

กรณีศึกษาภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากวอริโคนาโซล

Voriconazole-induced CNS Toxicity: A Case Study

รสสุคนธ์ ทาซัด ภ.บ.(การบริบาลทางเภสัชกรรม)
ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: PR008945@gmail.com

Rossukon Takhad Pharm.D.(Pharmaceutical Care)
Pharmacy Department, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University
e-mail: PR008945@gmail.com

บทคัดย่อ

ภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากวอริโคนาโซลเป็นฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย และมีความสัมพันธ์กับระดับวอริโคนาโซลในเลือดที่สูงเกินระดับปกติ ร่วมกับมีปัจจัยอื่นที่ทำให้มีการขจัดยาออกได้ลดลง ภาวะพิษนี้สามารถป้องกันได้โดยการเริ่มใช้ยาในขนาดที่แนะนำ (ขนาดยาตามน้ำหนักตัว) ตรวจสอบติดตามการทำงานของตับ ตรวจวัดระดับวอริโคนาโซลในเลือด ผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวสามารถหายได้โดยการหยุดยาหรือลดขนาดยา และแก้ไขปัจจัยร่วมที่เป็นสาเหตุของภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากวอริโคนาโซล บทความนี้เป็นกรณีศึกษาผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 40 ปี มีโรคประจำตัวเป็น B cell - acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) ได้รับวอริโคนาโซลชนิดรับประทานขนาด 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง (4.7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) เพื่อรักษาการติดเชื้อราที่ปอด หลังได้รับยา 3 วัน ผู้ป่วยมีอาการสับสน พูดเรื่อยเปื่อย หูแว่ว (ได้ยินเสียงคนพูด) เห็นภาพหลอน (เห็นนางฟ้าปลายเตียง) แพทย์คาดว่าผู้ป่วยเป็นภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากวอริโคนาโซล จึงสั่งให้เภสัชกรประเมิน ซึ่งจากผลตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและประวัติการรักษา พบว่าผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่สูงกว่าคำแนะนำเล็กน้อย และมีค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติ ซึ่งสาเหตุดังกล่าว ทำให้ระดับวอริโคนาโซลในเลือดเพิ่มสูงขึ้นจนเกิดภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง

จากกรณีศึกษาแสดงให้เห็นว่าการป้องกันพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากวอริโคนาโซลมีความสำคัญ

Abstract

Voriconazole-induced central nervous system (CNS) toxicity is a common adverse drug reaction (ADR). It is associated with voriconazole plasma level higher than normal trough concentrations and other factors decreasing elimination of voriconazole. This CNS toxicity can be prevented by prescribing the recommended dose of voriconazole, on weight-based dosing, monitoring liver function test, and monitoring therapeutic drug level of voriconazole. Reduction or discontinuation of voriconazole could alleviate this ADR. In addition, the co-precipitating factor of voriconazole-induced CNS toxicity should be resolved. This is a case study of a 40-years old woman with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) developing confusion, disorganized speech symptoms, and hallucinations after three days of oral administration of voriconazole at 200 mg every 12 hours (4.7 mg/kg) for treatment of invasive pulmonary aspergillosis. Voriconazole-induced CNS toxicity was diagnosed and pharmacist was consulted. On reviewing the physical examination, the laboratory tests, and the medication history, there were evidences of a little bit higher blood level of voriconazole than recommended level and

รับบทความ: 19 กรกฎาคม 2564

แก้ไข: 20 ตุลาคม 2564

ตอบรับ: 27 พฤศจิกายน 2564

เภสัชกรสามารถมีบทบาทในการป้องกันการเกิดภาวะดังกล่าว โดยการคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ทบทวนขนาดยาที่ได้รับ ยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย รวมถึงปฏิกิริยาระหว่างยา พร้อมทั้งให้คำปรึกษาแนะนำในการตรวจติดตามค่าการทำงานของตับและการตรวจวัดระดับยาในเลือด รวมถึงช่วยสืบค้นสาเหตุและปัจจัยร่วมในการเกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากวอริโคนาโซล

abnormal liver function test. These led to high blood level of voriconazole and induced CNS toxicity.

