัปดาห์ละ 3 ครั้ง อีกพวก (40 ราย) ให้ RMP-EMB สัปดาห์ละ 3 ครั้งตั้งแต่เวลาเริ่มรักษา ผลการรักษาในเดือนที่ 6 พบว่าผู้ป่วยพวกแรกเชื้อหมดจากเสมหะร้อยละ 93.9 ส่วนพวกหลังร้อยละ 97.3 และเมื่อครบ 1 ปี พบว่าผู้ป่วยซึ่งเชื้อหมดจากเสมหะจริง ๆ ลดเหลือประมาณร้อยละ 90 เท่าๆ กันทั้ง 2 พวก ผลการรักษาประเมินเมื่อครบ 1 ปี ปรากฏว่า ไม่แตกต่างกันคือ ประมาณร้อยละ 90 ตรวจไม่พบเชื้อในเสมหะ

แม้ว่าการใช้ RMP แบบเว้นระยะจะให้ผลดีพอกับการให้ทุกวัน แต่พิษข้างเคียงจากการให้ขนาดสูงๆ ก็มีโอกาสดังกล่าวมากกว่าการให้ขนาดน้อยทุกวัน จึงมีผู้แนะนำให้ไม่ใช้ RMP รักษาในแบบนี้¹⁴ ระบบการให้ยาที่ยอมรับกันว่าเหมาะสมสำหรับการรักษาแบบเว้นระยะในผู้

ป่วยใหม่คือ INH 15 มก/กก. ร่วมกับ SM 27 มก/กก. หรือ EMB 50 มก/กก. อาทิตย์ละ 2 ครั้ง และเพื่อป้องกันผลเสียจากเชื้อดื้อยาควรใช้ระบบนี้ภายหลังการรักษาผู้ป่วยแบบให้ยาทุกวันมาแล้วประมาณ 2-3 เดือน¹⁴

พิษข้างเคียง

ในระยะแรกเริ่มใช้ RMP พิษข้างเคียงที่มีรายงานส่วนใหญ่เป็นพิษต่อตับ คือ มีอาการดีซ่าน และซีรั่ม transaminase เพิ่มขึ้น มีรายงานว่าเกิด thrombocytopenia ร่วมกับการใช้ RMP บ้างเล็กน้อย ใน ค.ศ. 1971 Proust²⁶ ได้รวบรวมรายงานผู้ป่วยที่ได้รับ RMP จากประเทศต่าง ๆ ทั้งสิ้น 1841 ราย พบอัตราการเกิดดีซ่าน ร้อยละ 2 และตรวจพบหน้าที่ของตับผิดปกติร้อยละ 15.5. ได้ให้ข้อสรุปว่าพิษของ RMP ต่อตับพบมากพอๆ กับจาก PAS ethionamide และ prothionamide แต่น้อยกว่าจาก pyrazinamide Lesobre¹⁸ รายงานว่าอัตราการเกิดดีซ่านสูงกว่านี้ กล่าวคือจากผู้ป่วยที่รักษาด้วย RMP ทั้งสิ้น 50 ราย มีดีซ่าน 12 ราย และ 4 รายในจำนวนนี้ถึงแก่กรรม แต่ผู้ป่วยเหล่านั้นบางรายตับผิดปกติอยู่ก่อน และผู้ป่วยหลายรายคิดสุรา ได้สรุปว่าควรหลีกเลี่ยงการใช้ RMP ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ

Lees และคณะ¹⁶ รายงานการรักษาผู้ป่วยใหม่ 105 ราย ด้วย RMP 600 มก. ร่วมกับ INH

30 มก. ทุกวัน พบว่าเกิดการผิดปกติของตับสูงถึงร้อยละ 35 (ร้อยละ 22 ซีรั่ม transaminase สูงชั่วคราว และร้อยละ 13 มี bilirubin และซีรั่ม transaminase สูงขึ้น) แต่ผลจากการศึกษาในผู้ป่วยอีก 32 ราย ซึ่งรักษาด้วย RMP 600 มก. ร่วมกับ EMB 25 มก/กก. ทุกวัน พบความผิดปกติของตับเพียงร้อยละ 10 และให้สรุปว่า RMP อาจช่วยทำให้เซลล์ของตับ susceptible ต่อพิษของ INH

