

ยาฉีด imiglucerase ในการรักษาโรคโกเชร์

Imiglucerase in Gaucher's Disease

กฤติญา เอือกเย็น, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้นิพนธ์หลัก; e-mail: Kittiya.rx@gmail.com

ลลิตภัทร ตรีรัตนพันธ์, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail : lalitphat.tr@gmail.com

Kittiya Yuekyen, Pharm.D.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital,

Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

Corresponding author; e-mail: Kittiya.rx@gmail.com

Lalitphat Treerattanapun, PharmD.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital,

Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

e-mail: lalitphat.tr@gmail.com

บทคัดย่อ

ยา imiglucerase เป็นอนุพันธ์ของ human enzyme β -glucocerebrosidase ที่ผลิตโดยเทคโนโลยี recombinant DNA ใช้เป็นเอนไซม์ทดแทนสำหรับรักษาโรคโกเชร์ (Gaucher's disease) ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรมหายาก ที่เกิดจากยีนผิดปกติ ทำให้ร่างกายขาดหรือพร่องเอนไซม์ glucocerebrosidase ในไลโซโซม ส่งผลให้เกิดการสะสมของสารประเภทไขมันในไลโซโซมของแมคโครฟาจ (macrophage) ที่อวัยวะต่างๆ ยาออกฤทธิ์โดยช่วยสลายไขมันเชิงซ้อนที่สะสมในผู้ป่วยโรคโกเชร์ มีข้อบ่งใช้เป็นการรักษาแบบเอนไซม์ทดแทน (enzyme replacement therapy) สำหรับผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคโกเชร์ชนิดที่ 1 ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ คือ 30-60 ยูนิตต่อกิโลกรัม โดยให้หยดทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ ภายใน 1-2 ชั่วโมง ทุก 2 สัปดาห์ ยาฉีด imiglucerase จัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2563 ประเภทบัญชี จ(2) ซึ่งเป็นยาที่ต้องใช้สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย เพราะว่ายามีความเหมาะสมเพียงบางข้อบ่งใช้ หรือเป็นยาที่ต้องอาศัยความรู้ ความชำนาญเฉพาะโรค หรือใช้เทคโนโลยีขั้นสูง และเป็นยาที่มีราคาแพงมาก เป็นต้น ซึ่งสอดคล้องกับการเตรียมยาที่มีความสำคัญอย่างมากเนื่องจากต้องมีความรู้และเทคนิคในการเตรียมเพื่อไม่เกิดการเสื่อมสภาพของเอนไซม์ เทคนิคหนึ่ง คือ การหยदन้ำกลั่นปราศจากเชื้อ

Abstract

Imiglucerase is an analogue of the human enzyme β -glucocerebrosidase that is produced by recombinant DNA technology. It is used as a replacement enzyme for the treatment of Gaucher's disease, a rare genetic disorder that causes the functional deficiency of glucocerebrosidase enzyme in lysosomes resulting in the accumulation of lipid substance in lysosomes of macrophage of multiple organs. Mechanism of action of imiglucerase is the hydrolysis of complex lipid accumulated in patients with Gaucher's disease The drug is indicated to use as enzyme replacement therapy for pediatric and adult patients with Gaucher's disease type 1. The recommended dosage is 30-60 units per kg of body weight infused within 1-2 hours every two weeks. Imiglucerase is listed in the National List of Essential Medicines B.E. 2563 category E(2). This category includes medicines that are labeled for specific patients with specific indications, or prescribed by specialist physicians, or produced by advanced technology, and costly. The drug admixing is very important because it

รับบทความ: 20 มิถุนายน 2564

แก้ไขบทความ: 26 กรกฎาคม 2564

ตอบรับบทความ: 13 สิงหาคม 2564

ลงผนังขวดยาในด้านในเพื่อละลายยา แทนการเขย่าหรือใช้แรงกระแทก เป็นต้น อาการไม่พึงประสงค์ของยา imiglucerase ที่พบบ่อย (ร้อยละ 13.8) พบว่ามีความสัมพันธ์กับการบริหารยา การเพิ่มความถี่ หรือวิธีการบริหารยา โดยอาจเกิดอาการ เช่น ไม่สบายตัว คัน บวม แผลไหม้ ฝีบริเวณที่เจาะหลอดเลือดดำ เป็นต้น

must be compounded by personnels who have knowledge and technique to avoid degradation. One technique is to reconstitute by adding sterile water for injection slowly drop-wise, down inside the wall of each vial, instead of shaking vigorously. It is found that the common adverse reactions (13.8%) are related to imiglucerase administration, frequency or route of administration. Some of adverse reactions are discomfort, pruritus, swelling, burning or abscess at the site of venipuncture.

คำสำคัญ: imiglucerase, โรคโกเชอร์, glucocerebrosidase

Keyword: imiglucerase, Gaucher's disease, glucocerebrosidase

การอ้างอิงบทความ:

กฤติญา เยือกเย็น, ลลิตภัทร ตริรัตน์พันธ์. ยาฉีด imiglucerase ในการรักษาโรคโกเชอร์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(2):99-116.

Citation:

Yuekyen K, Treerattanapun L. Imiglucerase in Gaucher's disease. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(2):99-116.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยาฉีด imiglucerase ในการรักษาโรคโกเชอร์ได้
2. ทราบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ยาฉีด imiglucerase เสื่อมสภาพ
3. เข้าใจหลักการและอธิบายขั้นตอนการละลายและเจือจางยาได้
4. ให้คำแนะนำเกี่ยวกับสิ่งที่ควรติดตามในช่วงปีแรกของการรักษา อาการไม่พึงประสงค์จากยา และการป้องกันการเกิดแผลลวงหน้าได้

บทนำ

ยาฉีด imiglucerase เป็นเอนไซม์ที่ผลิตด้วยวิธีพันธุวิศวกรรม¹ มีข้อบ่งใช้เป็นการรักษาแบบเอนไซม์ทดแทนในระยะยาวสำหรับผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโกเชอร์ชนิดที่ 1 ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรมหายากและไม่ได้พบบ่อยในประเทศไทย ข้อมูลอุบัติการณ์พบโรคในช่วงประมาณ 30 ปี ของภาคกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช พบผู้ป่วยโรคโกเชอร์จำนวน 20 ราย² ยาถูกบัญชีอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2563

บัญชี จ(2)³ เนื่องจากยา imiglucerase ที่ใช้ในการรักษามีราคาแพง (ประมาณ 45,000 บาท/ขวด) อีกทั้งยังมีขั้นตอนการเตรียมยาที่ซับซ้อนและต้องอาศัยความรู้ ความระมัดระวังเพื่อป้องกันเอนไซม์ที่เป็นโปรตีนเสื่อมสภาพ และส่งผลต่อประสิทธิภาพของยา รวมถึงผู้ป่วยอาจเกิดอาการแพ้ยาแบบรุนแรง เช่น เกิด anaphylaxis ได้

ดังนั้นเภสัชกรและบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องจำเป็นต้องมีความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคโกเชอร์และยาฉีด imiglucerase เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการ

ตัดสินใจใช้ยาและบริหารยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยได้

โรคโกเชอร์

โรคโกเชอร์เป็นโรคทางพันธุกรรมหายาก มีอุบัติการณ์การเกิด 1 คนต่อ 57,000 คน ถึง 1 คนต่อ 75,000 คน⁴ ของเด็กที่เกิดใหม่ทั่วโลก แต่สามารถพบได้บ่อยในกลุ่มเชื้อสายยิว Ashkenazi โดยมีอุบัติการณ์การเกิด 1 คนต่อ 1,000 คน⁵ ของกลุ่มประชากร โรคโกเชอร์จัดอยู่ในกลุ่มโรคพันธุกรรมที่มีการสะสมของสารในไลโซโซม (Lysosomal Storage Disorder, LSD)^{6,7} สาเหตุของโรคโกเชอร์เกิดจากการกลายพันธุ์ของ glucocerebrosidase gene (GBA) ซึ่งทำหน้าที่ผลิต glucocerebrosidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ในไลโซโซมที่ช่วยสลายสารประเภทไขมันที่เรียกว่า glucocerebroside⁴ เมื่อบกพร่องเอนไซม์ดังกล่าวทำให้เกิดการคั่งของสารประเภทไขมันภายในไลโซโซมของเซลล์กลุ่มแมโครฟาจ (macrophage) เมื่อมีการสะสมมากขึ้นจนเซลล์ใหญ่กว่าปกติเรียกว่า เซลล์โกเชอร์ โดยเซลล์เหล่านี้จะไปแทนที่เซลล์ปกติตามเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายส่งผลต่ออวัยวะหลายระบบได้แก่ ตับโต ม้ามโต ปวดกระดูก กระดูกแตกหักง่าย โลหิตจาง

เลือดออกง่ายและซีด เป็นต้น

โรคโกเชอร์ถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรมแบบด้อยบนออโตโซม (autosomal recessive) ดังนั้นหากพ่อและแม่เป็นพาหะทำให้ลูกมีโอกาสเป็นโรคเท่ากับ 1 ใน 4 เนื่องจากได้รับ gaucher gene มาจากทั้งพ่อและแม่ นอกจากนี้นักวิทยาศาสตร์ยังพบยีนกลายพันธุ์มากกว่า 400 ยีนที่สัมพันธ์กับโรคโกเชอร์ ตัวอย่างเช่น มีการกลายพันธุ์ของยีน L444P จำนวน 2 ชุด เป็นสาเหตุให้เกิดอาการทางระบบประสาทและสัมพันธ์กับโรคโกเชอร์ชนิดที่ 2 และ 3 มีการกลายพันธุ์ของยีน N370S จำนวน 1 ชุดร่วมกับยีนกลายพันธุ์อื่น มักจะทำให้เกิดโรคโกเชอร์ชนิดที่ 1 เป็นต้น⁴

การยืนยันการวินิจฉัยโรคทำได้โดยการทดสอบระดับเอนไซม์ในเม็ดเลือดขาว (beta-glucosidase leukocyte testing) และ/หรือตรวจการกลายพันธุ์ของ gaucher gene⁴