This report indicates the importance of preventing voriconazole-induced CNS toxicity. Pharmacist can play role in this prevention by screening high-risk patients, reviewing administered dose, and co-administered drugs, identifying drug interactions, consulting to monitor liver function test and therapeutic drug level, assessing for causes and co-precipitating factors leading to voriconazole-induced CNS toxicity.

คำสำคัญ: วอริโคนาโซล; พิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง; อาการไม่พึงประสงค์จากยา

Keyword: voriconazole; central nervous system toxicity; CNS toxicity; adverse drug reaction

การอ้างอิงบทความ:

รสสุคนธ์ ทาซัด. กรณีศึกษาภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากวอริโคนาโซล. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(3): 221-228.

Citation:

Takhad R. Voriconazole-induced CNS toxicity: A case study. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(3):221-228.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. เพื่อให้ทราบถึงกลไก สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากวอริโคนาโซล
2. เพื่อให้ทราบถึงหลักการบริหารยา การตรวจติดตามระดับยาในเลือดและการปรับขนาดยาของวอริโคนาโซล
3. เพื่อให้สามารถประยุกต์ใช้ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และหลักฐานทางวิชาการของวอริ-

โคนาโซลในการพิจารณาเลือกขนาดยาสำหรับผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม

บทนำ

วอริโคนาโซล (voriconazole) เป็นยาต้านเชื้อราในกลุ่ม triazole รุ่นใหม่ ซึ่งออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อราได้กว้าง ตามคำแนะนำของ Infectious Diseases Society of America (IDSA 2016) แนะนำให้ใช้เป็นยาทางเลือกแรกในการรักษาการติดเชื้อรา *Aspergillus* spp. แบบลุกลาม รวมทั้งใช้รักษาและป้องกันการติดเชื้อรา *Candida*, *Scedosporium* spp. และ *Fusarium* spp. ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง cytochrome P-450-mediated 14-alpha-lanosterol demethylation ของเชื้อรา ยา มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 96 ยา

ถูกเปลี่ยนสภาพโดยกลุ่มเอนไซม์ cytochrome P-450 (CYP) ในตับ ได้แก่ CYP2C19 (major), CYP2C9 (minor), CYP3A4 (minor) ยาส่วนใหญ่ถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยการเมแทบอลิซึมที่ตับและมีขนาดยาน้อยกว่าร้อยละ 2 ถูกขับออกในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะ^{1,2} เนื่องจากยามีเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง มีความแตกต่างกันระหว่างแต่ละบุคคล และภายในบุคคล จึงมีคำแนะนำให้มีการตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือด เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการรักษา และป้องกันอาการข้างเคียงที่จะเกิดขึ้น^{1,2,3} อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบได้บ่อย ได้แก่ การมองเห็นบกพร่อง

ค่าการทำงานของตับผิดปกติ ใช้ ผื่น อาเจียน คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดศีรษะ บวมตามปลายมือปลายเท้า และ ปวดท้อง นอกจากนี้ยังพบผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ ระบบประสาท เช่น ประสาทหลอน ง่วงซึม เป็นต้น ปัจจุบันประเทศไทยมียาจำหน่าย 2 รูปแบบคือรูปแบบยาฉีดและยาเม็ดแบบรับประทาน ขนาดและวิธีใช้ในการรักษาเชื้อรา *Aspergillus* แบบลูกกลามคือเริ่มต้นด้วย 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้อาหาร 12 ชั่วโมง ใน 24 ชั่วโมงแรก หลังจากนั้นให้ 4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้อาหาร 12 ชั่วโมง สำหรับยาที่อยู่ในรูปแบบรับประทานแนะนำให้รับประทานยาตอนท้องว่าง (1 ชั่วโมงก่อนอาหารหรือ 1 ชั่วโมงหลังอาหาร) เพื่อเพิ่มการดูดซึมยา^{1,2}

