Methylphenidate SODAS: ยารักษาโรคสมาธิสั้นรูปแบบออกฤทธิ์นาน

Methylphenidate SODAS: A Long-acting Formulation for Treatment of ADHD

อรรณพ ภู่ประดิษฐ์, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามาธิบดี
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: annop.pharm@gmail.com

ณัฏฐวรรณ ชูสกุล, ภ.บ.(บริบาลเภสัชกรรม)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ปิยมหาราชการุณย์
e-mail: nutthawan.chu@gmail.com

Annop Phupradit, B.Pharm.,
M.Sc. in Pharm.(Clinical Pharmacy)
Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital
Corresponding author e-mail: annop.pharm@gmail.com

Nutthawan Chusakul,
Pharm.D.(Pharmaceutical Care)
Pharmacy Department, Siriraj Piyamaharajkarun Hospital
e-mail: nutthawan.chu@gmail.com

บทคัดย่อ

Methylphenidate เป็นยาที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางในกลุ่ม stimulant ที่ใช้สำหรับการรักษาโรคสมาธิสั้นกันอย่างแพร่หลาย จากข้อจำกัดในการใช้ methylphenidate รูปแบบปลดปล่อยทันที คือการมีค่าครึ่งชีวิตที่สั้น ทำให้ต้องบริหารยาหลายครั้งในแต่ละวัน และทำให้เกิดปัญหาต่าง ๆ อาทิ ความไม่สะดวกในการใช้ยา ความไม่ร่วมมือในการรับประทานยา ปัจจุบันจึงมีการพัฒนา methylphenidate ในรูปแบบออกฤทธิ์นาน นั่นคือ methylphenidate Spheroidal Oral Drug Absorption System (SODAS) เป็นยาในรูปแบบออกฤทธิ์นาน ที่ใช้เทคโนโลยี SODAS โดยภายในแคปซูลแข็งประกอบด้วยเม็ดบีดส์ (beads) ที่มีตัวยาสำคัญในรูปแบบปลดปล่อยทันทีร้อยละ 50 และรูปแบบปลดปล่อยแบบทยอยร้อยละ 50 ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้เร็วภายใน 1 ชั่วโมง และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานถึง 8 ชั่วโมง จึงสามารถบริหารยาเพียงวันละ 1 ครั้ง จากผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า methylphenidate SODAS มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการหลักของโรคสมาธิสั้นได้ ไม่แตกต่างจากยารูปแบบออกฤทธิ์ทันทีและรูปแบบออกฤทธิ์นานอื่น ๆ

Abstract

Methylphenidate (MPH) is a central nervous system stimulant which is most frequently prescribed for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). However, MPH immediate release formulation are limited of using due to short half-life, and this leads to the problems associated with multiple daily dosing, inconvenience, and non-compliance. The Spheroidal Oral Drug Absorption System of methylphenidate (SODAS-MPH), a new generation long-acting MPH formulation is developed. SODAS-MPH contains 50% of immediate-release (IR) beads which provide a rapid onset of action within 1 hour and 50% of extended-release (XR) beads, an effect of which lasts up to 8 hours, allowing patients to take once daily dose. Based on the clinical evidence, the efficacy of SODAS-MPH in ADHD patients was non-inferior to IR-MPH and other XR-MPH. SODAS-MPH is

รับบทความ: 9 เมษายน 2566 **แก้ไข:** 30 กันยายน 2566 **ตอบรับ:** 15 ตุลาคม 2566

นอกจากนี้ methylphenidate SODAS ยังมีข้อดีสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาการกลืนหรือมีภาวะทางเดินอาหารอุดตัน เนื่องจากสามารถแกะเปลือกแคปซูลนำเม็ดบีดส์ที่อยู่ด้านในออกมาได้ อีกทั้งเม็ดบีดส์ยังสามารถละลายได้ดีไม่ทำให้เกิดการอุดตันของทางเดินอาหาร ขนาดยาแนะนำสำหรับการใช้ methylphenidate SODAS ในการรักษาโรคสมาธิสั้น เริ่มต้นด้วย 20 มิลลิกรัม/วัน และปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น 10 มิลลิกรัม/สัปดาห์ โดยขนาดยาสูงสุดคือ 60 มิลลิกรัม/วัน (เด็ก) และ 80 มิลลิกรัม/วัน (ผู้ใหญ่) ทั้งนี้การปรับขนาดยาจะพิจารณาตามอาการทางคลินิกและผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