อาการและชนิดของโรคแบ่งได้ 3 ชนิด โดยแต่ละชนิดมีช่วงเวลาการเกิดโรค อายุขัย และอาการแสดงที่แตกต่าง (แสดงสรุปดังตารางที่ 1) มีรายละเอียดดังนี้^{4, 5, 8}

ชนิดที่ 1 เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด ไม่มีอาการทาง

ตารางที่ 1 การจำแนกโรคโกเชอร์แต่ละชนิด⁴

	ชนิดที่ 1	ชนิดที่ 2	ชนิดที่ 3
เริ่มต้นแสดงอาการ	วัยเด็ก/วัยรุ่นใหญ่	แรกเกิด	วัยเด็ก/วัยรุ่น
สิ้นสุดอายุขัย	วัยเด็ก/วัยรุ่นใหญ่	ประมาณ 9 เดือน	วัยเด็ก/วัยรุ่นใหญ่ตอนต้น
อาการตับม้ามโต	มี	มี	มี
อาการเกี่ยวกับกระดูก	มี	ไม่มี	มี
อาการทางระบบประสาท	ไม่มี	มี	มี
อาการระบบอื่น ๆ	พังผืดในตับ ความดันปอดสูง มะเร็งต่อมน้ำเหลือง	โรคหนังเกล็ดปลาแต่กำเนิด	หินปูนสะสมในหลอดเลือดหัวใจ
ชาติพันธุ์	Panethnic, Ashkenazi Jews	Panethnic	Panethnic, Norrbottnian
ตำแหน่งกลายพันธุ์	N370S	หลากหลาย	L444P

ระบบประสาท พบความชุกของโรคโกเชอร์ชนิดที่ 1 ในทวีปยุโรปและอเมริกาเหนือประมาณร้อยละ 90 ถึง 95 เริ่มแสดงอาการได้ทุกช่วงวัย อาการแสดง เช่น ตับโต ม้ามโต เกิดจากมีการสะสมเซลล์โกเชอร์ในตับ ม้ามของผู้ป่วย เส้นเลือดโป่งพอง (portal hypertension) มีอาการบวม รวมถึงมีเลือดออกง่าย โลหิตจาง อ่อนเพลีย หายใจหอบถี่ ซึ่งเกิดจากการสะสมเซลล์โกเชอร์ในไขกระดูกและส่งผลต่อการสร้างเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดชนิดอื่น รวมถึงพบกระดูกแตก กระดูกพรุน ปวดกระดูก เนื่องจากขาดเลือดไหลเวียนไปเลี้ยงบริเวณกระดูก

ชนิดที่ 2 มีอาการทางระบบประสาทแบบเฉียบพลัน เริ่มแสดงอาการตั้งแต่แรกเกิดจนถึง 1-2 เดือนแรก เด็กจะมีปัญหาด้านการทรงตัวและกล้ามเนื้อ อาการแสดง เช่น กล้ามเนื้อหดเกร็ง กระตุก ตาเหล่ สำลัก และคองอ เป็นต้น นอกจากนี้อาจมีภาวะโลหิตจาง เกล็ดเลือดต่ำและม้ามโตร่วมด้วย แต่ไม่มีภาวะตับโตในกลุ่มนี้ ผู้ป่วยมักเสียชีวิตใน 3 ปีแรก

ชนิดที่ 3 มีอาการทางระบบประสาทแบบเรื้อรัง เริ่มแสดงอาการในช่วงอายุ 10 ปีแรก ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีอาการทางระบบโลหิตและกระดูกคล้ายกลุ่มที่ 1 ร่วมกับอาการทางระบบประสาท เช่น ชัก เดินเซ ตาเหล่ เป็นต้น อาจพบมีอาการสำคัญง่ายและติดขัดทางเดินหายใจ มีอายุขัยได้ถึง 40 ปี

วิธีการรักษาในปัจจุบันมี 3 วิธี ได้แก่ ^{4, 6, 8, 9}

1. ให้ยาเอนไซม์ทดแทน (enzyme replacement therapy, ERT) เป็นการรักษาโดยใช้เอนไซม์ทดแทน วิธีนี้มีประสิทธิภาพดีกับโรคโกเชอร์กลุ่ม 1 โดยเอนไซม์จะช่วยสลาย glucocerebroside ที่สะสมอยู่ในร่างกาย ซึ่งต้องให้ยาตลอดชีวิต ปัจจุบันองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) รับรองยา 3 รายการที่สามารถใช้ในการรักษาแบบเอนไซม์ทดแทนได้แก่ imiglucerase, velaglucerase และ taliglucerase

2. การลดการสะสมของเสียภายในเซลล์ (substrate reduction therapy, SRT) ออกฤทธิ์โดยการขัดขวางกระบวนการสร้าง glucocerebroside ปัจจุบัน US FDA รับรองยา 2 รายการ ได้แก่ eliglustat, miglustat

แต่ยาในกลุ่มนี้มีข้อจำกัด คือ ไม่สามารถใช้ในเด็ก หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ผู้ป่วยโรคตับไต และผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี

3. การปลูกถ่ายสเต็มเซลล์จากไขกระดูก (bone marrow transplantation) ทำเพื่อกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิด (pluripotent stem cell) ให้เจริญเป็นเซลล์ของระบบโลหิตและระบบประสาท

การรักษาผู้ป่วยโรคโกเชอร์ชนิดที่ 1 มีการกำหนดเป้าหมายทั้งระยะสั้นและระยะยาวเพื่อประเมินประสิทธิภาพการรักษาแสดงดังตารางที่ 2 และตารางที่ 3 ตามลำดับ¹⁰

ต่างประเทศจะมีตัวยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนเพื่อรักษาโรคโกเชอร์หลายชนิด แต่ประเทศไทยมีเพียง imiglucerase เท่านั้น ซึ่งพบว่าเมื่อรักษาตามขนาดยาที่แนะนำเป็นระยะเวลา 2-5 ปี ยาจะมีประสิทธิภาพในการช่วยลดขนาดตับ ม้าม ลงได้ร้อยละ 30-40 และร้อยละ 50-60 ตามลำดับ อีกทั้งยังเพิ่มจำนวน เกล็ดเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากม้ามโตได้ใน 2 ปี^{11, 12}

ข้อมูลทั่วไปของยาชนิด imiglucerase

ชื่อสามัญ: imiglucerase

สูตรโมเลกุล¹³: $C_{2532}H_{3843}N_{671}O_{711}S_{16}$

รูปแบบยา: อนุพันธ์ของ human enzyme β -glucocerebrosidase ที่ผลิตโดยเทคโนโลยี recombinant DNA

ผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่จำหน่ายในประเทศไทย¹⁴: Cerezyme® ผลิตโดยบริษัท Genzyme Corporation ประเทศสหรัฐอเมริกา และนำเข้าโดย บริษัท ซาโนฟิอเวนต์ (ประเทศไทย) จำกัด ในรูปแบบยาฉีดปราศจากเชื้อ ปราศจากสารก่อไข้ มีลักษณะเป็นผงแห้ง (lyophilized) สีขาวถึงขาวนวล ต้องละลายและเจือจางให้เป็นสารละลายก่อนหยดเข้าหลอดเลือดดำ ผลิตภัณฑ์ที่จัดจำหน่ายมี 2 ความแรง ได้แก่ ขนาด 200 และ 400 ยูนิตต่อ vial¹⁵ ส่วนประกอบยาแสดงดังตารางที่ 4

เภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์: Imiglucerase เป็น recombinant

ตารางที่ 2 แสดงเป้าหมายระยะสั้นของการรักษาโรคโกเชอร์ชนิดที่ 1¹⁰

พารามิเตอร์	เป้าหมายระยะสั้น
ภาวะเลือดจาง	- งดการได้รับเลือด - เพิ่มระดับ Hb ; ผู้หญิงและเด็ก > 11.0 g/dL ผู้ชาย > 12.0 g/dL ภายใน 12-24 เดือนของการรักษา
ภาวะเลือดออกง่าย	- เพิ่มจำนวนเกล็ดเลือดในช่วงปีแรกของการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากการผ่าตัด สูติรีเวชกรรม และเลือดออกโดยไม่มีเหตุ - ในผู้ป่วยที่ตัดม้าม : ค่าเกล็ดเลือดอยู่ในระดับปกติภายใน 1 ปีของการรักษา - ในผู้ป่วยที่ยังคงมีม้าม : ค่าเกล็ดเลือด $\geq 100,000 /\text{mm}^3$ ภายใน 3 ปีของการรักษา
การเคลื่อนไหว	- ลดอาการปวดกระดูก (ที่ไม่เป็นโรคกระดูกที่รักษาไม่หาย) ได้ภายใน 1-2 ปีของการรักษา - ลดการลุกลามที่ไขกระดูกในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคกระดูกที่รักษาไม่หาย วัดโดยใช้คะแนนทั่วไป เช่น Bone Marrow Burden (BMB) หรือ Dusseldorf-Gaucher Score (DGS) เป็นต้น - เพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกในผู้ใหญ่ที่พื้นฐานเดิมมีค่า T-score ต่ำกว่า -2.5 ได้ภายใน 2 ปีของการรักษา - ทำให้มวลกล้ามเนื้อลายในเด็กอยู่ในระดับปกติหรือระดับสูงสุดในอุดมคติ - ปรับการเจริญเติบโตให้เป็นปกติเพื่อให้ความสูงของผู้ป่วยอยู่ในช่วงความสูงเป้าหมาย โดยขึ้นอยู่กับความสูงมาตรฐานของประชากร และความสูงของพ่อ แม่ ภายใน 2 ปีของการรักษา
ภาวะแทรกซ้อนที่อวัยวะภายใน	- หลีกเลี่ยงการตัดม้าม (แต่อาจจำเป็นในกรณีเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงถึงชีวิต) - บรรเทาอาการที่เกิดจากภาวะม้ามโต เช่น ท้องโต อึดเร็ว เกิดบริเวณม้ามที่ขาดเลือดเพิ่มขึ้น - งดการเกิดภาวะ hypersplenism - ลดปริมาตรม้ามให้น้อยกว่า 2-8 เท่าของระดับปกติภายใน 1-2 ปีของการรักษาโดยขึ้นกับพื้นฐานปริมาตรม้ามเดิม - ลดปริมาตรตับให้น้อยกว่า 1-1.5 เท่าของระดับปกติภายใน 1-2 ปีของการรักษาโดยขึ้นกับพื้นฐานปริมาตรตับเดิม
สุขภาวะที่ดี	- เพิ่มคะแนนที่วัดคุณภาพชีวิตจากพื้นฐานเดิมได้ภายใน 2-3 ปีของการรักษาหรือน้อยกว่านั้นขึ้นกับความรุนแรงของโรค - ลดความเหนื่อยล้า (ที่ไม่สัมพันธ์กับภาวะเลือดจาง) - เพิ่มหรือฟื้นฟูศักยภาพทางกายเพื่อให้ดำเนินชีวิตประจำวันได้ตามปกติและทำหน้าที่ได้เต็มที่

