

## การใช้ยาพริโตนามิดสำหรับรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน

สรรัตน์ ทำแก้ว<sup>1</sup>, ภัคจิรา วชิรวัฒนา<sup>2</sup>

<sup>1</sup>หน่วยบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล  
<sup>2</sup>งานบริหารเภสัชภัณฑ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

### บทคัดย่อ

การรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานในอดีตจำเป็นต้องใช้ยาฉีดในกลุ่ม aminoglycosides (ได้แก่ยา amikacin และ streptomycin) แต่เนื่องจากผู้ป่วยอาจเกิดปัญหาจากผลข้างเคียงของยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งการสูญเสียการได้ยิน ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถทนต่อการใช้ยาฉีดได้ และไม่สะดวกในการบริหารยา จึงส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยลดลงและลดความสำเร็จในการรักษาวัณโรคดื้อยา ในช่วงเวลา 3-5 ปีที่ผ่านมาจึงมีการพัฒนายาต้านวัณโรคชนิดใหม่ในยาแบบยามีดทั้งหมดเพื่อให้ง่ายต่อการบริหารยา ได้แก่ยา bedaquiline ซึ่งเป็นยาพัฒนาในรุ่นแรก และถูกใช้กันแพร่หลายมากขึ้นในปัจจุบัน หลังจากนั้นมีการพัฒนายาใหม่รุ่นที่ 2 ได้แก่ delamanid และ pretomanid ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม nitroimidazooxazine antimycobacterial drug ใช้เป็นตัวยาร่วมในการรักษาวัณโรคดื้อยา จากการศึกษาของ NIX-TB trial การใช้ยา pretomanid เป็นตัวร่วมในการรักษาวัณโรคดื้อยาร่วมกับยา bedaquiline และ linezolid พบความสำเร็จในการรักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานสูงถึงร้อยละ 90 องค์การอนามัยโลกจึงได้ประกาศให้สูตรยาดังกล่าวเป็นสูตรยาที่ใช้รักษาวัณโรคดื้อยาหลายขนานแบบระยะสั้นที่ทุกตัวเป็นยารับประทานหรือ BPaL regimen สูตรใหม่ล่าสุด ทั้งนี้ตัวยา pretomanid เป็นตัวยาใหม่ที่เพิ่งขึ้นทะเบียนในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2565 บทความนี้จึงทบทวนข้อมูลยาในด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย รวมถึงข้อควรระมัดระวังในการใช้ยา เพื่อให้ผู้อ่านสามารถนำไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานในโรงพยาบาลได้อย่างเหมาะสม

**คำสำคัญ:** พริโตนามิด วัณโรคดื้อยาหลายขนาน วัณโรคดื้อยา

รับต้นฉบับ: 20 ม.ค. 2566, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 16 ก.พ. 2566, วัลลภตีพิมพ์: 22 ก.พ. 2566

ผู้ประสานงานบทความ: สรรัตน์ ทำแก้ว หน่วยบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ตึกเฉลิมพระเกียรติ ชั้นใต้ดิน เลขที่ 2 ถนนวังหลัง เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 E-mail: sorarat.pharm@gmail.com

## Use of Pretomanid for the Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis

Sorarat Tamkaew<sup>1</sup>, Pakjira Wachirawattana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ambulatory Care Unit, Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

<sup>2</sup>Procurement and Inventory Division, Pharmacy Department,  
Siriraj Hospital, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

### Abstract

Treatment for multidrug-resistant tuberculosis in the past required injectable aminoglycosides (including amikacin and streptomycin). However, patients may suffer from side effects of the drugs, particularly hearing loss, while some patients could not tolerate injectable drugs which are inconvenient to administer. As a result, the patient's adherence to medications decreased, leading to the reduction of success in treating drug-resistant tuberculosis. In the past 3-5 years, a new anti-tuberculosis drug has been developed in the form of oral tablets to ease administration. Bedaquiline is the first generation drug in this group and is being used more widely nowadays. Subsequently, new second-generation drugs, delamanid and pretomanid, were developed. They belong to nitroimidazooxazine antimycobacterial drug group, and are used in a combination therapy for drug-resistant tuberculosis. In the NIX-TB trial, the use of pretomanid as an adjunct to the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in combination with bedaquiline and linezolid showed a 90% success rate in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. World Health Organization has therefore declared the regimen to be the newest shorter all-oral regimen, or BPaL regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Pretomanid is a new drug that was recently registered in Thailand in 2022. This article reviewed its information on efficacy, safety, and precautions so that readers can apply them appropriately to patients with multidrug-resistant tuberculosis in hospitals.

**Keywords:** pretomanid, multidrug-resistant tuberculosis, drug-resistant tuberculosis

**บทนำ**

ในปัจจุบัน โรควัณโรคดื้อยาหลายขนาน (multi drug-resistant tuberculosis: MDR-TB) กำลังเป็นปัญหาที่สำคัญทางด้านสาธารณสุขในระดับโลกและระดับประเทศ องค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) มีเป้าหมายยุติการเกิดวัณโรคให้หมดไป (1) เวลาในการรักษาวัณโรคที่นานและผลข้างเคียงของยาที่พบบ่อย ส่งผลให้อัตราการรักษาสำเร็จลดลง จากรายงานขององค์การอนามัยโลกปีพ.ศ. 2562 (2) ประเทศไทยถูกจัดอยู่ในกลุ่มประเทศที่มีปัญหาวัณโรคที่ไวต่อยาสูงและวัณโรคที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวีสูง แต่ยังไม่ถูกจัดอยู่ในกลุ่มประเทศที่มีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานสูง ทั้งนี้ WHO คาดการณ์สำหรับประเทศไทยว่า จะมีผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานหรือดื้อต่อยา rifampicin (multidrug- and mono-rifampicin-resistant tuberculosis: MDR/RR-TB) ซึ่งเป็นยารักษาหลัก ประมาณ 4,000 คน หรือคิดเป็น 5.7 คนต่อแสนประชากร จากจำนวนผู้ป่วยที่คาดการณ์ประกอบไปด้วยผู้ป่วยรายใหม่ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนเฉลี่ยร้อยละ 2.3 และผู้ป่วยวัณโรคที่อยู่ระหว่างการรักษาเฉลี่ยร้อยละ 24 ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่เจ้าหน้าที่สาธารณสุขของประเทศไทยติดตามอย่างใกล้ชิด เนื่องจากอัตราการรักษาสำเร็จใน