ภาวะพิษต่อระบบประสาทจาก voriconazole เป็นภาวะที่พบได้บ่อย ประมาณร้อยละ 4-16 อาการแสดงได้แก่ ชาปลายประสาท ง่วงซึม ประสาทหลอน กระสับกระส่าย นอนไม่หลับ สับสน ชัก ตากระตุก หูแว่ว เป็นต้น ซึ่งส่วนใหญ่เป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง จากหลายการศึกษายังไม่พบกลไกในการเกิดอาการดังกล่าวที่ชัดเจนแต่พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับ voriconazole ที่เพิ่มสูงขึ้น^{2,4-9} ซึ่งปกติช่วงของการรักษาคือ 1-5.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรงหรือ MIC ของเชื้อ มีค่า 2 มิลลิกรัม/ลิตร ช่วงของการรักษาคือ 2-6 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และพบว่าที่ระดับยามากกว่า 5.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางและการมองเห็นบกพร่อง^{1,3,4,10} โดยระยะเวลาเฉลี่ยหลังเริ่มยาจนเกิดอาการทางระบบประสาทส่วนกลางคือ 7 วัน (3-22 วัน)^{5,9} ซึ่งอาการดังกล่าวสามารถหายได้โดยการหยุดยาหรือลดขนาดยา⁵⁻⁸ โดยอาการจะดีขึ้นหลังจากหยุดยา 24 ชั่วโมงถึง 2 สัปดาห์⁴

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 40 ปี น้ำหนัก 42 กิโลกรัม สูง 152 เซนติเมตร มาโรงพยาบาลตามนัดเพื่อรับยาเคมีบำบัดสูตร Hyper CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone)

ประวัติความเจ็บป่วยในอดีต

เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) with CNS involvement S/P allogeneic hematopoietic stem cell transplant

ปัจจุบันมี relapse B-ALL

ยาที่ได้รับก่อนเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล

Acyclovir 400 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเข้า-เย็น

Trimethoprim 80 มิลลิกรัม/sulfamethoxazole 400 มิลลิกรัม รับประทานหลังอาหารเข้าเฉพาะ วันจันทร์ พุธ ศุกร์

ความเจ็บป่วยในปัจจุบัน

ผู้ป่วยหญิงอายุ 40 ปี น้ำหนัก 42 กิโลกรัม มารับยาเคมีบำบัดตามนัด สูตร Hyper CVAD หลังได้รับยาเคมีบำบัดไป 9 วัน ผู้ป่วยมีไข้ หนาวสั่นเล็กน้อย เจ็บใต้ชายโครงขวาเวลาหายใจเข้าเล็กน้อย แพทย์ส่ง CT chest with contrast พบ multiple air space consolidation of RUL, RLL and LLL with peripheral GGO and small cavity formation at RUL and RLL ผลตรวจ galactomannan ในเลือด (serum galactomannan: SGM) เท่ากับ 1.16 (positive, cut point ≥ 0.5)³ และน้ำล้างปอด (brochoalveolar lavage galactomannan: BAL GM) เท่ากับ 9.4 (positive, cut point $0.5-1$)³ แพทย์วินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น probable invasive pulmonary aspergillosis (probable IPA) และเริ่มให้ voriconazole ชนิดรับประทาน ขนาด 250 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 2 ครั้งและตามด้วย 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง หลังได้รับ voriconazole 3 วัน ผู้ป่วยมีอาการสับสน พูดเรื่อยเปื่อย หูแว่ว (ได้ยินเสียงคนพูด) นอนไม่หลับ ไม่ปวดศีรษะ ไม่อ่อนแรง ถามตอบรู้เรื่องบ้างในบางครั้ง แพทย์ให้ quetiapine 25 มิลลิกรัม รับประทานครึ่งเม็ดก่อนนอน เพื่อรักษาอาการดังกล่าว 3 วันต่อมาผู้ป่วยมีอาการไม่ดีขึ้นมีละเมอพูดคนเดียว สับสนมากขึ้น เห็นภาพหลอน (เห็นนางฟ้าปลายเตียง) บอก

ชื่อสถานที่ถูก มีสัปดาห์เวลา พุดนอกเรื่องตลอด แพทย์คาดว่าผู้ป่วยเป็นภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole แพทย์จึงสั่งให้เภสัชกรประเมินและสั่งเจาะระดับ voriconazole ในเลือดและตรวจติดตามค่าการทำงานของตับ พบว่าค่าการทำงานของตับผิดปกติ คือ ALP/GGT (208/141) เพิ่มขึ้นจากค่าปกติประมาณ 3 เท่า ระดับ voriconazole ในเลือด 8.38 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งเหนือกว่าช่วงของการรักษา (keep 1-5.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร³)