ตารางที่ 3 เป้าหมายระยะยาวของการรักษาโรคโกเชอร์ชนิดที่ 1¹⁰

พารามิเตอร์	เป้าหมายระยะยาว
ภาวะเลือดจาง	รักษาระดับ Hb ที่ดีขึ้นหลังจากได้รับการรักษาไป 12-24 เดือนแรก
ภาวะเลือดออกง่าย	- รักษาระดับค่าเกล็ดเลือด $\geq 100,000 /\text{mm}^3$ - ลดแนวโน้มเลือดออก ทั้งจากสาเหตุเกล็ดเลือดต่ำ เกล็ดเลือดบกพร่องหรือมีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด
การเคลื่อนไหว	- ป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่กระดูก เช่น หัวกระดูกสะโพกขาดเลือด อาการทางกระดูกวิกฤติเฉียบพลัน กระดูกขาดเลือด กระดูกแตก เป็นต้น - ป้องกันภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุน เช่น รักษาระดับคะแนน Bone Mineral Density T-score > -1 เป็นต้น - ป้องกันการใช้อายคาลายกล้ำเนื้อต่อเนื่องเป็นเวลานานจากการปวดกระดูก - คงสภาพการเคลื่อนไหวที่เป็นปกติ หรือถ้าผิดปกติสามารถทำให้ดีขึ้นได้ - เพิ่มการบริหารร่างกาย
ภาวะแทรกซ้อนที่อวัยวะภายใน	- รักษาปริมาตรม้ามให้น้อยกว่า 2-8 เท่าของระดับปกติ หลังจากปีที่ 1-2 ของการรักษา - รักษาปริมาตรตับให้ใกล้เคียงค่าปกติ หลังจากปีที่ 1-2 ของการรักษา - ป้องกันการเกิดพังผืดที่ตับ ตับแข็ง และเส้นเลือดโป่งพอง
ภาวะแทรกซ้อนที่ปอด	ป้องกันหรือรักษาโรคทางปอดให้ดีขึ้น เช่น ภาวะความดันหลอดเลือดในปอดสูง และอาการทางปอดที่เกิดจากโรคตับ (hepatopulmonary syndrome)
สุขภาวะที่ดี	- รักษาระดับคุณภาพชีวิตที่ดี ซึ่งสามารถวัดได้จากเครื่องมือที่ผ่านการทดสอบความแม่นยำ - รักษาการมีส่วนร่วมในโรงเรียนและทำงานได้เป็นปกติ - ลดภาระทางจิตสังคมจากการรักษาตลอดชีวิต - เริ่มต้นเป็นวัยรุ่นได้ตามปกติ - อายุคาดเฉลี่ย (life expectancy) เป็นปกติ
การตั้งครรภ์และคลอดบุตร	ป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นในช่วงการตั้งครรภ์และคลอดบุตร

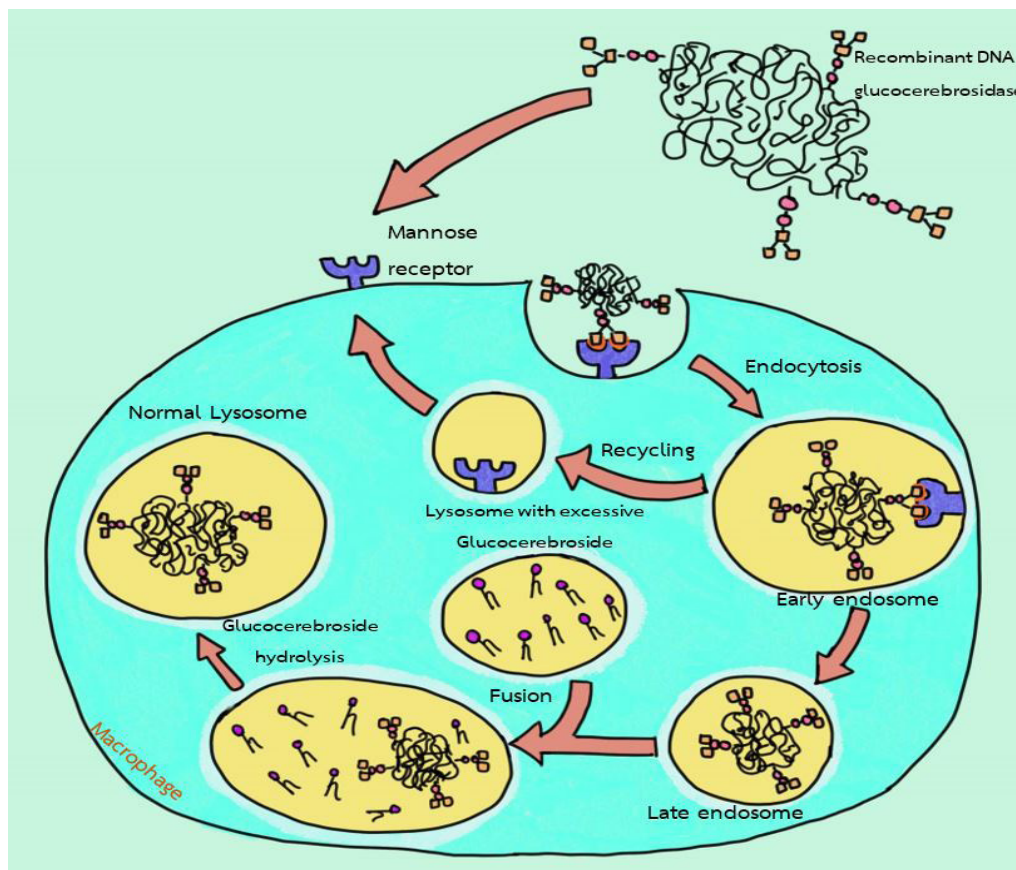
ตารางที่ 4 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา ขนาด 200 และ 400 ยูนิตต่อ vial

ส่วนประกอบ	ขนาด 200 ยูนิตต่อ vial	ขนาด 400 ยูนิตต่อ vial
Imiglucerase (ปริมาณทั้งหมด)	212 ยูนิต	424 ยูนิต
Mannitol	170 มิลลิกรัม	340 มิลลิกรัม
Sodium citrates (Trisodium citrate)	70 มิลลิกรัม (52 มิลลิกรัม)	140 มิลลิกรัม (104 มิลลิกรัม)
(Disodium hydrogen citrate)	(18 มิลลิกรัม)	(36 มิลลิกรัม)
Polysorbate 80, NF	0.53 มิลลิกรัม	1.06 มิลลิกรัม
ในกระบวนการผลิตอาจมีการเติม citric acid และ/หรือ sodium hydroxide เพื่อปรับ pH		

DNA glucocerebrosidase, monomeric glycoprotein ประกอบด้วยกรดอะมิโน 497 ตัว imiglucerase ถูกสร้างจากรังไข่ของหนูแฮมสเตอร์จีน มีความแตกต่างจาก เอนไซม์ในร่างกายมนุษย์ตรงบริเวณตำแหน่งที่ 495 ซึ่งมีการแทนที่กรดอะมิโน histidine ด้วย arginine¹⁶ และมีการ ดัดแปลง oligosaccharide ในตำแหน่งที่จะเกิด glycosylation ให้สิ้นสุดสายด้วยน้ำตาล mannose เพื่อให้มีประสิทธิภาพดี ในการจับ mannose receptor บนพื้นผิวแมโครฟาจ (macrophage) โดย imiglucerase ผ่านเข้าสู่แมโครฟาจโดยการจับกับ mannose receptor บนเยื่อหุ้มเซลล์ จากนั้นถูกลำเลียงเข้าเซลล์ด้วยวิธี endocytosis และหลอมรวมกับไลโซโซมทำหน้าที่สลาย glucocerebroside (GlcCer) แทนเอนไซม์ glucocerebrosidase ที่บกพร่อง¹⁷ (แสดงดังรูปที่ 1)

เภสัชจลนศาสตร์

ในการบริหารยาฉีด imiglucerase จำนวน 4 ขนาด (7.5, 15, 30, 60 ยูนิต/กิโลกรัม) ทางหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมง พบว่าระดับยาถึงสภาวะคงที่ (steady state) ในเวลา 30 นาที และยาจะออกฤทธิ์ที่อวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกาย สามารถประเมินประสิทธิภาพของยาได้จากระดับเอนไซม์ที่ออกฤทธิ์ในอวัยวะต่างๆ โดยพบในตับ (มากกว่าร้อยละ 94) สมอง (ประมาณร้อยละ 1.5-3) และม้าม (ร้อยละ 0.7-2) และประสิทธิภาพการทำงานของเอนไซม์จะลดลงอย่างรวดเร็วโดยมีค่า ครึ่งชีวิต (half-life) อยู่ในช่วง 3.6-10.4 นาที ค่าการกำจัดยาออกจากเลือด (plasma clearance) อยู่ในช่วง 9.8-20.3 มิลลิ-ลิตร/นาฬิกา/กิโลกรัม (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 14.5 ± 4 มิลลิ-ลิตร/นาฬิกา/กิโลกรัม) ปริมาณการ



รูปที่ 1 กระบวนการออกฤทธิ์ของ imiglucerase

กระจายตัวของยา (volume of distribution, Vd) ตามน้ำหนักตัวอยู่ในช่วง 0.09-0.15 ลิตร/กิโลกรัม (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 0.12 ± 0.02 ลิตร/กิโลกรัม) โดยขนาดยาและระยะเวลาในการบริหารยาไม่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์เหล่านี้