ผู้ป่วย MDR/RR-TB จากการรายงานของ WHO มีเพียงร้อยละ 59 (1) ซึ่งถือว่าต่ำ

**แนวทางการรักษาวัณโรคดื้อยาในประเทศไทย**

แนวทางการรักษาวัณโรคดื้อยาในประเทศไทย (2) แบ่งการรักษาออกเป็นสองระยะ คือ ระยะการรักษาเข้มข้น (intensive phase) และระยะต่อเนื่อง (continuation phase) โดยเลือกใช้ยาตามกลุ่มยาที่ WHO แนะนำ ซึ่งแบ่งยาออกเป็น 3 กลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยสูตรยาที่ใช้รักษาประกอบไปด้วยอย่างน้อย 4 ตัวสำหรับการรักษาระยะเข้มข้น และด้วยอย่างน้อย 3 ตัวสำหรับระยะต่อเนื่อง โดยเลือกยาตามลำดับจากกลุ่ม ก ไปยังกลุ่ม ค หากมีตัวยาใดที่ไม่สามารถเข้ากับผู้ป่วยได้ เช่น ในกรณีที่ผู้ป่วยแพ้ยา เป็นต้น ให้เลือกใช้ในลำดับถัดไป

การรักษาวัณโรคดื้อยาในอดีต มีความจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่ม aminoglycosides (ได้แก่ ยา amikacin, streptomycin) ซึ่งเป็นยาฉีด เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา แต่พบภาวะแทรกซ้อนจากยามากขึ้นโดยเฉพาะการสูญเสียการได้ยิน และผู้ป่วยบางรายไม่สามารถทนต่อการใช้ยาฉีดได้ อีกทั้งไม่สะดวกในการบริหารยา ปัจจุบันจึงมีการพัฒนายาต้านวัณโรคชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพเพิ่มมากขึ้น และเป็นยาในรูปแบบเม็ดที่สะดวกต่อการบริหารยา ได้แก่

**ตารางที่ 1.** กลุ่มยาที่ใช้รักษาวัณโรคดื้อยา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 2-4)

กลุ่มยา	ชื่อยา	ตัวย่อ
กลุ่ม ก: ใช้เป็นยาร่วมทั้ง 3 ตัว (เว้นแต่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ได้)	levofloxacin หรือ moxifloxacin	Lfx หรือ Mfx
	bedaquiline	Bdq
	linezolid	Lzd
กลุ่ม ข: ใช้เป็นยาร่วมทั้ง 2 ตัว (เว้นแต่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ได้)	clofazimine	Cfz
	cycloserine หรือ terizidone	Cs หรือ Trd
กลุ่ม ค: ใช้เป็นยาร่วม หากผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม ก และกลุ่ม ข ได้	ethambutol	E
	delamanid	Dlm
	pyrazinamide	Z
	imipenem-cilastatin หรือ	lpm-Cln หรือ
	meropenem	Mpm
	amikacin (หรือ streptomycin)	Am (หรือ S)
	ethionamide หรือ	Eto หรือ
	prothionamide	Pto
	p-aminosalicylic acid	PAS
	pretomanid	Pa

**ตารางที่ 2.** สูตรยาที่ใช้รักษาวัณโรคดื้อยาตามคำแนะนำของ WHO พ.ศ. 2563 (4)

สูตรยา	รายละเอียดสูตรยา
สูตรยาระยะสั้นที่ประกอบด้วยยาต้านวัณโรคชนิดอื่น ๆ ร่วมกับยาต้านวัณโรคดื้อยาเป็นยาชนิดรับประทานทั้งหมดที่มี bedaquiline ร่วมด้วยสำหรับรักษา- MDR/RR-TB (สูตรที่ใช้ปัจจุบัน)	4-6 เดือน Bdq <sub>(6เดือน)</sub> -Lfx(Mfx)-Pto(Eto)-Cfz-Z-E-H <sub>high-dose</sub> / 5 Lfx(Mfx)-Cfz-Z-E
สูตรยาระยะสั้นที่ประกอบด้วยยาต้านวัณโรคชนิดอื่น ๆ ร่วมกับยาต้านวัณโรคดื้อยาเป็นยาชนิดรับประทานทั้งหมดที่มี bedaquiline ร่วมด้วยสำหรับรักษา- MDR/RR-TB ที่มีการดื้อต่อ quinolone ด้วย (สูตรยาใหม่); BPaL regimen	6-9 เดือน Bdq <sub>(6เดือน)</sub> -Pa-Lzd
สูตรยาระยะยาวที่ประกอบด้วยยาต้านวัณโรคชนิดอื่น ๆ ร่วมกับยาต้านวัณโรคดื้อยาเป็นยาชนิดรับประทานทั้งหมดสำหรับรักษา MDR/RR-TB	18 เดือน Bdq <sub>(6 เดือน)</sub> -(Lfx/Mfx)-Lzd- (Cfz/Cs)

bedaquiline, delamanid และ pretomanid ตามลำดับ การให้ยาเหล่านี้ร่วมกับยาด้านวัณโรคชนิดอื่น ๆ ทำให้มีสูตรยาต้านวัณโรคดื้อยาเป็นยาชนิดรับประทานทั้งหมด ในปี พ.ศ. 2562 WHO ได้ออกคำแนะนำเกี่ยวกับสูตรยาในการรักษาวัณโรคที่ดื้อยา rifampicin ซึ่งหมายรวมถึง RR-TB และ MDR-TB ทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ โดยแบ่งเป็น 2 สูตรยาสำหรับการรักษาระยะเข้มข้น และการรักษาระยะต่อเนื่อง (4) รวมไปถึงการใช้สูตรยาด้านวัณโรคดื้อยาที่เป็นยาชนิดรับประทานทั้งหมดด้วย ในวันที่ 12 มีนาคม พ.ศ.2563 กองวัณโรค กรมควบคุมโรค (2) ได้ประกาศให้ใช้สูตรยาการรักษาระยะสั้นชนิดรับประทานทั้งหมดที่มี bedaquiline-ร่วมด้วย คือ 4-6 Bdq<sub>(6เดือน)</sub>-Lfx(Mfx)-Pto(Eto)-Cfz-Z-E-H<sub>high-dose</sub>/ 5 Lfx(Mfx)-Cfz-Z-E เป็นสูตรในการรักษาผู้ป่วย MDR/RR-TB ของประเทศไทย โดยมีรายละเอียดของการใช้ยาดังนี้