also beneficial to patients with swallowing difficulties or gastrointestinal obstruction because the capsule can be opened, allowing the use of the beads inside. Furthermore, the beads can dissolve completely and will not cause an obstruction in the gastrointestinal tract. The recommended dose of SODAS-MPH for the treatment of ADHD should be initiated at 20 mg once daily in the morning and may be adjusted in 10 mg increments at weekly interval to a maximum dosage of 60 mg once daily in children and 80 mg once daily in adults. The dosage adjustment should be considered according to clinical response and related side effects.

คำสำคัญ: โรคสมาธิสั้น; รูปแบบยาออกฤทธิ์นาน; methylphenidate, SODAS

Keyword: ADHD; long-acting formulation; methylphenidate; SODAS

การอ้างอิงบทความ:
อรรณพ ภู่ประดิษฐ์, ณัฏฐวรรณ ชูสกุล. Methylphenidate SODAS: ยารักษาโรคสมาธิสั้นรูปแบบออกฤทธิ์นาน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3):351-70.

Citation:
Phupradit A, Chusakul N. Methylphenidate SODAS: a long-acting formulation for treatment of ADHD. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3):351-70.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายข้อมูลที่สำคัญของโรคสมาธิสั้นและยาที่ใช้ในการรักษาโรคสมาธิสั้นได้
2. อธิบายข้อมูลที่สำคัญรวมถึงข้อจำกัดของ methylphenidate ในรูปแบบต่าง ๆ ได้
3. อธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ รูปแบบการนำส่งยา และข้อมูลที่สำคัญจากการศึกษาทางคลินิกของ methylphenidate SODAS ได้
4. สามารถประยุกต์ใช้ methylphenidate SODAS ในการรักษาโรคสมาธิสั้น โดยสามารถกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม รวมทั้งติดตามผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

บทนำ

โรคสมาธิสั้น หรือ attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) จัดเป็นโรคในกลุ่มความผิดปกติของการพัฒนาระบบประสาท (neurobehavioral disorder) ซึ่งพบบ่อยที่สุดในเด็กวัยเรียน พบอุบัติการณ์ในช่วงอายุ 3-17 ปี ร้อยละ 9.8[1] และพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 2 เท่า โดยร้อยละ 50 ของเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยสมาธิสั้นจะพบอาการเรื้อรังต่อเนื่องไปสู่วัยรุ่นหรือวัยผู้ใหญ่ และกรณีที่ไม่ได้รับการรักษาอาจเกิดผลกระทบต่อผู้ป่วยทั้งในด้านการเรียน อาชีพ ครอบครัว

และสังคม[1,2]

อาการและอาการแสดง

โรคสมาธิสั้นเป็นภาวะที่พบความผิดปกติทางด้านพฤติกรรมนอกเหนือกว่าพฤติกรรมตามปกติของเด็กในระดับพัฒนาการเดียวกัน สามารถแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มอาการ[2,3] ดังนี้

1. อาการอยู่ไม่นิ่ง (hyperactivity) เป็นอาการที่พบได้ชัดเจนตั้งแต่วัยเด็กเล็ก ผู้ป่วยมักมีอาการซุกซนมากกว่าปกติ ชอบวิ่ง เคลื่อนไหว เล่นส่งเสียงดังอยู่ตลอดเวลา เมื่อเข้าโรงเรียนมักชวนเพื่อนเล่นในเวลาเรียน ก่อกวนเพื่อนในชั้นเรียน และเมื่อเข้าสู่วัยรุ่นหรือผู้ใหญ่ อาการอยู่ไม่นิ่งอาจเหลือเพียงความรู้สึกกระวนกระวายใจ ไม่สามารถทำกิจกรรมอย่างสงบได้