ประวัติการแพทย์

L-asparaginase ผื่นแดงบริเวณแขน ค้น ความดันโลหิตต่ำ

ผลการตรวจร่างกาย

Vital signs: T 38, BP 130/80, RR 20, P 100

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 8.9 g/dL, Hct 26.8 %, Platelet 31,000, WBC 120, Neutrophil 0 %,

Electrolyte: Na 134 mEq/L, K 4.06 mEq/L, Cl 112 mEq/L, HCO₃ 23.7 mEq/L

Renal function: BUN 6 mg/dL, Scr 0.44 mg/dL

รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในระหว่างที่นอนโรงพยาบาล

ระหว่างนอนโรงพยาบาล ผู้ป่วยได้รับยาตามรายการยาที่แสดงในตารางที่ 1 และมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการดังแสดงในตารางที่ 2

อภิปรายกรณีศึกษา

จากหลาย ๆ การศึกษา^{1,3-11} พบว่าอาการทางระบบประสาทจาก voriconazole จะสัมพันธ์กับระดับยาที่มากกว่า 5-6 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีการเพิ่มขึ้นของค่าเอนไซม์จากตับ มีความผิดปกติของ polymorphism (CYP2C19) การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา รวมทั้งการได้รับยาในขนาดที่สูงกว่าคำแนะนำ

เมื่อวิเคราะห์ถึงสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole

ในผู้ป่วยรายนี้ พบว่า

1. ขนาดยาเริ่มต้น voriconazole 250 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง (6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ใน 24 ชั่วโมงแรกตามด้วย 200 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง (4.7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) จะเห็นว่าขนาดยาที่ได้รับสูงกว่าที่แนะนำเล็กน้อย ปกติแนะนำให้ใช้ในขนาด 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 2 ครั้งตามด้วย 4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง^{1,2}

2. มีระดับยาในเลือดสูงกว่าช่วงของการรักษา (8.38 มิลลิกรัมต่อลิตร) (keep 1-5.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร³)

3. เมื่อพิจารณาถึงยาอื่นที่ได้รับร่วมด้วย ไม่พบปฏิกิริยาระหว่างยาที่สามารถเพิ่มระดับ voriconazole ในเลือด และไม่พบว่ายาเหล่านั้นมีผลทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง

4. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของระดับอิเล็กโทรไลต์เป็นปกติ

5. ผลตรวจ MRI brain: no abnormal leptomeningeal enhancement, focal mass, acute infarction, hydrocephalus จึงไม่คิดถึงภาวะแทรกซ้อนจากโรค B-ALL หรือความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง

6. เนื่องจากยาส่วนใหญ่ถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยการเมแทบอลิซึมที่ตับ มีการอิมิตัวของการเมแทบอลิซึม พบรายงานการเกิดพิษต่อตับ ร้อยละ 18 (ไม่จำเป็นต้องเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร่วมด้วย)² และพบว่าเมื่อระดับยาที่เพิ่มขึ้นทุก 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับ ได้ร้อยละ 7-17¹² จากการศึกษาพบว่าคนที่ระดับยามีค่าสูงขึ้นร่วมกับมีการทำงานของตับที่ผิดปกติจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อระบบประสาทมากขึ้น^{2,4-9} ในผู้ป่วยรายนี้มีการเพิ่มขึ้นของค่าเอนไซม์ตับประมาณ 3 เท่า และมีระดับยาในเลือดที่สูงกว่าค่าปกติ จึงคิดว่าน่าจะเป็นสาเหตุของการเกิดพิษต่อระบบประสาทได้

7. Voriconazole ถูกเปลี่ยนสภาพผ่านเอนไซม์ CYP ในตับ ได้แก่ CYP2C19 (major), CYP2C9 (minor), CYP3A4 (minor) ซึ่งปกติคนเอเชียจะพบ polymor-

ตารางที่ 1 รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับในระหว่างที่นอนโรงพยาบาล