**การรักษาในระยะเข้มข้น:** สูตรยาที่ใช้ในระยะเข้มข้นประกอบด้วยยาทั้งหมด 7 ตัว ได้แก่ Bdq, Lfx(Mfx), Pto(Eto), Cfz, E, Z, H (high dose) โดยจะใช้ยา bedaquiline เป็นระยะเวลา 6 เดือน ร่วมกับยา Lfx(Mfx), Pto(Eto), Cfz, E, Z, H (high dose) เป็นระยะเวลา 4-6 เดือน โดยจะประเมินผลการรักษาจากผลตรวจเสมหะเชื้อวัณโรคเป็นลบเมื่อสิ้นสุดการรักษาในเดือนที่ 4 กรณีที่ยังไม่มีผลตรวจเสมหะ สามารถขยายระยะเวลาการรักษาได้แต่ไม่เกินระยะเวลา 6 เดือน (2)

**การรักษาในระยะต่อเนื่อง:** สูตรยาที่ใช้ในระยะต่อเนื่องประกอบด้วยยาทั้งหมด 4 ตัว ได้แก่ Lfx(Mfx), Cfz, Z, E โดยให้ยาเป็นระยะเวลา 5 เดือน คำแนะนำของ WHO ดังกล่าวได้อ้างอิงถึงการศึกษา Nix-TB study (3) ที่พบว่าสูตรยาใหม่ (novel treatment regimen-BPaL) ซึ่งประกอบด้วยตัวยา bedaquiline, pretomanid และ linezolid

มีผลการรักษาสำเร็จสูงเมื่อใช้ในผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก (extensive drug resistant TB: XDR-TB) ที่ไม่สามารถใช้ยาในสูตรการรักษามาตรฐานได้ในแอฟริกาใต้ โดยใช้เวลาในการรักษา 6-9 เดือน WHO จึงได้ออกคำแนะนำเพิ่มเติมให้ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่ไม่สามารถใช้ยาในสูตรการรักษามาตรฐานหรือดื้อต่อยากลุ่ม quinolone สามารถใช้ยา Bdq แทนได้ โดยยากลุ่ม quinolone ได้แก่ levofloxacin, moxifloxacin มักเป็นรูปแบบยาฉีด ซึ่งในสูตรการรักษาระยะเข้มข้น เดิมจะให้ยา quinolone ร่วมด้วยอย่างน้อย 4-6 เดือน จึงเปลี่ยนให้ใช้ตัวยานี้รับประทานที่มี bedaquiline, pretomanid และ linezolid ร่วมด้วยแทน (4) ทำให้มีการปรับสูตรยาใหม่เป็นสูตรยาชนิดรับประทานทั้งหมด คือ 6-9 เดือน Bdq-Pa-Lzd และในประเทศไทยมีสูตรยาที่ใช้ในการรักษาวัณโรคดื้อยาตามที่ WHO แนะนำ ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งในสูตรยาระยะสั้น หรือ การรักษาในระยะเข้มข้นจะเปลี่ยนเป็นชนิดรับประทานทั้งหมดโดยมีตัวยา pretomanid ประกอบในสูตรยา

ยา pretomanid เป็นยารักษาวัณโรคชนิดใหม่ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทยปี พ.ศ. 2565 ผู้เขียนจึงทบทวนข้อมูลยานี้ในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา รวมถึงข้อควรระวัง อันตรกิริยาระหว่างยา เพื่อเป็นแนวทางในการใช้ยาให้กับบุคลากรทางการแพทย์สำหรับการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาได้อย่างเหมาะสม

**ยา pretomanid**

ยา pretomanid ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยปี พ.ศ.2565 (5) และได้รับจำหน่ายในประเทศไทยในชื่อการค้า pretomanid 200<sup>®</sup> ยานี้เป็นยาใหม่ในกลุ่ม nitroimidazooxazine antimycobacterial drug ซึ่งยาอื่นในกลุ่มนี้ ได้แก่ delamanid เป็นต้น pretomanid มีสูตร

โครงสร้าง  $C_{14}H_{12}F_3N_3O_5$  เป็น derivatives ของ azomycin และ metronidazole

### กลไกการออกฤทธิ์

ยา pretomanid ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสังเคราะห์ mycolic acid ซึ่งเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ของเชื้อไวรัส *Mycobacterium tuberculosis* ทำให้เชื้อไม่สามารถสร้างผนังเซลล์ได้ในสภาวะใช้ออกซิเจน (aerobic condition) หรือชั้นแบ่งตัว นอกจากนี้หากเชื้ออยู่ในสภาวะไร้ออกซิเจน (anaerobic condition) หรือชั้นไม่แบ่งตัว ตัวยา pretomanid จะทำงานร่วมกับเอนไซม์ nitroreductase (ddn) และ glucose-6-phosphate dehydrogenase (fgd) ภายในตัวเชื้อ ผลิต reactive nitrogen species ขึ้นมาทำลายตัวเชื้อและฆ่าเชื้อในที่สุด ดังนั้น ยาจึงมีคุณสมบัติเป็นยาฆ่าเชื้อ (bactericidal) เนื่องจากฆ่าเชื้อได้ทั้งในสภาวะที่แบ่งตัวและไม่แบ่งตัว การศึกษาในชั้นหลอดทดลองพบว่า ยา pretomanid มีค่าความเข้มข้นของระดับยาต่ำสุด (minimum inhibitory concentrations: MIC) ต่อการยับยั้งเชื้อ *M. tuberculosis* ทั้งชนิดที่ไวต่อยา หรือต่อยา ได้แก่ mono-resistant, MDR และ XDR อยู่ในช่วง 0.005-0.48 mcg/mL (6-8)