2. อาการหุนหันพลันแล่น (impulsivity) เป็นอาการที่พบได้ตั้งแต่วัยเด็กเล็กเช่นกัน ผู้ป่วยมักทำกิจกรรมต่าง ๆ โดยไม่ระวังตัวหรือไม่ระวังอันตราย หงุดหงิดเมื่อต้องรอหรือไม่ได้ดั่งใจ และอาการจะชัดเจนขึ้นในช่วงวัยรุ่น ผู้ป่วยจะมีอาการใจร้อน วู่วาม หุนหันพลันแล่น ทำให้เกิดพฤติกรรมเสี่ยงอันตรายและเกิดอุบัติเหตุได้

3. อาการขาดสมาธิ (inattention) เป็นอาการที่ไม่ปรากฏชัดเจนในวัยเด็กเล็ก แต่จะสังเกตเห็นชัดเจนในวัยเรียน โดยผู้ป่วยมักมีอาการเหม่อ วอกแวกได้ง่ายตามสิ่งเร้า ไม่ตั้งใจฟัง ขาดความละเอียดรอบคอบในการทำงาน ไม่สามารถทำงานต่อเนื่องจนเสร็จสิ้น หลงลืมได้ง่าย ไม่สามารถบริหารเวลาในการทำกิจกรรมต่าง ๆ ได้

ทั้งนี้ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจะมีความผิดปกติในกลุ่มอาการหลักที่แตกต่างกัน โดยอาการจะเปลี่ยนแปลงไปตามช่วงอายุ กล่าวคือ ผู้ป่วยสามารถมีทั้ง 3 กลุ่มอาการหลักร่วมกันในวัยเด็ก แต่เมื่อเข้าสู่วัยรุ่นหรือวัยผู้ใหญ่อาการอยู่ไม่นิ่งจะพบลดลง แต่ยังพบอาการขาดสมาธิและหุนหันพลันแล่นได้

เกณฑ์การวินิจฉัย

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders Fifth edition (DSM-5)[4] กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยโรคสมาธิสั้นในวัยเด็ก ดังนี้ ผู้ป่วยต้องมีอาการขาดสมาธิ และ/หรือ อาการอยู่ไม่นิ่ง หุนหันพลันแล่น ที่มากกว่าปกติในเด็กระดับพัฒนาการเดียวกัน โดยเกิดอาการขึ้นอย่างน้อย 2 สถานการณ์ขึ้นไป เช่น เป็นทั้งที่บ้านและที่โรงเรียน จนทำให้เกิดปัญหาด้านสังคม การเรียน หรือการทำงานตามมา และเริ่มสังเกตพบอาการตั้งแต่ก่อนอายุ 12 ปี โดยต้องวินิจฉัยแยกออกจากภาวะและโรคอื่น ๆ เช่น โรคอารมณ์ผิดปกติ โรควิตกกังวล โรคบุคลิกภาพผิดปกติ (personality disorder) โรคหลายบุคลิก (dissociative disorder) รวมทั้งภาวะเป็นพิษหรือถอนจากสารเสพติด (substance intoxication/withdrawal) เช่น พิษจากสารตะกั่ว ผลข้างเคียงจากยา เช่น phenobarbital, theophylline เป็นต้น[3]

สาเหตุของการเกิดโรค

สาเหตุของการเกิดโรคสมาธิสั้น มีหลายปัจจัยประกอบร่วมกัน[2,5] โดยปัจจัยด้านพันธุกรรม (genetic factor) เป็นปัจจัยหลักที่สำคัญ พบรายงานอุบัติการณ์ในการเกิดโรคในเด็กจากครอบครัวที่พ่อแม่เป็นโรคสมาธิสั้นประมาณ 4-8 เท่า โดยยีน (gene) สำคัญที่มีความสัมพันธ์ในการเกิดโรค เช่น dopamine D4 receptor (DRD4), dopamine D5 receptor (DRD5), solute carrier family 6 member 3 (SLC6A3), solute carrier family 6 member 4 (SLC6A4), synaptosome associated protein 25 (SNAP-25), 5-hydroxytryptamine receptor 1B (HTR1B) และ dopamine beta-hydroxylase (DBH) ซึ่งส่วนใหญ่จะอยู่บริเวณ receptor และ transporter ของสารสื่อประสาท dopamine, serotonin และ norepinephrine[5] ส่วนปัจจัยด้านอื่น ๆ ได้แก่ ปัจจัยด้านประสาทวิทยา (neurobiological factor) พบรายงานว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคสมาธิสั้นจะมีเนื้อสมองส่วน cerebral และ cerebellar ลดลง มีพัฒนาการของสมองส่วน prefrontal cortex และ striatum ล่าช้า และยังพบรายงานความผิดปกติของสารสื่อประสาทโดยเฉพาะ dopamine และ norepinephrine ที่ลดลงในสมอง[2] และปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม เช่น ในระหว่างตั้งครรภ์มารดาสูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์ สัมผัสสารเคมี ยาฆ่าแมลง (organophosphate) ตะกั่ว เป็นต้น[5]