รายการยา	วันที่เริ่ม voriconazole											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tazocin® 4.5 g IV q 6 hr	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Neutromax® 300 µg sc เย็น	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Acyclovir 400 mg 1 x 2 pc	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Bactrim® 400/80 mg 1 x 1 pc จ, พ, ศ	/	-	-	/	-	/	-	/	-	-	/	-
Voriconazole 250 mg 1 x 2 PO ac	/											
Voriconazole 200 mg 1 x 2 PO ac ^A	/	/	/	/	/	/	/	hold	hold			
Voriconazole 100 mg 1 x 2 PO ac										/	/	/
Dextromethorphan 1 x 3 pc		/	/	/	/	/	/	/	off			
KCl 500 mg 1 x 2 pc				/	/	/	2x3	/	/	/	/	/
Quetiapine 25 mg ½ x 1 hs				/	/	/	/	/	/	/	/	/
NAC long® 600 mg 1 x 2									/	/	/	/

/: ได้รับยา

-: ไม่ได้รับยา

A: เวลารับประทานยา คือ 7.00, 19.00 น เวลารับประทานอาหาร คือ 8.00, 17.00 น

ตารางที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล

การตรวจ ทางห้องปฏิบัติการ	วันที่เริ่ม voriconazole											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
BAL GM	0.57			9.4								
SGM	1.16			0.1								
Voriconazole level (mcg/ml)						8.13				0.1		
AST (5-34 U/L)	24				20				28		34	
ALT (0-55 U/L)	51				20				18		44	
ALP (40-150 U/L)	62				208				173		154	
GGT (9-36 U/L)	50				141				120		102	
TB (0.2-12 mg/dl)	0.6				1.1				1.1		0.7	
DB (0-0.5 mg/dl)	0.3				0.7				0.7		0.4	
PT (sec)					11							
INR					1.1							

phism CYP2C19 poor metabolizer ร้อยละ 14-19 ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ทำการตรวจ polymorphism ดังกล่าวซึ่งหากผู้ป่วยรายนี้เป็นแบบ poor metabolizer ก็อาจส่งผลให้การกำจัดยาลดลง ซึ่งส่งผลให้มีระดับยาในเลือดที่สูงขึ้นได้¹¹⁻¹²

8. ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อระดับ voriconazole ในเลือด ได้แก่ ยามีเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง มีความแตกต่างกันระหว่างแต่ละบุคคลและภายในบุคคล ซึ่งอาจส่งผลต่อระดับยาที่ต่างกันได้ นอกจากนี้ยังพบว่าอาหารมีผลต่อการดูดซึมของยา ยาที่อยู่ในรูปแบบรับประทานแนะนำให้รับประทานยาตอนท้องว่าง (1 ชั่วโมงก่อนอาหารหรือ 1 ชั่วโมงหลังอาหาร) เพื่อเพิ่มการดูดซึมยา^{1,2} ผู้ป่วยรายนี้รับประทานยาตอนท้องว่างตามคำแนะนำ จึงคิดว่าปัจจัยนี้ไม่มีผลต่อระดับยาในเลือดของผู้ป่วย

ดังนั้นจากข้อมูลดังกล่าวจึงคิดว่า ภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole ในผู้ป่วยรายนี้เกิดได้จากหลายปัจจัย ได้แก่ ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่สูง

กว่าคำแนะนำ ค่าการทำงานของตับที่เพิ่มสูงขึ้น ระดับยาในเลือดที่สูงกว่าช่วงของการรักษา ร่วมกับผู้ป่วยอาจมีความผิดปกติของ polymorphism CYP2C19

การรักษาภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole พบว่ามีการศึกษาที่แนะนำแนวทางเมื่อเกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole ดังแสดงในตารางที่ 3¹⁰ โดยปกติอาการพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole สามารถหายได้โดยการหยุดยาและปรับลดขนาดยาตามระดับยาที่วัดได้⁵⁻⁸ เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น (ประเมิน child-pugh score = B) จึงคิดว่าค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของการกำจัดยาน่าจะนานขึ้นกว่าปกติ (ปกติประมาณ 6 ชั่วโมง) มีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มี child-pugh score A, B และ C มีค่าครึ่งชีวิตของยาเพิ่มขึ้นเป็น 24.4, 29.1 และ 60.7 ชั่วโมง ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าค่าการกำจัดยา (clearance) มีค่าลดลงในผู้ป่วย child-pugh score A, B และ C คือ 3.31, 2.54 และ 2.04 ลิตร/ชั่วโมง มีคำแนะนำการปรับ

ตารางที่ 3 แนวทางการปรับขนาด voriconazole (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 10)