เมื่อเร็ว ๆ นี้ Poole และคณะ²⁵ ได้ศึกษาพิษข้างเคียงของ RMP ในผู้ป่วย 49 ราย และรายงานพิษข้างเคียงของ RMP นอกไปจากพิษต่อตับคือเกิดเป็นไข้ ลักษณะอาการแสดงคือ มีไข้ (99-105° ฟ.) และเมื่อยตัว บางรายมีคลื่นไส้และอาเจียนร่วมด้วย ส่วนมากเกิดหลังรับประทานยาประมาณ 2-4 ชม. อาการนี้ไม่เกิดขึ้นในช่วงที่กำลังได้รับยาขนาด 600 มก. ทุกวัน แต่เกิดขึ้นในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับยาขนาด 1200 มก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง อาการเป็นไข้นพบได้มากถึงร้อยละ 16 นอกจากนี้ยังพบว่ามียอกร้อยละ 6 ซึ่งเกิดเป็น thrombocytopenia และ 1 รายมี พิษข้างเคียงทั้ง 2 อย่างร่วมกัน ร้อยละ 33 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ตรวจพบว่ามีย RMP dependent antibody และพบต่อไปอีกว่ากลุ่มที่มี antibody นี้มีไข้ถึงร้อยละ 56 ส่วนกลุ่มซึ่งไม่มี antibody มีเพียงร้อยละ 5 ซึ่งเกิดเป็นไข้ ด้วยเหตุนี้จึงเชื่อว่าอาการ

ไข้เป็นปรากฏการณ์ของ immunology ซึ่งยังไม่ทราบกลไกที่แท้จริง จะสังเกตได้จากรายงานต่างๆ ที่กล่าวมาแล้ว พิษข้างเคียงของ RMP จะเพิ่มขึ้นตามขนาดของยาที่ใช้ต่อวัน ดังนั้น ในระบบที่รักษาวัณระยะห่าง ๆ ซึ่งต้องเพิ่มขนาดยาที่ใช้ต่อวันนั้น จึงพบพิษข้างเคียงของยาสูงขึ้นเรื่อย ๆ ตามระยะเวลาที่วัน และขนาดยาที่เพิ่มขึ้น

Aquinas และคณะ¹ ได้สรุปพิษข้างเคียงที่เกิดขึ้นในการใช้ RMP ไว้ดังนี้

ก. การรักษาซึ่งใช้ RMP ทุกวัน

ก. 1 อาการทางผิวหนัง ได้แก่รูสีก้อน ผื่นต่างๆ คัน อาจมีผื่นหรือไม่มีร่วมด้วยก็ได้

ก. 2 อาการทางตับ ได้แก่ดีซ่าน และซีรัม transaminase สูงขึ้น

ก. 3 Purpura ซึ่งอาจจะมีหรือไม่มี thrombocytopenia ร่วมด้วย

ข. การรักษาซึ่งใช้ RMP ขนาดสูงและวันระยะให้ห่าง

ข. 1 อาการทางผิวหนัง

ข. 2 อาการทางตับ ส่วนมากไม่มีดีซ่าน

ข. 3 อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ปวดท้อง ท้องเดิน คลื่นไส้ อาเจียน

ข. 4 อาการไข้ หรือที่เรียกว่า "flu" syndrome

ข. 5 อาการทางระบบหายใจ ได้แก่ dyspnea และ wheezing

ข. 6 อาการทางระบบโลหิต ได้แก่ purpura

การศึกษาในระยะหลัง¹⁹ พบว่า RMP มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันของร่างกายด้วย (Immunosuppression) แต่ปฏิกิริยาซึ่งเกิดขึ้นเมื่อใช้ RMP ขนาด 450-600 มก. ทุกวันนั้นไม่มีผลสำคัญต่อการรักษาวัณโรค

เอกสารอ้างอิง

1. Aquinas M, Allan WG, Horsfall PA, et al: Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. Br Med J 1:765-71, 72
2. Boman G: Rifampin-isoniazid compared with PAS-Isoniazid-Streptomycin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. A controlled cooperative trial. Chest 61:533-8, 72
3. Clark RJ: Antiviral action of rifampin. N Engl J Med 284:675, 71
4. Davidson PT, Goble M, Lester W: The anti-tuberculosis efficacy of rifampin in 136 patients. Chest 61:574-8, 72
5. G. Derom: Comparison between rifampin-INH administered daily and twice weekly: First results of a comparative study conducted in four services in Paris Region. Rev. Tuberc. 33:751, 69
6. Dickinson JM, Ellard GA, Mitchison DA: Suitability of isoniazid and ethambutol for intermittent administration in the treatment of tuberculosis. Tubercle 49:351-66, 68
7. Dickinson JM, Mitchison DA: Short-term intermittent chemotherapy of experimental tuberculosis in the guinea pig. Tubercle 47:381-93, 66
8. Dickinson JM, Mitchison DA: Suitability of rifampicin for intermittent administration in the treatment of tuberculosis. Tubercle 51:82-94, 70