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 33 No 3 Sep - Dec 2023:351-370

เป้าหมายในการรักษา

โรคสมาธิสั้นสามารถพบได้ทั้งในวัยเด็กและผู้ใหญ่ ซึ่งจะมีอาการแสดงที่แตกต่างกัน ดังนั้น การตั้งเป้าหมายในการรักษาจึงแตกต่างกันตามอาการที่แสดงในแต่ละช่วงวัยกล่าวคือในวัยเด็กจะตั้งเป้าหมายให้ผู้ป่วยสามารถนั่งที่เก้าอี้ได้อย่างน้อย 20 นาที สามารถทำการบ้านได้เสร็จครบถ้วน สามารถเลือกใช้วิธีแสดงความคิดเห็นในชั้นเรียนได้อย่างเหมาะสม เป็นต้น สำหรับในวัยผู้ใหญ่จะตั้งเป้าหมายให้ผู้ป่วยสามารถอ่านหนังสือพิมพ์ที่ได้รับมอบหมายให้อ่านได้ ใช้เวลาในการทำภารกิจที่ได้รับมอบหมายได้อย่างเหมาะสม ภารกิจสำเร็จตามเป้าหมาย เป็นต้น และในกรณีที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น โรคซึมเศร้า โรคอารมณ์สองขั้ว โรคย้ำคิดย้ำทำ การตั้งเป้าหมายในการรักษาก็จะต้องครอบคลุมความผิดปกติเหล่านี้ร่วมด้วย[2,3]

การรักษา

การรักษาโรคสมาธิสั้นประกอบด้วยการรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacotherapy) และการใช้ยา (pharmacotherapy) โดยจะต้องใช้ทั้ง 2 วิธีร่วมกัน ทั้งนี้ การรักษาโดยไม่ใช้ยาที่สำคัญ ได้แก่ การให้คำปรึกษาแก่ผู้ดูแล เช่น พ่อแม่ผู้ปกครอง รวมทั้งครูในชั้นเรียนเกี่ยวกับความรู้เรื่องโรคสมาธิสั้นและการปรับพฤติกรรม เพื่อให้เข้าใจโรคได้อย่างถูกต้อง ทราบแนวทางในการรักษาและสามารถเตรียมรับมือกับปัญหาต่าง ๆ อีกทั้งทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษากับผู้ดูแลมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการรักษาด้วยวิธีจิตบำบัด ได้แก่ การทำจิตบำบัดประคับประคอง การบำบัดความคิดและพฤติกรรม เป็นต้น[2,3]

สำหรับการรักษาโดยใช้ยา ในปัจจุบันสามารถแบ่งกลุ่มยาที่ใช้รักษาโรคสมาธิสั้นออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ ยากลุ่ม stimulants และยากลุ่ม non-stimulants โดยยากลุ่ม stimulants เช่น dexamphetamine, methylphenidate และยากลุ่ม non-stimulants เช่น atomoxetine, clonidine, guanfacine โดยยาในกลุ่ม stimulant เป็นยาอันดับแรกในการรักษาโรคสมาธิสั้น ในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามใช้ยา เนื่องจากหลายการศึกษาพบว่ายามีประสิทธิภาพในการรักษาอาการหลักของโรคสมาธิสั้นได้ถึงร้อยละ 80-90 และมีความปลอดภัยจากการใช้ยา สำหรับยาในกลุ่ม non-stimulant เป็นทางเลือกในการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม stimulant และในผู้ป่วยที่มีโรคร่วม เช่น โรควิตกกังวล โรค Tic (โรคที่มีความผิดปกติทางระบบประสาท ทำให้มีอาการกระตุกของกล้ามเนื้อ หรือเปล่งเสียงซ้ำ ๆ) หรือมีปัญหาเกี่ยวข้องกับการใช้สารเสพติด[2,6]