ระดับ voriconazole ต่ำสุดในเลือด (trough level: ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	แนวทางการปรับขนาดยา
0.0 - 0.6	เพิ่มขนาดยา 100 มิลลิกรัม ตรวจวัดระดับยาวันที่ 5 หลังเริ่มขนาดยาใหม่
0.7 - 0.9	เพิ่มขนาดยา 50 มิลลิกรัม ตรวจวัดระดับยาวันที่ 5 หลังเริ่มขนาดยาใหม่
1.0 - 4.0	ให้ขนาดยาเท่าเดิม
4.1 - 5.5	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม ตรวจวัดระดับยาวันที่ 5 หลังเริ่มขนาดยาใหม่
5.6 - 7.9	หยุดยา เจาะวัดระดับยาทุกวัน และเริ่มให้ยาอย่างน้อยในขนาด 100 มิลลิกรัม เมื่อระดับยาต่ำสุดในเลือด ≤ 2.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และตรวจวัดระดับยาวันที่ 5 หลังเริ่มขนาดยาใหม่
≥ 8	หยุดยา เจาะวัดระดับยาทุกวัน และเริ่มให้ยาในขนาดครึ่งหนึ่ง (ลดร้อยละ 50) ของขนาดยาเดิม เมื่อระดับยาต่ำสุดในเลือด ≤ 2.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และตรวจวัดระดับยาวันที่ 5 หลังเริ่มขนาดยาใหม่

ขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง (child-pugh score A, B) โดยให้ใช้ขนาดยาเริ่มต้นเท่ากับผู้ที่ไม่มีปัญหาในการทำงานของตับแต่แนะนำให้ลดขนาดยาเพื่อรักษาต่อเนื่องลงร้อยละ 50^{2,13} ผู้ป่วยรายนี้แพทย์ได้ทำการรักษาโดยการหยุด voriconazole เป็นเวลา 2 วัน และเจาะวัดระดับยาก่อนเริ่มขนาดยาใหม่เท่ากับ 0.1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และเริ่มขนาดยาใหม่เป็น 100 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง (ลดขนาดยาลงร้อยละ 50) และสั่งเจาะวัดระดับยาที่ 5 วัน หลังเริ่มขนาดยาใหม่ เท่ากับ 0.3 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จึงปรับขนาดยาเป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ตามคำแนะนำจากตารางที่ 3 ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาจนหายจากภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole อาการทางระบบประสาทเริ่มดีขึ้น 2 วันหลังหยุดยาและไม่มีอาการทางระบบประสาทส่วนกลางหลังเริ่มขนาดยาใหม่ ค่าการทำงานของตับดีขึ้นภายใน 2 สัปดาห์หลังจากหยุดยาและลดขนาดยา หลังจากนั้นมีการตรวจติดตามระดับ voriconazole ในเลือดที่ 3 สัปดาห์หลังเริ่มยา เท่ากับ 1.24 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ที่ 6 สัปดาห์ เท่ากับ 2.93 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ไม่พบความผิดปกติของค่าการทำงานของตับและระบบประสาท ผลตรวจ CT chest: decrease multifocal consolidation at RUL and both lower lobe แพทย์จึงทำการรักษาต่อให้ครบ 3 เดือน แต่เนื่องจากผู้ป่วยมีการพยากรณ์ของโรคมะเร็งที่ไม่ดี ไม่ตอบสนองต่อยาที่รักษา ผู้ป่วยขอรับการรักษาแบบประคับประคอง แพทย์จึงหยุด voriconazole หลังได้รับยาไป 8 สัปดาห์ และผู้ป่วยเสียชีวิตในที่สุดหลังรักษาด้วย voriconazole ไป 10 สัปดาห์

เภสัชกรมีบทบาทในการป้องกันการเกิด รวมถึงค้นหาสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อระบบประสาท โดยเมื่อมีการสั่งใช้ voriconazole เภสัชกรทบทวนขนาดยาและรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ดูเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาให้เหมาะสม (ยาที่อยู่ในรูปแบบรับประทาน