สำหรับผู้ป่วยที่มีการสร้างภูมิคุ้มกัน IgG ต่อ imiglucerase จะส่งผลต่อระดับเอนไซม์ในเลือด โดยค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาและค่ากำจัดยา (clearance) ลดลง และค่าครึ่งชีวิตของยาเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการสร้างภูมิคุ้มกัน IgG¹⁵

ข้อบ่งใช้

ยาฉีด imiglucerase มีข้อบ่งใช้เป็นการรักษาแบบเอนไซม์ทดแทนในระยะยาวสำหรับผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโกเชอร์ ชนิดที่ 1 โดยมีการวินิจฉัยเป็นไปตามอาการอย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้¹⁵

- ภาวะเลือดจาง (เม็ดเลือดแดงต่ำ)
- ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ
- อาการทางกระดูก
- ตับหรือม้ามโต

ขนาดยาและวิธีการบริหารยา

ขนาดยา

ขนาดยาฉีด imiglucerase ที่แนะนำ คือ เริ่มต้นจาก 2.5 หน่วยต่อกิโลกรัม บริหารยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ สามารถเพิ่มขนาดยาได้จนถึง 60 หน่วยต่อกิโลกรัม บริหารยาทุก 2 สัปดาห์ (เป็นขนาดยาที่มีใช้ในการศึกษามากที่สุด) บริหารยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา มากกว่า 1-2 ชั่วโมง ใช้ความรุนแรงของโรคในการกำหนดขนาดและความถี่ในการบริหารยา และสามารถปรับเพิ่มหรือลดขนาดยาได้ตามผลการประเมินการรักษา หากสามารถตอบสนองต่อยาได้ดีอาจพิจารณาลดขนาดยา ลง 10-15 หน่วยต่อกิโลกรัม โดยขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 60 หน่วยต่อกิโลกรัม บริหารยาทุก 2 สัปดาห์¹⁵

วิธีการบริหารยา

ยาฉีด imiglucerase เป็นเอนไซม์ซึ่งเป็นโปรตีน

อาจเกิดสูญเสียสภาพธรรมชาติของโปรตีนจากปัจจัยต่าง ๆ เช่น ความร้อน ตัวทำละลายอินทรีย์ (ethyl alcohol, rubbing alcohol) แร่กล กรด-ด่าง เป็นต้น จนทำให้โปรตีนจับตัวเป็นก้อน (aggregation)¹⁸ ส่งผลให้อุดตันเส้นเลือดของผู้ป่วยได้ ดังนั้นขั้นตอนการละลายยา เจือจางยา และบริหารยา ควรปฏิบัติอย่างถูกต้องโดยใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ (aseptic technique) ส่องดูตะกอน เศษผง สี ด้วยตาเปล่าหลังละลายยา นอกจากนี้การบริหารสารละลายยาผ่านตัวกรองในสายชนิดที่จับกับโปรตีนได้น้อย ขนาด 0.2 ไมครอน (in-line low protein-binding 0.2 μ m filter) ร่วมด้วย¹⁵

สารน้ำที่ใช้เจือจางยา คือ 0.9% sodium chloride เท่านั้น

ขนาดยาฉีด imiglucerase ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายจะถูกนำมาคำนวณเพื่อทราบปริมาณยา imiglucerase ที่ต้องใช้ เมื่อทราบปริมาณยาที่ต้องใช้จากนั้นนำมาเจือจางด้วย 0.9% sodium chloride ให้ได้ปริมาตรสุดท้าย 100-200 มิลลิลิตร ซึ่งการปรับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับจำนวนเล็กน้อยเพื่อประโยชน์ในการรับยาได้เต็มขีดหลีกเลี่ยงการทิ้งยาบางส่วนไปพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษน้อย ดังนั้นการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นหรือลดลงเล็กน้อยสามารถทำได้โดยไม่มีผลเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทราบเท่าที่ขนาดยารวมทั้งเดือนยังคงเท่าเดิม¹⁵

ข้อควรระวังในขั้นตอนละลายและเจือจางยา คือ ห้ามเขย่าหรือใช้แรงกระแทก ควรปิดจุกยางให้สนิทก่อน เช็ดด้วยแอลกอฮอล์ เพราะการเขย่า/แรงกระแทก รวมถึงแอลกอฮอล์ทำให้โปรตีนเสียสภาพได้

หน่วยเตรียมยาเด็ก งานเภสัชกรรมผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช มีแนวทางปฏิบัติสำหรับการผสมยาฉีด imiglucerase โดยประยุกต์จาก Cerezyme® (imiglucerase for injection) Preparation & Administration¹⁹ ซึ่งทำการผสมยาภายใต้อากาศสะอาดของตู้ปลอดเชื้อ (laminar air flow hood) แสดงรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. นำขวดยาออกจากตู้เย็น และวางไว้ให้คลาย

ความเย็นจนได้อุณหภูมิใกล้เคียงกับอุณหภูมิห้อง

2. เช็ดจุกยางของขวดยาและสารน้ำด้วย iso-propyl alcohol เมื่อจุกยางแห้งแล้วให้เจาะเข็มคาไว้ที่ขวดยา

เทคนิค: เจาะเข็มคาไว้เพื่อแลกเปลี่ยนอากาศระหว่างภายในขวดกับอากาศข้างนอก ป้องกันแรงกระแทกที่เกิดจากสารน้ำไหลลงผิงยาอย่างแรง

3. ใช้กระบอกยาดูดน้ำกลั่นปราศจากเชื้อสำหรับฉีด (sterile water for injection, SWI) จำนวน 10.2 มิลลิลิตร

4. หยด SWI ลงข้างผิงขวดยาด้านในอย่างช้า ๆ (รูปที่ 2)

5. ทำข้อ 3-4 ซ้ำจนครบทุกขวดตามจำนวนยาที่ต้องใช้

6. เอียงและหมุน/ม้วนแต่ละขวด ห้ามเขย่าหรือพลิกขวดยา (รูปที่ 3)

ข้อควรระวัง: ห้ามเขย่าหรือพลิกขวดยาไปมา เพื่อลดแรงกระแทก รวมถึงเพื่อลดการเกิดฟองอากาศที่ทำให้ปรับปริมาตรได้ยากและไม่แม่นยำ

7. เมื่อผงยาละลาย ทำการส่องดูอนุภาคและการ

เปลี่ยนสี (รูปที่ 4) สารละลายที่ได้ควรมีลักษณะใสและไม่มีอนุภาคแข็งลอยน้ำ และไม่ควรใช้หากสารละลายมีการเปลี่ยนสีหรือมีอนุภาคแข็ง แต่อาจมีเส้นใยลักษณะโปร่งแสงสีขาวลอยน้ำซึ่งเป็นสายของเอนไซม์ลอยน้ำอยู่ได้ ปริมาตรสุดท้ายของยาทั้งหมดเท่ากับ 10.6 มิลลิลิตร ความเข้มข้นหลังละลายยาเท่ากับ 40 ยูนิตต่อมิลลิลิตร

8. นำ syringe ดูดอากาศปริมาตรประมาณครึ่งหนึ่งของปริมาตรที่ต้องการดูด จากนั้นค่อย ๆ อัดอากาศลงในพื้นที่เปล่าของขวดยา แล้วคลายแรงกดที่ปลาย plunger และดูดยาออกมาให้ได้ปริมาตร 10 มิลลิลิตร ซึ่งจะมีเอนไซม์ 400 ยูนิต ทำเช่นนี้จนครบทุกขวด

ข้อควรระวัง: ห้ามใช้เข็มฉีดยาแบบกรอง (filter needle) เพราะสามารถทำให้ยาเกิดการเกาะกลุ่ม ส่งผลให้โปรตีนเสื่อมสภาพได้

9. นำสารน้ำ 0.9% sodium chloride injection ขนาด 100 mL มาดูดปริมาตรออกเท่ากับปริมาตรของ Cerezyme® ที่ต้องเติมเข้าไป

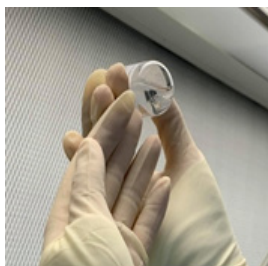
10. เติมยาที่ละลายแล้วลงในสารน้ำข้อ 9 อย่างช้า ๆ (รูปที่ 5) โดยเอียงขวดและให้ปลายเข็มอยู่ในสารน้ำ และค่อย ๆ กดยาลงในสารน้ำ จากนั้นหมุนขวดอย่างช้า ๆ



รูปที่ 2 แสดงการหยด SWI ลงข้างผิงขวดยา



รูปที่ 3 แสดงการเอียงและหมุนขวด แทนการเขย่า



รูปที่ 4 แสดงการส่องดูอนุภาคและการเปลี่ยนสีหลังละลายผงยา



รูปที่ 5 แสดงการเติมน้ำลงในสารน้ำ

และเบามือ

11. ส่องดูอนุภาคของแข็งหลังผสมเสร็จ และไม่ควรรีใช้หากมีอนุภาคของแข็งที่บดแสง

12. รอให้รอยเข็มเจาะที่จุกยางเชื่อมปิดสนิท จากนั้นเช็ดด้วย isopropyl alcohol

ข้อควรระวัง: ห้ามเช็ดจุกยางด้วยแอลกอฮอล์ทันทีหลังผสม เพราะอาจทำให้แอลกอฮอล์ซึมเข้าไปในสารละลาย เป็นสาเหตุให้โปรตีนเสื่อมสภาพได้

หมายเหตุ:

- เส้นใยลักษณะโปร่งแสงสีขาวอาจมองเห็นได้ในขั้นตอนละลายหรือเจือจางยา โดยมีจำนวนมากขึ้นตามระยะเวลาหลังผสมที่นานขึ้น ดังนั้นจึงแนะนำให้บริหารยาทันทีหลังผสมเสร็จ