### ข้อมูลของการต่อยา

การต่อยา pretomanid ไม่ได้สัมพันธ์กับโครงสร้างทางเคมีของยา แต่เชื้อสามารถกลายพันธุ์ได้จากยีนที่ต่อยาไปเกี่ยวข้อง ได้แก่ ddn, fgd, และโปรตีนที่สร้าง cofactor ร่วมในการทำงาน ได้แก่  $F_{420}$  (fbiA, fbiB, and fbiC) ซึ่งสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ของยาในชั้นไม่แบ่งตัว การศึกษาในหนูทดลองพบการต่อยาจากการกลายพันธุ์จาก 5 ยีนที่กล่าวมาข้างต้น ได้ถึงร้อยละ 90 (ddn ร้อยละ 12, fgd ร้อยละ 4, fbiA ร้อยละ 15, fbiB ร้อยละ 4, และ fbiC ร้อยละ 55) นอกจากนี้ยังพบการกลายพันธุ์ของยีน *rpIC* ที่เป็นยีนที่สร้าง ribosomal protein L3 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยาฆ่าเชื้อวัณโรคหลายชนิด เช่น linezolid การศึกษาในหนูทดลองพบว่า การกลายพันธุ์ที่ยีน *rpIC* ส่งผลให้ความไวต่อยาทั้ง linezolid และ pretomanid ลดลง สูงถึงร้อยละ 86 ดังนั้นในการใช้ยากับผู้ป่วยจึงควรติดตามการให้ยาในสูตร BPaL regimen อย่างใกล้ชิด (8)

ยา pretomanid อยู่ในรูปแบบยาเม็ด มีขนาด 200 มิลลิกรัม ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยในข้อบ่งใช้ในการรักษา ร่วมกับยา bedaquiline และยา linezolid สำหรับการรักษาผู้ป่วยที่เป็นผู้ป่วย XDR-TB หรือ ไม่ตอบสนอง

ต่อการรักษา หรือผู้ป่วย MDR-TB เนื่องจากการอนุมัติข้อบ่งใช้อยู่บนพื้นฐานความปลอดภัยทางคลินิกและประสิทธิภาพที่ค่อนข้างจำกัด จึงส่งผลให้ยานี้มีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มเท่านั้น (5) การใช้ยาดังกล่าวต้องหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังนี้ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *M. tuberculosis* บริเวณอวัยวะอื่นนอกเหนือจากปอด ผู้ป่วยที่มีเชื้อวัณโรคแฝงในร่างกายแต่ยังไม่แสดงอาการ และผู้ป่วย MDR-TB ที่ไม่ได้ตี้อย่างสมบูรณ์ตามมาตรฐาน

### คุณสมบัติทางด้านเภสัชจลนศาสตร์

**การดูดซึมยา:** ยา pretomanid ในขนาด 50-1000 มิลลิกรัมมีการดูดซึมมากกว่าร้อยละ 50 และดูดซึมได้มากขึ้นเมื่อขนาดยาเพิ่มขึ้น ทั้งนี้พบว่า ขนาดยา pretomanid 200 มิลลิกรัม เป็นขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับการใช้กับผู้ป่วยในระยะยาวมากที่สุด (14) ยา pretomanid มีค่าระดับยาสูงสุดในเลือด (Cmax) เพิ่มขึ้นร้อยละ 76 และพื้นที่ใต้โค้งของความเข้มข้นและเวลา (area under the curve: AUC) เพิ่มขึ้นร้อยละ 88 เมื่อรับประทานยาร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง หรืออาหารที่มีพลังงานสูง โดยค่าเฉลี่ยของพลังงานที่แนะนำ คือ 150, 250, และ 500-600 แคลอรีจากโปรตีน คาร์โบไฮเดรต และไขมัน ตามลำดับ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนมีระดับยาในเลือดสูงสุด (Tmax) คือ 4-5 ชั่วโมง ดังนั้น ควรแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยา pretomanid พร้อมอาหาร (6-8)

**การกระจายยา:** จากแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้ในประชากรสุขภาพดี พบว่า ยานี้มีปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) ประมาณ 97 ลิตร ในสภาวะมีอาหาร และ 180 ลิตรในสภาวะอดอาหาร ตามลำดับ ตัวยาสามารถจับกับอัลบูมินในเลือดได้ถึงร้อยละ 84.6 ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินในเลือดผิดปกติ ควรติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิด โดยต้องมีการตรวจทางคลินิกทุกเดือนตลอดการรักษา (6-8)

**การเปลี่ยนแปลงสภาพยา:** ยา pretomanid ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพด้วยหลายวิธีร่วมกันทั้ง reductive and oxidative pathways โดยไม่มีทางใดเป็นทางหลัก แต่การศึกษาในหลอดทดลอง พบว่า ยานี้ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพได้ด้วยเอนไซม์ CYP3A4 ประมาณร้อยละ 20 ดังนั้น เมื่อให้ยา pretomanid ร่วมกับยาในกลุ่มที่สามารถเหนี่ยวนำการสร้างเอนไซม์ CYP3A4 ได้มากหรือปานกลาง เช่น rifampin, efavirenz เป็นต้น จะส่งผลรบกวนต่อระดับยาในเลือดได้ (6-8)

**การขจัดยา:** ยา pretomanid ขับออกทางไตร้อยละ 53 และทางอุจจาระร้อยละ 38 โดยตัวยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 16-17.4 ชั่วโมง การให้ยา pretomanid ในประชากรสุขภาพดีพบว่า ตัวยาทำให้ serum creatinine เพิ่มขึ้นได้จากค่าเริ่มต้นประมาณร้อยละ 15 (13) ดังนั้น จึงควรตรวจติดตาม serum creatinine ก่อนเริ่มให้ยากับผู้ป่วยเสมอ