9. East African British Medical Research Council : Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1:1332-8, 73
10. Favez G, Chiolero R, Willa C : Rifampin-isoniazid compared with streptomycin-isoniazid in the original treatment of infectious pulmonary tuberculosis. Results of a controlled study. *Chest* 61 : 583-6, 72
11. Gyselen A, Verbist L, Cosemans J, et al : Rifampin and ethambutol in the retreatment of advanced pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 98 : 933-43, 68
12. Hobby GL : Summation of experimental studies on action of rifampin. *Chest* 61 : 550-4, 72
13. Jenne JW, Beggs WH : Correlation of in vitro and in vivo kinetics with clinical "Use of isoniazid, ethambutol and rifampin". *Am Rev Respir Dis* 107 : 1013-21, 73
14. Johnston RF, Wildrick KH : The impact of chemotherapy on the care of patients with tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 109 : 636-64, 74
15. Konno K, Oizumi K, Arijii F, et al : Mode of action of rifampin on mycobacteria. I. Electron microscopic study of the effect of rifampin on mycobacterium tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 107 : 1002-5, 73
16. Lees AW, Allan GW, Smith J, et al : Toxicity from rifampicin plus isoniazid and ethambutol therapy. *Tubercle* 52 : 182, 71
17. Lepetit : "Handbook on rifampicin". London, Lepetit, 1968
18. Lesobre R, Ruffino J, Teyssier L, et al : Les ictères au cours du traitement par la rifampicine. *Rev Tuberc (Pneumonol)* 33 : 393-403, 69
19. Litwin A, Brooks SM : A pilot study concerning the early immunosuppressive effects of rifampin in man. *Chest* 65 : 548-51, 74
20. Maggi N, Pallanza R, Sensi P : New derivatives of rifamycin SV. *Antimicrobial agents and Chemotherapy* 1965, p. 765
21. McClatchy JK, Waggoner RF, Lester W : In vitro susceptibility of mycobacteria to rifampin. *Am Rev Resp Dis* 100 : 234-6, 69
22. Newman R, Doster BE, Murray FJ, et al : Rifampin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. A US public health service tuberculosis therapy trial. *Am Rev Respir Dis* 109 : 216-32, 74
23. Nitti V : Antituberculosis activity of rifampin. *Chest* 61 : 589-98, 72
24. Nitti V, Catena E, Veneri D, et al : Rifampin in association with isoniazid, streptomycin, and ethambutol, respectively in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 103 : 329-37, 71
25. Poole G, Stradling P, Worledge S : Potentially serious side effects of high-dose twice-weekly rifampicin. *Br Med J* 3 : 343-7, 71
26. Proust AJ : The Australian rifampicin trial. *Med J Aust* 2 : 85-94, 71
27. Raleigh JW : Rifampin in treatment of advanced pulmonary tuberculosis. Report of a VA Cooperative pilot study. *Am Rev Respir Dis* 105 : 397-409, 72
28. Rautlin de la Roy Y de, Patte F, Morichau-Beauchant G : Serum levels of rifampin with reduced dosage. *Rev Tuberc (Pneumonol)* 35 : 342-50, 71
29. Roudon RG : The place of rifampin. *Chest* 61 : 524-5, 72
30. Sensi P : A family of new antibiotics : the rifamycins. *Res Prog Org Biol Med Chem* 1 : 337, 64
31. Sister Mary Aquinas : Advance reaction to daily and intermittent rifampicin and their management. A symposium on rifampicin and current policies in antituberculosis chemotherapy. The Ciba Foundation. February 18, 1972, p. 75
32. Sriyabhaya N, Jittinadana A, Kecharanantana P : Ambulatory intermittent rifampicin and ethambutol in the retreatment of pulmonary tuberculosis. The Third Asia-Pacific Congress on Diseases of the Chest, Bangkok, Thailand. November 1973
33. Sunahara S, Nakagawa H : Metabolic study and controlled clinical trials of rifampin. *Chest* 61 : 526-32, 72
34. Vall-Spinosa A, Lester W, Moulding T, et al : Rifampin in the retreatment of drug-resistant mycobacterium. *Tuberculosis infections. N Engl J Med* 283 : 616-21, 70
35. Verbist L, Gyselen A : Antituberculous activity of rifampin in vitro and in vivo and the concentrations attained in human blood. *Am Rev Respir Dis* 98 : 923-32, 68
36. Verbist L, Mbete S, van Landuyt H, et al : Intermittent therapy with rifampin once a week in advanced pulmonary tuberculosis. *Chest* 61 : 555-63, 72