- การขนส่งยาควรจัดส่งโดยมือ (hand-deliver) ให้ถึงผู้ใช้โดยตรง ห้ามใช้ท่อลม (pneumatic tube) หรือรถเข็นยาเพราะขนส่งเหล่านี้ทำให้โปรตีนเสื่อมสภาพได้

ยาเกินขนาด

จากที่มีการใช้ขนาดยาสูงถึง 240 ยูนิตต่อกิโลกรัม บริหารยาทุก 2 สัปดาห์ ยังไม่พบรายงานการเกิดพิษ¹⁵

ข้อห้ามใช้

ยังไม่พบข้อห้ามใช้ในการใช้ยาฉีด imiglucerase อย่างไรก็ตามควรประเมินอย่างระมัดระวังเมื่อมีอาการแพ้ที่มีการแสดงทางคลินิกที่ชัดเจน¹⁵

คำเตือน

ผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีด imiglucerase เมื่อทำการทดสอบภูมิคุ้มกัน พบว่า มีการสร้างภูมิคุ้มกัน IgG ต่อยาฉีด imiglucerase ในช่วงปีแรกของการรักษาประมาณร้อยละ 15 และส่วนมากเกิดขึ้นภายใน 6 เดือนแรกและเกิดขึ้นได้น้อยลงภายหลังได้รับการรักษาไป 12 เดือน ซึ่งผู้ป่วยที่ตรวจพบ IgG จะมีอาการแสดงของการแพ้ประมาณร้อยละ 46 ดังนั้นผู้ป่วยที่มีการสร้างภูมิคุ้มกัน IgG ต่อยาฉีด imiglucerase มีความเสี่ยงสูงในการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ ในทางกลับกันไม่ใช่ผู้ป่วยทุกรายที่มีอาการแสดงของการแพ้จะตรวจพบ IgG ดังนั้นจึงแนะนำให้

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจติดตามการสร้าง IgG เป็นระยะในช่วงปีแรกของการรักษา¹⁵ ซึ่งสอดคล้องกับผลศึกษาของ Grabowski GA และคณะ ในปี 1995²⁰ ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีด imiglucerase จะพบการสร้างภูมิคุ้มกันในช่วง 3-6 เดือนแรกของการรักษา ดังนั้นการรักษาด้วยยาฉีด imiglucerase จึงควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่ใช้แล้วมีอาการแพ้

พบรายงานการเกิดปฏิกิริยานาฬิกา anaphylactoid น้อยกว่าร้อยละ 1 ของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถรับการรักษาต่อเนื่องได้หลังจากลดอัตราเร็วในการบริหารยาและให้ยาป้องกันการเกิดด้วยยากลุ่ม antihistamine และ/หรือกลุ่ม corticosteroid¹⁵

การศึกษาทางคลินิกของยาฉีด imiglucerase

การศึกษาทางคลินิกที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของเอนไซม์ที่ได้จากธรรมชาติและพันธุวิศวกรรมของ Grabowski GA และคณะ²⁰ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้เอนไซม์ alglucerase ซึ่งเป็น mannose-terminated glucocerebrosidase ที่ได้จากธรรมชาติ กับ imiglucerase ที่ผลิตด้วยวิธีพันธุวิศวกรรมในผู้ป่วยโรคโกเชอร์ชนิดที่ 1 และไม่มีอาการทางระบบประสาท (non-neuronopathic) จำนวน 30 ราย การศึกษานี้เป็นแบบสุ่ม (randomized) ปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง (double blind) และ parallel trial ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ alglucerase (Ceredase®) และ imiglucerase (Cerezyme®) จะได้รับเอนไซม์ alglucerase หรือ imiglucerase ขนาด 60 ยูนิตต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 9 เดือน

ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเพิ่มระดับฮีโมโกลบิน จำนวนเกล็ดเลือด ระดับ acid phosphate การทำงานของ เอนไซม์ ACE และปริมาตรตับ ม้ามที่ลดลง ของ 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่พบอุบัติการณ์การสร้างภูมิคุ้มกัน IgG ต่อ alglucerase (6 ราย, ร้อยละ 40) มากกว่า imiglucerase (3 ราย, ร้อยละ 20) ในช่วงทำการศึกษา 9 เดือน โดยผู้ป่วยที่ได้รับ imiglucerase จะพบการสร้างภูมิคุ้มกันในช่วง 3-6 เดือนแรกของการรักษา และผู้ป่วย

ในกลุ่มที่ได้รับ alglucerase จำนวน 3 ราย พบการสร้าง ภูมิคุ้มกันภายใน 6 เดือนแรกของการรักษาและอีก 3 ราย พบภายใน 9 เดือน ซึ่งการตรวจพบการสร้างภูมิคุ้มกัน ไม่ส่งผลให้การตอบสนองต่อการรักษาลดลง และมีรายงานผู้ป่วยที่ตรวจพบการสร้างภูมิคุ้มกันจำนวน 3 ราย มีอาการ มึนงง คัน มีผื่นหลังจากการบริหารยา แต่ไม่มีรายใดมีอาการรุนแรงจนต้องหยุดการรักษา

นอกจากนี้พบรายงานประสิทธิภาพของการได้รับการรักษาด้วยวิธีเอนไซม์ทดแทนนาน 2-5 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยโรคโกเชอร์ชนิดที่ 1 จำนวน 1,028 ราย ซึ่งทำการ ศึกษาโดย Weinreb NJ และคณะ²¹ โดยการเก็บข้อมูล ที่ได้จากการรายงานของแพทย์เข้าสู่ระบบ โดยพิจารณา จากค่าความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน ความเข้มข้นของ เกล็ดเลือด ปริมาตรของตับและม้าม รวมถึงการเกิดการ ปวดกระดูกและกระดูกหักจากการรวบรวมและวิเคราะห์ ข้อมูลพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจาง ระดับความ เข้มข้นของฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นใกล้เคียงกับค่าปกติภาย หลังได้รับการรักษาด้วยเอนไซม์ภายใน 6-12 เดือน และ ยังสามารถตอบสนองต่อการรักษาตลอดระยะเวลา 5 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำจะมีการตอบสนอง ต่อการรักษาได้รวดเร็วในช่วง 2 ปีแรก แต่ในกลุ่มผู้ป่วย ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำและได้รับการผ่าตัดม้ามร่วมด้วย ระดับเกล็ดเลือดจะใกล้เคียงค่าปกติหลังได้รับการรักษา ภายใน 6-12 เดือน สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับและม้าม โต พบว่าขนาดของตับและม้ามลดลงหลังจากได้รับการ รักษาด้วยเอนไซม์ และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีรายงานการเกิด ปวดกระดูกหรือกระดูกหัก พบว่าร้อยละ 52 ไม่มีอาการ ปวดกระดูกหลังจากได้รับการรักษานาน 2 ปีและร้อยละ 94 ไม่มีกระดูกหักเพิ่ม

มีการศึกษาประสิทธิภาพของการได้รับการรักษา ด้วยเอนไซม์ imiglucerase ในระยะยาว ในกลุ่มผู้ป่วย โรคโกเชอร์ชนิดที่ 1 จำนวน 457 ราย โดยติดตามหลัง จากได้รับการรักษานาน 20 ปี²² พบว่าเอนไซม์ imiglu- cerase สามารถใช้รักษาโรคโกเชอร์ชนิดที่ 1 แบบระยะ ยาวได้อย่างมีประสิทธิภาพตั้งแต่ปีแรกของการรักษาและ สามารถคงประสิทธิผลนี้ต่อไปได้เป็นระยะเวลากว่า 20

ปี ยกเว้นการปวดกระดูก โดยพบว่าผู้ป่วยที่ยังคงมีม้าม ขนาดของตับและม้ามลดลงโดยขนาดของม้ามลดลงจาก เดิม 18.2 เท่าของขนาดปกติก่อนได้รับการรักษาเป็น 5.1 และ 4.2 เท่าของขนาดปกติ ในปี 10 และ 20 ตามลำดับ ขนาดของตับลดลงจากเดิม 1.8 เท่าของขนาดปกติเป็น 1 เท่าของขนาดปกติ ในปี 10 และ 20 รวมถึงระดับเกล็ด เลือดและความเข้มข้นของฮีโมโกลบินที่เพิ่มขึ้นใกล้เคียง ค่าปกติ โดยระดับเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นจากค่า $91.6 \times 10^9/L$ ก่อนเริ่มการรักษาเป็น $168 \times 10^9/L$ และ $169.1 \times 10^9/L$ ในปี 10 และ 20 ตามลำดับ และความเข้มข้นของฮีโม โกลบินเพิ่มขึ้นจาก 11.4 g/dL เป็น 13.7 และ 13.8 g/dL ในปี 10 และ 20 ตามลำดับ และอาการปวดกระดูก รวมถึงการเกิดกระดูกหักที่ลดลง และในผู้ป่วยที่ตัดม้าม ออกแล้ว ขนาดของตับลดลงจากเดิม 2.3 เท่าของขนาด ปกติก่อนได้รับการรักษาเป็น 1.1 และ 1 เท่าของขนาด ปกติ ในปี 10 และ 20 ตามลำดับ ความเข้มข้นของ ฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นจากเดิม 11.7 g/dL ก่อนเริ่มการ รักษาเป็น 13.3 และ 13.4 g/dL ในปี 10 และ 20 ตาม ลำดับ ระดับเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นจาก $229.1 \times 10^9/L$ เป็น $288.1 \times 10^9/L$ และ $257 \times 10^9/L$ ในปี 10 และ 20 ตาม ลำดับ และอาการปวดกระดูกรวมถึงการเกิดกระดูกหัก ที่ลดลง อีกทั้งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเอนไซม์ imiglucerase ตั้งแต่เด็กมีการเจริญเติบโตปกติ คือ มี ค่าน้ำหนักและส่วนสูงที่อยู่ในเกณฑ์ปกติเมื่อเข้าสู่ช่วงวัย รุ่น