สำหรับข้อมูลทางด้านเภสัชพลศาสตร์ของตัวยา pretomanid พบว่าความสามารถในการฆ่าเชื้อ (bactericidal activity) ใช้พารามิเตอร์ %T>MIC เป็นพารามิเตอร์หลักในการกำหนดขนาดยา เนื่องจากสัมพันธ์กับจำนวน CFU ของเชื้อ *M. tuberculosis* ในปอดมากที่สุด ( $r^2=0.87$ ) (8)

**ขนาดยาและวิธีการบริหารยา**

ขนาดยาเริ่มต้น คือ รับประทานยาทั้งเม็ด ครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับยา bedaquiline และ linezolid เป็นระยะเวลา 26 สัปดาห์ โดยให้รับประทานยาพร้อมอาหาร ส่วนยาที่ใช้ร่วมกัน คือ bedaquiline ให้รับประทานครั้งละ 400 mg วันละ 1 ครั้งนาน 2 สัปดาห์ จากนั้นรับประทานยา bedaquiline ครั้งละ 200 mg สัปดาห์ละ 3 ครั้ง (แต่ละครั้งห่างกันอย่างน้อย 48 ชั่วโมง) นาน 24 สัปดาห์ ส่วนยา linezolid แนะนำให้รับประทานครั้งละ 1200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้งนาน 26 สัปดาห์ (3, 4, 7)

**อาการไม่พึงประสงค์ของยา**

เมื่อให้ยา pretomanid เป็นยาร่วมในการรักษากับยา bedaquiline และ linezolid สามารถสรุปผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย (6) ดังนี้

ภาวะตับอักเสบ: การให้ยานี้อาจทำให้เกิดภาวะตับอักเสบ จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์ และใช้ยาอื่นที่มีผลต่อดับ นอกเหนือจากยาที่ใช้ร่วมรักษา ได้แก่ bedaquiline, linezolid เป็นต้น และแนะนำให้มีการวัดค่าเอนไซม์ตับไว้เป็นค่าเริ่มต้นเพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงในอนาคต และควรตรวจติดตามค่าเอนไซม์ตับอย่างน้อยเดือนละ 1 ครั้ง ในระหว่างการให้ยา

การกดไขกระดูก (myelosuppression): ภาวะนี้ทำให้เกิดโลหิตจาง เม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และภาวะที่เซลล์เม็ดเลือดลดลงทุกชนิด และยังอาจทำให้เกิดเส้นประสาทตาอักเสบ (peripheral and optic neuropathy) สูตรยาที่มี ยา pretomanid ร่วมด้วย เป็นสูตรยาที่ใช้รักษาเชื้อดื้อยา ดังนั้น แนะนำให้ลดขนาดยาที่อาจมีผลข้างเคียงเพื่อไม่ให้ส่งผลกระทบต่อการรักษา โดยให้ลดขนาดยา linezolid เป็นขนาด 600 mg วันละ 1 ครั้ง ไปจนถึงขนาดยาต่ำที่สุดที่สามารถให้ได้ คือ 300 mg วันละ 1 ครั้ง (6) และติดตามตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดอย่างใกล้ชิด รวมถึงเฝ้าระวังอาการของเส้นประสาทตาอักเสบ เช่น การเกิดอาการสายตารำมัว มองเห็นไม่ชัดเจน เป็นต้น

ความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ช่วง QT ยาวขึ้น (QT Prolongation): เมื่อมีการให้ยา pretomanid ร่วมกับยา bedaquiline จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะนี้ จึงแนะนำให้ตรวจติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนการรักษา และติดตามหลังการให้ยาไปแล้วในสัปดาห์ที่ 2, 12, และ 24 รวมถึงติดตามระดับโพแทสเซียม แมกนีเซียม และแคลเซียมในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ เพื่อเฝ้าระวังการเกิด QT prolongation ดังนั้น ควรระวังการให้ยาสูตรที่มี pretomanid

**ตารางที่ 3.** คุณสมบัติทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา pretomanid (6-8, 14)

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์	ข้อมูลสรุป
การดูดซึมยา	-absolute bioavailability มากกว่าร้อยละ 50 -เมื่อรับประทานพร้อมอาหารที่มีไขมันสูง จะเพิ่มค่า Cmax และ AUC ร้อยละ 76, 88 ตามลำดับ -Tmax 4-5 ชั่วโมง
การกระจายยา	-ยาสามารถจับกับอัลบูมินในเลือดย้อยละ 84.6 ปริมาตรการกระจายยา (Vd ) คือ 97 ลิตร
การเปลี่ยนแปลงยา	-ยาถูกเปลี่ยนแปลงด้วยวิธี reductive และ oxidative pathways -เปลี่ยนแปลงได้ด้วยเอนไซม์ CYP3A4 ประมาณร้อยละ 20
การขจัดยา	-ขับออกทางไตร้อยละ 53 และทางอุจจาระร้อยละ 38 -ค่าครึ่งชีวิต คือ 16-17.4 ชั่วโมง

ในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด torsade de Pointes, ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ผู้ป่วยที่มีอาการหัวใจเต้นช้าเกินไป ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ควบคุมไม่ได้ (uncompensated heart failure) หรือมีระดับโพแทสเซียม แมกนีเซียม แคลเซียมในเลือดต่ำกว่าปกติ หากพบว่าผู้ป่วยมีอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะร่วมกับมีค่า QT interval โดยวัดเฉลี่ยแล้วมากกว่า 500 ms ให้พิจารณาหยุดการใช้ยาาร่วมกัน (6)