แนะนำให้รับประทานยาตอนท้องว่าง (1 ชั่วโมงก่อนอาหารหรือ 1 ชั่วโมงหลังอาหาร)) เพื่อเพิ่มการดูดซึมยา ดูปฏิกริยาระหว่างยา ให้คำแนะนำแพทย์ตรวจวัดระดับยาในเลือดที่สภาวะคงที่ (steady state) 5-7 วันหลังเริ่มยาหรือปรับขนาดยา และแนะนำให้เจาะวัดระดับยาซ้ำเมื่อสภาวะของผู้ป่วยและปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับยามีการเปลี่ยนแปลง หรือมีสภาวะที่สงสัยอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยเจาะเลือดก่อนรับประทานยา 15-30 นาที³ แนะนำแพทย์ตรวจติดตามระดับการทำงานของตับก่อนได้รับยาและขณะได้รับยา เพื่อให้พิจารณาปรับขนาดยาที่เหมาะสม และให้คำแนะนำเพิ่มเติมเรื่องการใช้ยาพร้อมชนิดอื่น อาหารเสริมและสมุนไพร และการดูแลตัวเอง แก่ผู้ป่วย อาการแสดงของภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้ หากผู้ป่วยมีอาการผิดปกติระหว่างการให้ยาให้รีบแจ้ง แพทย์ พยาบาล และเภสัชกรทันที

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

จากกรณีศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole สามารถเกิดได้จากหลายปัจจัยที่ส่งเสริมกัน โดยมักพบในผู้ป่วยที่อายุมาก ได้รับยาในขนาดที่ไม่เหมาะสม มีการทำงานของตับที่ลดลง มีปฏิกริยาระหว่างยา การทำงานของเอนไซม์ cytochrome P-450 ในตับลดลง รูปแบบของยาและเวลาการให้ยาไม่เหมาะสม นอกจากนี้ยังมีเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง มีความแตกต่างกันระหว่างแต่ละบุคคลและภายในบุคคล ซึ่งจากปัจจัยที่หลากหลายเหล่านี้สามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์แก่ผู้ป่วยและทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับประสิทธิภาพจากการรักษาได้ ดังนั้นการตรวจติดตามระดับยาในเลือด (therapeutic drug monitoring: TDM) จึงมีความจำเป็นเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย voriconazole เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยามากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63:20-3.
2. Vfend™ [package insert]. Pfizer (Thailand) limited; 2016.
3. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdogan S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002. PMID: 29544767.
4. Bayhan GI, Garipardic M, Karaman K, Akbayram S. Voriconazole-associated visual disturbances and hallucinations. *Cutan Ocul Toxicol*. 2015;35(1):80-2.
5. Demir SÖ, Atici S, Akkoç G, Yakut N, Ekizolu NB, Eralp EE, et al. Neurologic adverse events associated with voriconazole therapy: report of two pediatric cases. *Case Rep Infect Dis*. 2016;2016:3989070. doi: 10.1155/2016/3989070. PMID: 27313918.
6. Levine MT, Chandrasekar PH. Adverse effects of voriconazole: over a decade of use. *Clin transplant*. 2016;30:1377-86.
7. Jansen JW, Sen SK, Moenster RP. Elevated voriconazole level associated with hallucinations and suicidal ideation: a case report. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):ofw215. doi: 10.1093/ofid/ofw215. PMID: 28480228.
8. Zonios DI, Banacloche JG, Childs R, Bennett JE. Hallucinations during voriconazole therapy. *Clin infect dis*. 2008;47(1):e7– e10.
9. Imhof A, Schaer DJ, Schneemann M, Laffer R, Schanz U. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring [Abstract]. *Int J Infect Dis*. 2006;10(s1):S62.
10. Perreault S, McManus D, Anderson A, Lin T, Ruggero M, Topal JE. Evaluating a voriconazole dose modification guideline to optimize dosing in patients with hematologic malignancies. *J Oncol Pharm Practice*. 2019;25(6):1305–11.
11. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak SR, Henning S, Scot SA. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):45-51.
12. อภรณ์ ไซยาคำ, เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐนันท์, ศิริลักษณ์ ใจ-เชื้อ, บรรณาธิการ. การประยุกต์เภสัชจลนศาสตร์ทางคลินิก. พิมพ์ครั้งที่ 1. ขอนแก่น: โรงพิมพ์คณานันทวิทยา; 2556.
13. Lin XB, Huang F, Tong L, Xia YZ, Wu JJ, Li J, et al. Pharmacokinetics of intravenous voriconazole in patients with liver dysfunction: A prospective study in the intensive care unit. *Int J Infect Dis*. 2020;93:345–52.