ข้อควรระวังการใช้

ข้อมูลทั่วไป

ภาวะความดันในปอดสูง (pulmonary hyper- tension) และปอดอักเสบ (pneumonia) พบได้น้อย กว่าร้อยละ 1 ของผู้ป่วยโรคโกเชอร์ที่ได้รับการรักษาด้วย ยาฉีด imiglucerase และจากการเฝ้าสังเกตพบว่าภาวะ ความดันในปอดสูงและปอดอักเสบเป็นภาวะแทรกซ้อน ของโรคโกเชอร์ที่สามารถเกิดได้ทั้งในผู้ที่ได้รับและไม่ได้รับ imiglucerase ความสัมพันธ์ในการเกิดนี้จึงยังไม่สามารถ อธิบายได้ ดังนั้นหากผู้ป่วยมีอาการแสดงของระบบทาง

เดินหายใจ โดยไม่มีไข้ควรแจ้งแพทย์เพื่อประเมินภาวะความดันในปอดสูงด้วย

ในผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับการรักษาด้วยเอนไซม์ alglucerase (Ceredase®) และร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันหรือเกิด อาการแพ้ต่อเอนไซม์ alglucerase ควรใช้เอนไซม์ imiglucerase ด้วยความระมัดระวัง¹⁵

การก่อมะเร็ง การกลายพันธุ์และการเจริญพันธุ์ผิดปกติ

ไม่มีการศึกษาถึงผลของการใช้ยาฉีด imiglucerase ต่อการก่อมะเร็ง การกลายพันธุ์ และการเจริญพันธุ์ผิดปกติทั้งในสัตว์และมนุษย์¹⁵

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

ไม่มีการศึกษาในสตรีสืบพันธุ์ จึงยังไม่มีที่ทราบแน่ชัดว่ายาฉีด imiglucerase ทำให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ของหญิงตั้งครรภ์หรือมีผลต่อความสามารถในการเจริญพันธุ์หรือไม่ มีเพียงการรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลความปลอดภัยทั่วโลกของบริษัท Sanofi Genzyme ร่วมมือกับ International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry (ICGG) และ Pregnancy Sub-Registry ในหญิงที่เป็นโรคโกเชอร์และได้รับ imiglucerase ในช่วงก่อนหรือระหว่างตั้งครรภ์ พบว่าความถี่ในการแท้งโดยธรรมชาติเท่ากับร้อยละ 11.4 ถึง 22 และรายงานอัตราการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดซึ่งรวบรวมจากฐานข้อมูลความปลอดภัยทั่วโลกเท่ากับร้อยละ 3 ถึง 6²³ ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ imiglucerase ในช่วงตั้งครรภ์ เว้นแต่มีข้อบ่งชี้และแพทย์พิจารณาแล้วพบว่ามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น โดย imiglucerase ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม pregnancy category C^{15, 24}

การใช้ยาในมารดาให้นมบุตร

ปัจจุบันไม่มีการจัดว่า imiglucerase อยู่ใน lactation risk category กลุ่มใด โดยเอนไซม์ glucocerebrosidase นั้นพบได้เป็นปกติในน้ำนมแม่ ดังนั้นเมื่อได้รับเอนไซม์ imiglucerase ในขนาดการรักษาจึงสามารถพบในน้ำนมได้แต่พบได้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับน้ำนมแม่ปกติ ซึ่งคาดว่า imiglucerase ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายทารกได้น้อยเนื่องจากถูกทำลายโดยกรดในทางเดินอาหาร อีก

ทั้งพบว่ามารดาให้นมบุตรที่ป่วยเป็นโรคโกเชอร์และได้รับการรักษาด้วย imiglucerase เกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่ามารดาให้นมบุตรที่ไม่ได้รับการรักษา²⁵ ดังนั้นสามารถใช้ imiglucerase ในมารดาให้นมบุตรได้ แต่ควรใช้เอนไซม์ imiglucerase อย่างระมัดระวังโดยพิจารณาสุขภาพของมารดาและความเสี่ยงต่อการดำเนินไปของโรคโกเชอร์จากการให้นมบุตรร่วมด้วย และทั้งนี้พิจารณาจำกัดระยะเวลาให้นมบุตรไม่เกิน 6 เดือน เพื่อหลีกเลี่ยงการสูญเสียมวลกระดูกมากเกินไประหว่างให้นมบุตร^{15, 25}

การใช้ยาในเด็ก

สามารถใช้ยาในเด็กตั้งแต่อายุ 2 ถึง 16 ปี ซึ่งพบว่ายามีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเนื่องจากมีข้อมูลผลการศึกษาที่ได้รับการรับรองทางการแพทย์และมีประสบการณ์การใช้ระยะยาวภายหลังยาออกวางจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว (long term postmarketing)¹⁵

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการใช้ยาฉีด imiglucerase ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง¹⁵

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการใช้ยาฉีด imiglucerase ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง¹⁵

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นได้หลายแบบ แบ่งเป็น

- อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการบริหารยา การเพิ่มความถี่ หรือวิธีการบริหารยา

เกิดขึ้นได้ประมาณร้อยละ 13.8 ตัวอย่างอาการ เช่น ไม่สบายตัว ค้น บวม แผลไหม้ ผิบริเวณที่เจาะหลอดเลือดดำ เป็นต้น โดยอาการไม่พึงประสงค์แต่ละอาการเกิดขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 1 ของผู้ป่วยทั้งหมด

- การแพ้ยา

เกิดขึ้นได้ประมาณร้อยละ 6.6 โดยเริ่มเกิดอาการแพ้ในระหว่างบริหารยาหรือหลังบริหารยาไม่นาน ตัวอย่างอาการเช่น คัน บวม ผื่นลมพิษ (urticaria) บวมขึ้นใต้ผิวหนัง (angioedema) แขนงหน้าอก หายใจไม่ออก ตัวเขียว ความดันต่ำ เป็นต้น อาการไม่พึงประสงค์แต่ละอาการเกิดขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 1.5 ของผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งสามารถป้องกันล่วงหน้าก่อนบริหารยาด้วยยาในกลุ่ม anti-histamine และ/หรือกลุ่ม corticosteroid และลดอัตราเร็วในการบริหารยา¹⁵

- อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ

เกิดขึ้นได้ประมาณร้อยละ 6.5 ตัวอย่างเช่น คลื่นไส้ ปวดท้อง อาเจียน ท้องเสีย ผื่น อ่อนเพลีย ปวดหัว มีไข้ วิงเวียน หนาวสั่น ปวดหลัง หัวใจเต้นเร็ว เป็นต้น ซึ่งแต่ละอาการเกิดขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 1.5 ของผู้ป่วยทั้งหมด²⁶

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในแต่ละช่วงอายุจะแตกต่างกัน โดยวัยเด็ก (อายุ 2-12 ปี) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ หอบเหนื่อย มีไข้ คลื่นไส้ บวม อาเจียน ขณะที่วัยรุ่น (อายุมากกว่า 12-16 ปี) และวัยผู้ใหญ่ (อายุมากกว่า 16 ปี) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ ปวดหัว คัน และผื่น^{15, 26, 27}

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ยังไม่มีข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาฉีด imiglucerase กับยาอื่น ๆ¹⁵

การเก็บรักษา

เก็บยาที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส เนื่องจากตัวยาเป็นเอนไซม์ชนิดผงแห้งไม่มีสารกันเสีย ดังนั้นหลังละลายผงยาจึงควรเจือจางยาต่อทันทีและไม่ควรเก็บไว้ใช้ต่อในคราวหลัง

ความคงตัวของหลังละลายผงยา: มีความคงตัว 12 ชั่วโมง เมื่อเก็บที่อุณหภูมิห้อง (25 องศาเซลเซียส) และที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส

ความคงตัวของเจือจางยา: มีความคงตัว 24 ชั่วโมง เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส¹⁵

ประเด็นสำคัญในการดำเนินงานของเภสัชกรเพื่อให้เกิดความเหมาะสมและปลอดภัยแก่ผู้ป่วยในการใช้ยา imiglucerase

เภสัชกรมีบทบาทตั้งแต่เริ่มการสั่งจ่ายจนกระทั่งการส่งมอบยาให้ผู้ป่วย เนื่องด้วยยาฉีด imiglucerase จัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2563 ประเภทบัญชี จ(2) การสั่งจ่ายยาให้ถูกต้องตามเกณฑ์และเงื่อนไขจะส่งผลให้ใช้ยาได้อย่างสมเหตุสมผลและคุ้มค่า การตรวจสอบขนาดยา ความถี่และวิธีการบริหารยา รวมถึงการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาถือเป็นสิ่งสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาขนาดที่ถูกต้อง มีประสิทธิภาพและปลอดภัย นอกจากนี้เภสัชกรต้องมีความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับยา ทั้งเรื่องการเก็บรักษา ข้อควรระวังเพื่อคงสภาพของยา เป็นต้น และเภสัชกรที่มีบทบาทในกระบวนการเตรียมยาโดยตรงควรมีการถ่ายทอดความรู้และประเมินผลแก่ผู้ปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องอย่างสม่ำเสมอเพื่อเป็นการประกันคุณภาพงานที่ได้รับมอบหมาย

บทบาทของยาฉีด imiglucerase ในเวชปฏิบัติ

imiglucerase ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในการใช้รักษาโรคโกเชอร์ชนิดที่ 1 ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2537 และประเทศไทยบัญญัติอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2563 ประเภทบัญชี จ(2) โดยรายละเอียดเป็นดังนี้

บัญชี จ(2) หมายความว่า รายการยาสำหรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นเฉพาะ ให้เข้าถึงยาได้อย่างสมเหตุสมผล คุ้มค่าและยั่งยืน ซึ่งมีการจัดกลไกกลางเป็นพิเศษในการกำกับการใช้ยาภายใต้ความรับผิดชอบร่วมกันของระบบประกันสุขภาพ ซึ่ง “รายการยาสำหรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นเฉพาะ” หมายความว่า ยาที่จำเป็นต้องใช้สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย โดยยาที่มีความเหมาะสมที่จะใช้เพียงบางข้อบ่งใช้ หรือมีแนวโน้มจะมีการสั่งจ่ายไม่ถูกต้อง หรือเป็นยาที่ต้องอาศัยความรู้ ความชำนาญเฉพาะโรค หรือใช้เทคโนโลยีขั้นสูง และเป็นยาที่มีราคาแพงมาก หรือส่งผลอย่างมากต่อความสามารถในการจ่ายตัวของสังคม และผู้ป่วยจึงต้องมีระบบกำกับและอนุมัติการสั่งจ่ายยาที่