**ปฏิกิริยาระหว่างยา**

การให้ยา pretomanid ร่วมกับตัวยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนาเอนไซม์ CYP3A4 โดยเฉพาะยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนาได้แรง เช่น rifampin, efavirenz เป็นต้น มีผลทำให้ระดับยา pretomanid ในเลือดลดลงมากกว่าร้อยละ 50 จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการให้ยาร่วมกัน แต่ต่างจากการให้ยาร่วมกับ lopinavir/ritonavir ซึ่งมีคุณสมบัติเหนี่ยวนาเอนไซม์ CYP3A4 ได้น้อยกว่า ทำให้ระดับยา pretomanid ในเลือดลดลงน้อยกว่าร้อยละ 20 จึงสามารถให้ร่วมกันได้ (8) การให้ยา pretomanid ร่วมกับตัวยาที่เป็นสารตั้งต้น (substrate) ของเอนไซม์ CYP3A4 ไม่พบการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา แต่มีการรายงานในการศึกษาในหลอดทดลองว่า ยา pretomanid สามารถยับยั้ง OAT3 drug transporter เป็นผลทำให้ยาที่ถูกเมตาบอริซึมผ่านกลไกดังกล่าวมีระดับยาในเลือดเพิ่มสูงมากขึ้น และอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่อันตราย ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการให้ยา pretomanid ร่วมกับตัวยาที่เป็นสารตั้งต้น ของ OAT3 transporter เช่น methotrexate, H2-receptor antagonists, ยาขับปัสสาวะ, NSAIDs, statins, ยาขับกรดยูริก เป็นต้น (8)

**การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ**

การใช้ยา pretomanid ในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตรนั้นควรหลีกเลี่ยง เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่เพียงพอ แต่การศึกษาในหนูทดลอง พบว่า ยามีผลกระทบต่อระบบสืบพันธุ์ และต้องเฝ้าระวังผลข้างเคียงนี้ในมนุษย์ นอกจากนี้การทดสอบในหนูทดลอง พบว่า ตัวยาสามารถขับผ่านทางน้ำนมได้ โดยมีระดับยาในน้ำนมสูงเป็น 1.6 เท่าของระดับยาที่ตรวจพบในเลือด (6, 8)

การใช้ยาในเด็กอายุน้อยกว่า 14 ปีและผู้สูงอายุ รวมถึงผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับและไต ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่เพียงพอ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา pretomanid ในประชากรกลุ่มนี้ (6, 8)

**การเก็บรักษา**

ผู้ผลิตแนะนำให้เก็บรักษา ยา pretomanid ในบรรจุภัณฑ์เดิม และควรเก็บที่อุณหภูมิห้องโดยให้มีอุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส (6, 12)

**การศึกษาทางคลินิกของยา pretomanid**

การศึกษาของ Conradie และคณะ (3) หรือ NIX-TB trial ในแอฟริกาใต้ทำในตัวอย่างผู้ป่วย XDR-TB หรือ MDR-TB ที่มีผลตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการทางโมเลกุลภายใน 3 เดือน หรือผู้ป่วย XDR-TB หรือ MDR-TB ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยยาหลักอย่างน้อย 6 เดือน หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้ารับการรักษาที่เป็น second-line drug ได้ เนื่องจากผลข้างเคียงของยา ตัวอย่างได้รับยารักษาวัณโรคในรูปแบบรับประทานร่วมกันทั้ง 3 ชนิด ได้แก่ bedaquiline, linezolid และ pretomanid นาน 26 สัปดาห์ จากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 109 ราย พบว่า ผู้ป่วย 98 ราย (ร้อยละ 90) ประสบผลสำเร็จในการรักษาโดยไม่เกิดผลลัพธ์ที่ไม่ต้องการได้แก่ การรักษาล้มเหลว (ประเมินจากการตรวจหาเชื้อหรือประเมินจากอาการทางคลินิก) หรือการกลับเป็นซ้ำภายใน 26 สัปดาห์ของการรักษา ผู้ป่วย 11 ราย (ร้อยละ 10) เกิดความล้มเหลวในการรักษาโดยเสียชีวิตระหว่างทำการรักษา 7 ราย โรคกลับมาเป็นซ้ำ 2 ราย ผู้ป่วยถอนตัวจากการวิจัยระหว่างการรักษา 1 ราย และไม่สามารถติดตามการรักษาได้ 1 ราย จากผลการศึกษาดังกล่าวสรุปได้ว่าการให้ยาร่วมกันระหว่าง bedaquiline, linezolid และยา pretomanid ในผู้ป่วย MDR-TB ให้ผลการรักษาที่ดีหลังจากใช้ยาไปแล้ว 6 เดือน

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาล่าสุดหรือ ZeNix trial (11) ในผู้ป่วย XDR-TB หรือ MDR-TB 181 ราย โดยมีผู้ป่วย XDR-TB หรือ pre-XDR-TB (วัณโรคที่ดื้อต่อยา rifampin และ ดื้อ ต อ ย า fluoroquinolone หรือ aminoglycoside) หรือ RR-TB ที่ไม่สามารถใช้ยารักษาที่เป็น second-line drug ได้ เนื่องจากโรคไม่ตอบสนองต่อยาหรือจำเป็นต้องหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงของยา ตัวอย่างร้อยละ 88 เป็นผู้ป่วย XDR-TB หรือ pre-XDR-TB ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับยา bedaquiline-pretomanid-linezolid โดยได้รับยา linezolid ที่ขนาดยา 1200 mg เป็นเวลา 26 สัปดาห์ หรือ 9 สัปดาห์ หรือขนาด 600 mg เป็นเวลา 26 สัปดาห์ หรือ 9 สัปดาห์ พบว่า ให้ผลการรักษาที่ดีคิดเป็นร้อยละ 93, 89, 91 และ 84 ตามลำดับ โดยเกิด

อาการปลายประสาทอักเสบ (peripheral neuropathy) ร้อยละ 38, 24, 24 และ 13 ตามลำดับ เกิดการกดไขกระดูก ร้อยละ 22, 15, 2 และ 7 ตามลำดับ การใช้ยา linezolid ได้ถูกปรับเปลี่ยน (เช่น หยุดพักการใช้ยา ปรับลดขนาดยา หรือหยุดการใช้ยาตลอดการรักษา) คิดเป็นร้อยละ 51, 30, 13 และ 13 ตามลำดับ ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยา linezolid ขนาด 1200 mg เป็นเวลา 26 สัปดาห์ เกิดภาวะประสาทตาผิดปกติ (optic neuropathy) จำนวน 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 9) โดยทุกรายหายเป็นปกติ นอกจากนี้ ผู้ป่วย 6 รายจากทั้งหมด 7 รายที่มีผลทางจุลชีววิทยาที่ไม่ดีเมื่อผ่านไป 78 สัปดาห์ของการติดตามรักษา เป็นตัวอย่างในกลุ่มที่ได้รับ linezolid เป็นเวลา 9 สัปดาห์ จากผลการศึกษาดังกล่าวสรุปได้ว่า ผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 84 – 93 ซึ่งอยู่จนครบการรักษาด้วยยา bedaquiline-pretomanid-linezolid ทั้ง 4 กลุ่มนั้น ให้ผลการรักษาที่ดี โดยอัตราส่วนผลได้ต่อความเสี่ยงที่ดีที่สุดพบในกลุ่มที่ได้รับ bedaquiline-pretomanid-linezolid โดยมีขนาดยา linezolid คือ 600 mg เป็นเวลา 26 สัปดาห์ ซึ่งกลุ่มนี้มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงน้อยกว่ากลุ่มอื่น และมีการปรับขนาดของยา linezolid น้อยกว่ากลุ่มอื่นด้วย

ในด้านความปลอดภัยของการใช้ยา pretomanid จากการศึกษาของ Tweed และคณะ (9) ที่ให้ยา pretomanid ขนาด 200 มิลลิกรัมร่วมกับยา moxifloxacin และ pyrazinamide นาน 6 เดือนในผู้ป่วย RR-TB จำนวน 13 ราย พบว่า ผู้ป่วยมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงผิดปกติ 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 15.4) ปวดข้อ (arthralgia) 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 30.1) มีภาวะเอนไซม์ตับผิดปกติ 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 7) มีการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (QT interval) 13 ราย และเสียชีวิต 1 ราย ด้วยสาเหตุโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย ผลการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Conradie และคณะ (3) ที่ให้ยา pretomanid ขนาด 200 มิลลิกรัมร่วมกับยา bedaquiline 400 mg วันละ 1 ครั้ง นาน 2 สัปดาห์ จากนั้นลดขนาดเป็น 200 mg วันละ 1 ครั้ง และให้ร่วมกับยา linezolid ขนาด 1200 mg นาน 6 เดือน ในผู้ป่วย XDR หรือ MDR-TB พบว่า ระหว่างให้การรักษา ผู้ป่วยจำนวน 88 ราย (คิดเป็นร้อยละ 81) เกิดอาการปลายประสาทอักเสบ ในช่วง 3 เดือนแรก เกิดการกดไขกระดูกจำนวน 52 ราย (คิดเป็นร้อยละ 48) เกิดภาวะซีด (anemia) 40 ราย (คิดเป็นร้อยละ 37) และมีภาวะเอนไซม์ตับผิดปกติ 8 ราย

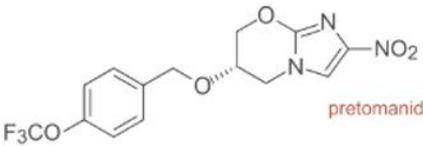
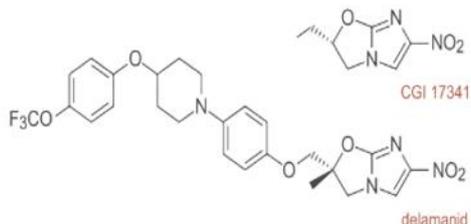
## การเปรียบเทียบยา pretomanid กับยาอื่น

ในกลุ่มยา nitroimidazooxazine antimycobacterial drug ยังมีตัวยาอื่นในกลุ่ม ได้แก่ delamanid ซึ่งมีข้อบ่งใช้ในการรักษา MDR-TB เช่นเดียวกับกับยา pretomanid (15,16) เมื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์กับยา pretomanid (6, 8, 15, 16) พบข้อแตกต่างในเรื่องอายุของผู้ป่วยในการใช้ยา ผลข้างเคียงของยา และระยะเวลาในการรักษา ดังนั้นหากจำเป็นต้องเลือกใช้ยาเพิ่มเติมในกลุ่มนี้ ควรพิจารณาเงื่อนไขของผู้ป่วยเบื้องต้นให้เหมาะสม ดังข้อมูลในตารางที่ 4

## สรุป

ยา pretomanid เป็นยาในกลุ่ม nitroimidazooxazine antimycobacterial drug ที่ใช้รักษาวัณโรคดื้อยาร่วมกับยา bedaquiline และ linezolid ซึ่งเป็นสูตรยาชนิดรับประทานทั้งหมด ทำให้ง่ายต่อการบริหารยากับผู้ป่วยและให้ผลการรักษาโรคอย่างมีประสิทธิภาพ เมื่อให้ยาสูตรดังกล่าวในการรักษานาน 6 เดือนกับผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาสามารถให้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของเชื้อคือยาเป็นลบ หรือประสบความสำเร็จในการรักษาร้อยละ 90 ซึ่งเป็นแนวโน้มที่ดีต่อการรักษาเชื้อวัณโรคดื้อยาที่มีความยากในการรักษาและมีค่าใช้จ่ายสูงในการดูแลผู้ป่วย ทั้งนี้การใช้ยาสูตรดังกล่าวที่มียา pretomanid ร่วมด้วย ยังต้องจำกัดการใช้ยาในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มเท่านั้น โดยให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาสูตรดังกล่าวกับผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* บริเวณอวัยวะอื่นนอกปอด ผู้ป่วยที่มีเชื้อวัณโรคแฝงในร่างกายแต่ยังไม่แสดงอาการ และผู้ป่วย MDR-TB ที่ไม่ได้ดื้อยาจากสูตรการรักษามาตรฐาน ส่วนผลข้างเคียงของยา pretomanid ที่ใช้ร่วมกับยา bedaquiline และ linezolid ที่สามารถพบได้บ่อย ได้แก่ ภาวะตับอักเสบ การกดการทำงานของไขกระดูก เส้นประสาทตาอักเสบ และความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (QT Prolongation) เป็นต้น จึงควรติดตามการใช้ยาสูตรดังกล่าวกับผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด และระวังการให้ยานี้กับยาที่เหนี่ยวนาเอนไซม์ CYP3A4 เช่น rifampin, efavirenz เป็นต้น กลุ่มยาที่เป็นสารตั้งต้นของ OAT3 transporter เช่น methotrexate, H2-receptor antagonists, ยาขับปัสสาวะ NSAIDs, statins, ยาขับกรดยูริก เป็นต้น เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอ

**ตารางที่ 4.** การเปรียบเทียบคุณลักษณะที่แตกต่างกันของยา pretomanid กับ delamanid

คุณลักษณะ	pretomanid	delamanid
พัฒนาโดย (15)	PathoGenesis Corporation	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
ชื่อทางเคมีและโครงสร้างทางเคมี (15)	(2R)-2-methyl-6-nitro-2-[(4-{4-(trifluoromethoxy)phenoxy} piperidin-1-yl)phenoxy)methyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]oxazole	(6S)-2-nitro-6-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methoxy]-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazine
		
กลไกการออกฤทธิ์ (15)	1. ยับยั้งการสังเคราะห์ mycolic acid (ketomycolates) 2. เป็นพิษต่อระบบการหายใจของเชื้อโดยการปลดปล่อย reactive nitrogen species ในช่วง metabolic activation	1. ยับยั้งการสังเคราะห์ mycolic acid (methoxymycolates และ ketomycolates) 2. เป็นพิษต่อระบบการหายใจของเชื้อ โดยยังไม่สามารถระบุ reactive intermediates ได้
ขนาดยาและวิธีการใช้ยา	สามารถใช้ในวัยผู้ใหญ่หรือเด็กอายุมากกว่า 14 ปี โดยรับประทาน 200 mg (1 เม็ด มีตัวยา pretomanid 200 mg) วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 26 สัปดาห์ (6)	-สามารถใช้ในเด็กอายุมากกว่า 2 ปี -หากน้ำหนักตัว $\geq 50$ กิโลกรัม รับประทานยา delamanid ขนาด 50 mg ครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เช้าและเย็น เป็นเวลา 24 สัปดาห์ -หากน้ำหนักตัว $< 50$ กิโลกรัม แต่ $\geq 30$ กิโลกรัม รับประทานยา delamanid ขนาด 50 mg ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์ (16)
อาการไม่พึงประสงค์เด่น	พิษต่อตับ (6,8)	เกิดการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (16)

**กิตติกรรมประกาศ**

ขอขอบคุณ อ.ภก.ยงยุทธ เลิศศรีสถิต และ ผศ.ดร.ภญ.สุทธิพร ภัทรชยากุล คณะเภสัชศาสตร์ สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ให้ความอนุเคราะห์แนะนำแหล่งข้อมูลและรายละเอียดเพิ่มเติม รวมถึงคำแนะนำจนทำให้บทความนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

**เอกสารอ้างอิง**

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [online]. 2021 [cited Oct 8, 2022]. Available form: [www.who.int/publications/i/item/9789240037021](http://www.who.int/publications/i/item/9789240037021).

- Department of Disease Control. Guideline on treatment of drug-resistant tuberculosis 2020. Bangkok: Aksorn Graphic and Design; 2020.
- Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med 2020; 382: 893-902.
- World Health Organization. WHO operational hand book on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.

5. Food and Drug Administration. Details of medicinal product pretomanid [online]. 2022 [cited Aug 15, 2022]. Available from: [pertento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/pop-up\\_drug.aspx?Newcode\\_U=U1DR1C1012650000311C&pvnacd=10&drgtpcd=1&rgttpcd=1C&rgtno=6500003](https://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug.aspx?Newcode_U=U1DR1C1012650000311C&pvnacd=10&drgtpcd=1&rgttpcd=1C&rgtno=6500003).
6. United State Food and Drug Administration. Pretomanid label and full prescribing information [online]. [cited Aug 15, 2022]. Available from: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/212862s001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212862s001bl.pdf)
7. IBM Micromedex®. [Database on the internet]. pretomanid [cited Aug 15, 2022]. Available from: [www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/). Subscription required to view.
8. Stancil SL, Mirzayev F, Abdel-Rahman SM. Profiling pretomanid as a therapeutic option for TB infection: Evidence to date. *Drug Des Devel ther* 2021; 15: 2815.
9. Gils T, Lynen L, de Jong BC, Van Deun A, Decroo T. Pretomanid for tuberculosis: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28: 31-42.
10. Tweed C, Wills G, Crook A, Amukoye E, Balanag V, Ban A, et al. A partially randomised trial of pretomanid, moxifloxacin and pyrazinamide for pulmonary TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2021; 25: 305-14.
11. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Bedaquiline–pretomanid–linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2022; 387: 810-23.
12. European Medicines Agency. Dovprela® label and full prescribing information [online]. 2021 [cited Aug 15, 2022]. Available from: [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dovprela-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dovprela-epar-product-information_en.pdf)
13. Ginsberg AM, Laurenzi MW, Rouse DJ, Whitney KD, Spigelman MK. Assessment of the effects of the nitroimidazo-oxazine PA-824 on renal function in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3726-33.
14. Winter H, Ginsberg A, Egizi E, Erondur N, Whitney K, Pauli E, et al. Effect of a high-calorie, high-fat meal on the bioavailability and pharmacokinetics of PA-824 in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 5516-20.
15. Mudde SE, Upton AM, Lenaerts A, Bax HI, De Steenwinkel JEM. Delamanid or pretomanid? A Solomonian judgement!. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77: 880-902.
16. Otsuka Novel Products GmbH. Delamanid label and full prescribing information [online]. 2021 [cited Feb 15, 2022]. Available from: [https://otsuka-onpg.com/wpcontent/uploads/2020/11/OCT2020\\_EN\\_PL\\_Deltyba-50-mg-film-coated-tablets\\_EMA-template\\_RevDate\\_Clean.pdf](https://otsuka-onpg.com/wpcontent/uploads/2020/11/OCT2020_EN_PL_Deltyba-50-mg-film-coated-tablets_EMA-template_RevDate_Clean.pdf)