เหมาะสม เพื่อให้เป็นไปตามข้อบ่งใช้และเงื่อนไขการสั่งใช้ยาจึงจะก่อประโยชน์สูงสุด

สำหรับแนวทางกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ต้องปฏิบัติตามแนวทางที่กำหนดทุกข้อ เพื่อให้ตรวจสอบโดยกลไกกลางในขนาดที่ได้ ประกอบด้วยหัวข้อดังต่อไปนี้ คือ

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา แบ่งเป็น ระบบที่ต้องขออนุมัติก่อนการรักษา (pre-authorization) และ ระบบที่ต้องขออนุมัติภายหลังการรักษา (post-authorization)

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล ต้องมีความเหมาะสมในประเด็นที่สำคัญ เช่น ความพร้อมของเครื่องมืออุปกรณ์ที่ต้องใช้ในการรักษา/วินิจฉัยโรค ความพร้อมของบุคลากรที่ต้องใช้ในการรักษา/วินิจฉัยโรค เป็นต้น

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา แพทย์ผู้สั่งใช้ยาต้องมีคุณสมบัติในการใช้ยาให้เป็นไปอย่างสมเหตุสมผลตามแนวทางกำกับการใช้ยาที่กำหนด โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ผู้ทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์ หรือหน่วยงานกลางที่ได้รับมอบหมาย

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา/เกณฑ์การวินิจฉัยโรค ได้แก่ ข้อกำหนดในการวินิจฉัยโรค หรือการใช้ยาให้เป็นไปตามมาตรฐานการรักษาและหลักฐานทางวิชาการ เนื่องจากยาบัญชี จ(2) เป็นยาที่มีความเหมาะสมที่จะใช้เพียงบางข้อบ่งใช้ หรือมีแนวโน้มจะมีการสั่งใช้ยาไม่ถูกต้อง หรือเป็นยาที่ต้องอาศัยความรู้ ความชำนาญเฉพาะโรค หรือใช้เทคโนโลยีขั้นสูง เพื่อให้เป็นไปตามข้อบ่งใช้

5. ขนาดยาที่แนะนำ/วิธีการให้ยา โดยมีข้อกำหนดตามมาตรฐานการรักษาและหลักฐานทางวิชาการ

6. ระยะเวลาในการรักษา โดยมีข้อกำหนดตามมาตรฐานการรักษาและหลักฐานทางวิชาการ

7. การติดตาม/การประเมินผลการรักษา โดยมีข้อกำหนดตามมาตรฐานการรักษาและหลักฐานทางวิชาการเพื่อให้ทราบถึงผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ และการพิจารณาตรวจวินิจฉัยที่จำเป็นเพื่อปรับปรุงแนวทางการรักษาผู้ป่วยตามความเหมาะสม

8. ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม ที่มีข้อมูลทางวิชาการสนับสนุนเพื่อให้เกิดประโยชน์ในการรักษา

แนวทางการกำกับการใช้ยาฉีด imiglucerase

แนวทางการกำกับการใช้ยาฉีด imiglucerase ในข้อบ่งใช้รักษาโรคโกเชอร์ ชนิดที่ 1 รายละเอียดเป็นดังนี้^{3, 15}

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

1.1 กำหนดให้ขออนุมัติการใช้ยา imiglucerase ชนิดฉีดจากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์ ได้แก่ สถานพยาบาล แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโลหิตวิทยาและด้านเวชพันธุศาสตร์ และลงทะเบียนผู้ป่วยโดยมีแพทย์สองสาขาวิชาดังกล่าวต่อผู้ป่วย 1 ราย

1.2 แพทย์ผู้ทำการรักษาต่อเนื่องกรอกแบบฟอร์มที่คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนดทุก 3 เดือน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

2.1 มีความพร้อมในการวินิจฉัยโรคสามารถตรวจและ/หรือ แปลผลการทำงานของเอนไซม์ glucocerebrosidase ได้ หรือ สามารถตรวจและ/หรือ แปลผลการกลายพันธุ์ของยีน GBA1

2.2 มีความพร้อมในการรักษาโดยการบริยาย imiglucerase และ บริหารจัดการในการรักษาต่อการปลูกถ่ายไขกระดูก

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นอายุรแพทย์หรือกุมารแพทย์ที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภา และมีความเชี่ยวชาญในอนุสาขาลโลหิตวิทยา หรือ เวชพันธุศาสตร์ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา imiglucerase ในโรคโกเชอร์ ชนิดที่ 1 โดยมีเกณฑ์ดังนี้

4.1 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโกเชอร์ ชนิดที่ 1 โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยครบทุกข้อดังนี้

4.1.1 ได้รับการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งต่อไปนี้

• Enzyme analysis แล้วพบว่าเอนไซม์ glucocerebrosidase มีการทำงานลดลงในระดับที่เข้าช่วยการเป็นโรค หรือ

- ตรวจพบการกลายพันธุ์ก่อโรคของยีน GBA1

4.1.2 ผู้ป่วยเป็นไปตามเกณฑ์อย่างน้อย 2 ข้อ ดังต่อไปนี้

- มีภาวะเลือดจางโดย Hb น้อยกว่า 85% ของ lower limit ของค่าปกติ

- เกล็ดเลือดต่ำกว่า $50,000/\text{mm}^3$ อย่างน้อย 2 ครั้งต่อเนื่องกัน เป็นเวลาห่างกัน 1 เดือนโดยไม่มีสาเหตุอื่นที่สามารถแก้ไขได้ **หรือ** มี spontaneous bleeding จากเกล็ดเลือดต่ำ

- แสดงอาการรุนแรงที่เกิดจาก splenic infarction

- ตรวจม้ามพบ huge splenomegaly (หมายถึง ขอบล่างของม้ามลงมาถึงขอบบนของ iliac crest หรือ ขอบด้านในข้าม midline)

- มีอาการทางกระดูก ได้แก่ อาการวิกฤติเฉียบพลันของกระดูก (acute bone crisis) ได้แก่ ปวดกระดูกรุนแรงร่วมกับมีไข้และเม็ดเลือดขาวเพิ่มสูงขึ้นโดยไม่พบเชื้อจาก blood culture **หรือ** avascular necrosis **หรือ** กระดูกหักเอง

- มีอาการทางปอดที่รุนแรง เช่น ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดผิดปกติ (เช่น SpO_2 ต่ำกว่า 95% ที่ room air) ความดันเลือดในปอดสูง (ตรวจโดยการสวนหัวใจ หรือ echocardiogram) **หรือ** มีภาวะแทรกซ้อน hepatopulmonary syndrome

- การเจริญเติบโตของร่างกายช้ามาก (failure to thrive) คือ มีน้ำหนักหรือส่วนสูงต่ำกว่า 3rd percentile เมื่อเทียบกับอายุทั้งนี้โดยไม่เกิดจากสาเหตุอื่น

4.1.3 ตรวจไม่พบอาการรุนแรงทางระบบประสาทซึ่งเป็นลักษณะของโรคโกเชอร์ ชนิดที่ 2 และ 3 ดังนี้

- พัฒนาการช้าในเด็ก
- พัฒนาการหรือสติปัญญาถดถอยในเด็กและสมองเสื่อมในผู้ใหญ่ (dementia)
- การกลอกตาผิดปกติ (oculomotor apraxia)
- กลืนลำบาก
- อ้าปากไม่ขึ้น (trismus)
- แขนขาเกร็ง

- มีการเคลื่อนไหวผิดปกติ เช่น เกร็งหลังแอ่น (opisthotonos) เดินเซ ชัก

4.1.4 ผู้ป่วยและผู้ปกครองลงนามรับทราบ ว่าต้องมารักษาอย่างต่อเนื่องด้วยยาและการปลูกถ่ายไขกระดูก หากไม่มาติดตามตามนัดหรือปฏิเสธการปลูกถ่ายไขกระดูกเมื่อสามารถทำได้ อาจมีผลต่อการได้รับยาต่อ

4.2 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)

4.3 หน่วยงานสิทธิประโยชน์จัดตั้งคณะทำงาน (clinical review committee) เพื่อทำการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยโรคโกเชอร์ ทุก 6 เดือน

5. ขนาดยาที่แนะนำ

ขนาดยาฉีด imiglucerase ที่แนะนำ ในที่นี้ระบุเฉพาะ Cerezyme® ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยคือขนาดยาเริ่มต้น 30-60 ยูนิตต่อกิโลกรัม โดยให้หยดทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ ภายใน 1-2 ชั่วโมง ทุก 2 สัปดาห์ กรณีผลการตอบสนองเป็นไปอย่างเหมาะสม ให้พิจารณาลดขนาดยาลง 10-15 ยูนิตต่อกิโลกรัม โดยขนาดยาสูงสุดของผู้ป่วยไม่เกิน 60 ยูนิตต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์

6. ระยะเวลาในการรักษาและเกณฑ์การหยุดยา

6.1 ให้ทำการประเมินผลการรักษาทุก 6 เดือน เพื่อพิจารณาปรับขนาดยาตามเกณฑ์ในข้อที่ 5

6.2 ให้พิจารณาหยุดยาเมื่อผู้ป่วยมีเกณฑ์เข้ากันได้กับเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

6.2.1 ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแม้จะให้ยาในขนาดสูงสุดเป็นเวลา 6 เดือนแล้ว โดยประเมินจากเกณฑ์บ่งชี้การรักษาที่เริ่มให้ยา ตามตารางที่ 5

6.2.2 มีการกำเริบของระบบอื่น

6.2.3 เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา imiglucerase แบบรุนแรง

6.2.4 ผู้ป่วยไม่มารับการฉีดยาเกิน 3 ครั้ง ในระยะเวลา 3 เดือน อย่างไม่สมเหตุผล

6.2.5 ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นผลสำเร็จ ด้วยการตรวจเอนไซม์ glucocerebrosidase ในเม็ดเลือดขาว มีการทำงานไม่ต่ำกว่าครึ่งหนึ่งของค่าปกติ

ตารางที่ 5 เกณฑ์บ่งชี้การรักษาและดัชนีวัดผลการรักษาโรคโกเชอร์ ชนิดที่ 1 ด้วยยา imiglucerase

อวัยวะ/ระบบ ร่างกาย (Domain)	เกณฑ์บ่งชี้การรักษา (Indication for therapy)	Therapeutic goals
ระบบโลหิต	- เลือดจาง Hb น้อยกว่า 85% ของ lower limit ของค่าปกติ - เกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000/mm³ โดยไม่มีสาเหตุอื่นที่สามารถแก้ไขได้ หรือ มี spontaneous bleeding	- ผู้ชาย ตั้งแต่ 12 g/dL - ผู้หญิง ตั้งแต่ 11 g/dL - เด็ก ตั้งแต่ 10 g/dL - ปริมาณเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นจนถึงระดับที่ไม่เกิดเลือดออกเอง - ปริมาณเกล็ดเลือดเป็นปกติในผู้ป่วยที่ตัดม้ามแล้ว - ปริมาณเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น 1.5 เท่า เทียบกับก่อนได้รับการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่ได้ตัดม้าม
ตับและม้าม	- แสดงอาการรุนแรงที่เกิดจาก splenic infarction - Huge splenomegaly ขอบล่างของม้ามลงมาถึงขอบบนของ iliac crest หรือ ขอบด้านในข้าม midline ซึ่งวัดขนาดโดยการตรวจร่างกาย	- ม้ามมีขนาดยุบลงอย่างน้อยร้อยละ 50 - ไม่มีอาการจากม้ามขาดเลือดอีก - ม้ามมีขนาดยุบลงร้อยละ 50 เทียบกับก่อนได้รับการรักษาหรือม้ามมีขนาดยุบลงและใหญ่ไม่เกิน 8 เท่าของคนปกติ ซึ่งตรวจหรือวัดโดยวิธี ultrasonography หรือ MRI - ตับมีขนาดยุบลงร้อยละ 30 เทียบกับก่อนได้รับการรักษาหรือตับมีขนาดยุบลงและใหญ่เกิน 1.25 เท่าของคนปกติ ซึ่งตรวจหรือวัดโดยวิธี ultrasonography หรือ MRI - หน้าที่ตับที่ผิดปกติมีการเปลี่ยนแปลงดีขึ้น
กระดูก	อาการวิกฤติเฉียบพลันของกระดูก (acute bone crisis) โดยปวดกระดูกรุนแรงร่วมกับมีไข้และเม็ดเลือดขาวเพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะเชื้อจากเลือดไม่ขึ้น หรือ มี avascular necrosis หรือ กระดูกหักเอง	- ไม่มีอาการวิกฤติเฉียบพลันของกระดูกเกิดขึ้นอีก - อาการปวดลดลง - เอกซเรย์ หรือ MRI หรือ BMD กระดูกมีการเปลี่ยนแปลงดีขึ้น - ไม่มีกระดูกหักเองเพิ่มใหม่อีก - เพื่อให้ผลรักษาด้วยการผ่าตัดโรคทางกระดูกดีขึ้น
ปอด	มีอาการทางปอดที่รุนแรง เช่น ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดดำผิดปกติ (SpO₂ less than 95% room air) ความดันเลือดในปอดสูง (pulmonary hypertension) หรือ มีภาวะแทรกซ้อน hepatopulmonary syndrome	- ความดันเลือดในปอดสูงมีการเปลี่ยนแปลงดีขึ้น - ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดไม่ต่ำ - ภาวะ hepatopulmonary syndrome กลับมาดีขึ้นหรือหายไป
การเจริญเติบโต	การเจริญเติบโตของร่างกายช้ามาก คือ มีน้ำหนักหรือส่วนสูงต่ำกว่า 3rd percentile เมื่อเทียบกับอายุ	น้ำหนักส่วนสูงค่อย ๆ กลับมาดีขึ้นเข้าสู่เกณฑ์ปกติ

6.2.6 ผู้ป่วยหรือผู้ปกครองปฏิเสธการปลูกถ่ายไขกระดูก เมื่อสามารถหา donor ได้แล้ว

6.3 ให้มีคณะกรรมการที่หน่วยงานสิทธิประโยชน์แต่งตั้ง (clinical review committee) พิจารณาเป็นรายบุคคลในกรณีอื่น ๆ

บทสรุป

ยาฉีด imiglucerase เป็นเอนไซม์ที่นำมาใช้ทดแทนเพื่อรักษาโรคโกเชร์ (enzyme replacement therapy, ERT) ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรมหายากที่เกิดจากยีนผิดปกติ ทำให้ร่างกายขาดหรือบกพร่องเอนไซม์ glucocerebrosidase ทำให้เกิดการสะสมของสารประเภท

ไขมันที่บริเวณอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายส่งผลให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติ การเตรียมยามีความสำคัญเพราะยามีราคาแพง ต้องใช้ความระมัดระวังเพราะอาจทำให้โปรตีนเสียหายซึ่งจะส่งผลต่อประสิทธิภาพของยาได้ ดังนั้นเภสัชกรจึงมีบทบาทสำคัญในการทำหน้าที่ให้คำแนะนำหรือเตรียมยาฉีดนี้เพื่อให้ได้ยาที่มีคุณภาพ รวมทั้งการให้คำแนะนำเรื่องอาการไม่พึงประสงค์และการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถให้ยาป้องกันล่วงหน้าด้วยยาในกลุ่ม antihistamine และ/หรือยาในกลุ่ม corticosteroid หรือการลดอัตราเร็วในการบริหารยา ซึ่งเป็นการทำให้มีประสิทธิภาพในการรักษาและเพิ่มความปลอดภัยแก่ผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Novo JB, Morganti L, Moro AM, Paes Leme AF, Serrano SMDT, Raw I, et al. Generation of a Chinese hamster ovary cell line producing recombinant human glucocerebrosidase. J Biomed Biotechnol. 2012;2012:875383.
2. Tanphaichitr VS, Suvatth V, Mahasandana C, Sachapong P, Veerakul G, Kankirawatana S, et al. Gaucher's disease; thirty-two years experience at Siriraj Hospital. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1999;30 Suppl 2:143-7.
3. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2563 [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 5 กุมภาพันธ์ 2564]. สืบค้นจาก: <https://dpf.mod.go.th/pdf/บัญชียาหลักแห่งชาติ-พ-ศ-2563>.
4. Bohra V, Nair V. Gaucher's disease. Indian J Endocrinol Metab. 2011;15(3):182-6.
5. Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. Eur J Intern Med. 2006;17 Suppl:S2-5.
6. National Gaucher Foundation. What is Gaucher disease? [Internet]. [cited 2021 Feb 2]. Available from: <https://www.gaucherdisease.org/about-gaucher-disease/what-is/>.
7. มูลนิธิโรคพันธุกรรมแอลเอสดี. โรคพันธุกรรม LSD ชนิด Gaucher [Internet]. [cited 2021 Feb 2]. Available from: <http://www.lsdthailand.com/lsd/index.php/ct-menu-item-5/ct-menu-item-7>.
8. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. Int J Mol Sci. 2017;18(2):441.
9. Shawky RM, Elsayed SM. Treatment options for patients with Gaucher disease. Egypt J Med Hum Genet. 2016;17(3):281-5.
10. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2018;68:203-8.
11. Elstein D, Zimran A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. Biologics. 2009;3:407-17.
12. Weinreb NJ. Imiglucerase and its use for the treatment of Gaucher's disease. Expert Opin Pharmacother. 2008;9(11):1987-2000.
13. Educe Design & Innovation Inc. Imiglucerase [Internet]. [cited 2021 Feb 4]. Available from: <https://>

- go.drugbank.com/drugs/DB00053.
14. MIMS. Imiglucerase [Internet]. [cited 2021 Feb 4]. Available from: <https://www.mims.com/thailand/drug/search?q=imiglucerase>.
 15. Genzyme Corporation. Cerezyme® (imiglucerase for injection) [Internet]. 2003 [cited 2021 Feb 5]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2005/20367s066lbl.pdf.
 16. Pastores GM. Recombinant glucocerebrosidase (imiglucerase) as a therapy for Gaucher disease. *Bio-Drugs*. 2010;24(1):41-7.
 17. Phenix CP, Rempel BP, Colobong K, Doudet DJ, Adam MJ, Clarke LA, et al. Imaging of enzyme replacement therapy using PET. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(24):10842-7.
 18. Freire E, Schön A, Hutchins BM, Brown RK. Chemical denaturation as a tool in the formulation optimization of biologics. *Drug Discov Today*. 2013;18(19-20):1007-13.
 19. Genzyme Corporation. Cerezyme Preparation & Administration [Internet]. [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://www.cerezyme.com/-/media/EMS/Conditions/RareDiseases/Brands/Cerezyme/pdf/Cerezyme%20Preperation%20and%20Administration.pdf?la=en>.
 20. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med*. 1995;122(1):33-9.
 21. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med*. 2002;113(2):112-9.
 22. Weinreb NJ, Camelo JS, Charrow J, McClain MR, Mistry P, Belmatoug N. Gaucher disease type 1 patients from the ICGG Gaucher Registry sustain initial clinical improvements during twenty years of imiglucerase treatment. *Mol Genet Metab*. 2021;132(2):100-11.
 23. Raynor L, Batista J, Carloni L, Gudivada B, Lewis G, Sekulic D, et al. Real-world outcomes in pregnant imiglucerase-treated patients with Gaucher disease: Data from the global safety database and International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher registry pregnancy sub-registry maintained by Sanofi Genzyme. *Mol Genet Metab*. 2019;126:S122.
 24. Genzyme Corporation. Cerezyme: EPAR-Product Information [Internet]. [cited 2021 Feb 7]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000157/WC500024112.pdf.
 25. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Imiglucerase. [Updated 2020 Apr 20]. [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501690/>
 26. Genzyme Corporation. Safety was evaluated in clinical trials and a long-term observational monitoring database [Internet]. [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://www.cerezyme.com/hcp/about-cerezyme/safety>.
 27. Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2007;90(2):157-63.