ในประเทศไทย ยากลุ่ม stimulant มีเพียงรายการเดียว[3] คือ methylphenidate ออกฤทธิ์ยับยั้ง dopamine และ norepinephrine transporter บริเวณ presynaptic (ยามีความชอบจับกับ dopamine transporter มากกว่า norepinephrine transporter) ทำให้เพิ่มสารสื่อประสาท dopamine และ norepinephrine ในระบบประสาทส่วนกลาง โดยการเพิ่มสารสื่อประสาทที่บริเวณ prefrontal cortex จะเพิ่มสมาธิ ความสามารถในการจดจ่อ ความสามารถในการบริหารจัดการ ที่บริเวณ basal ganglia จะลดอาการอยู่ไม่นิ่ง และที่ hypothalamus จะช่วยควบคุมเรื่องอารมณ์[2,6]

Methylphenidate มีคุณสมบัติเป็น racemic mixture ประกอบด้วย *d*- และ *l-threo* isomer ในอัตราส่วน 1:1 โดย *d-threo* isomer มีความสามารถในการจับกับ dopamine และ norepinephrine transporter ที่แรงกว่า *l-threo* isomer ประมาณ 10 เท่า ในบางผลิตภัณฑ์มีการพัฒนาส่วนประกอบยาเฉพาะ *d*-isomer เป็นรูปแบบยาที่มีฤทธิ์รักษา จะเห็นได้ว่าคุณสมบัติเรื่อง racemic mixture จึงเป็นอีกหนึ่งประเด็นที่สำคัญในการตั้งตำรับยา[6] โดย *d,l-threo*-methylphenidate จะให้ผลในการรักษาภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน และมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ประมาณ 4 ชั่วโมง ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ คือ 10-15 มิลลิกรัม/วัน และปรับขนาดยาตามอาการแสดงของผู้ป่วย โดยขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ คือ 60 มิลลิกรัม/วัน[2,6]

อย่างไรก็ตาม methylphenidate มีข้อจำกัดในเรื่องระยะเวลาในการออกฤทธิ์ที่สั้น ทำให้การออกฤทธิ์ของยาไม่ต่อเนื่อง เกิดภาวะ rebound ของอาการโรคสมาธิสั้นทำให้ต้องบริหารยาหลายครั้งเพื่อควบคุมอาการ

ให้ครอบคลุมในช่วงระยะเวลาที่ต้องการ โดยเฉพาะในเด็กวัยเรียนจำเป็นต้องบริหารยาที่โรงเรียน ในผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องให้บุคลากรของโรงเรียนช่วยในการบริหารยาเกิดปัญหาความไม่สะดวกในการใช้ยาอีกทั้งยังพบปัญหาการถูกตีตราทางสังคม (social stigma) จากการใช้ยา นำไปสู่ปัญหาความไม่ร่วมมือในการรับประทานยาตามมา ดังนั้น ในปัจจุบันจึงมีการพัฒนา methylphenidate ให้อยู่ในระบบนำส่งยาที่ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น (ออกฤทธิ์อย่างน้อย 8 ชั่วโมง) ไม่จำเป็นต้องรับประทานยาเพิ่มในระหว่างวัน โดยในยา 1 เม็ด จะมีสัดส่วนของยาที่ปลดปล่อยทันที (immediate-release) และยาที่ปลดปล่อยแบบทยอย (extended release) ที่แตกต่างกันไปในแต่ละเทคโนโลยีของระบบการนำส่งยาที่เป็นผลิตภัณฑ์จำหน่าย[7] ดังแสดงในตารางที่ 1

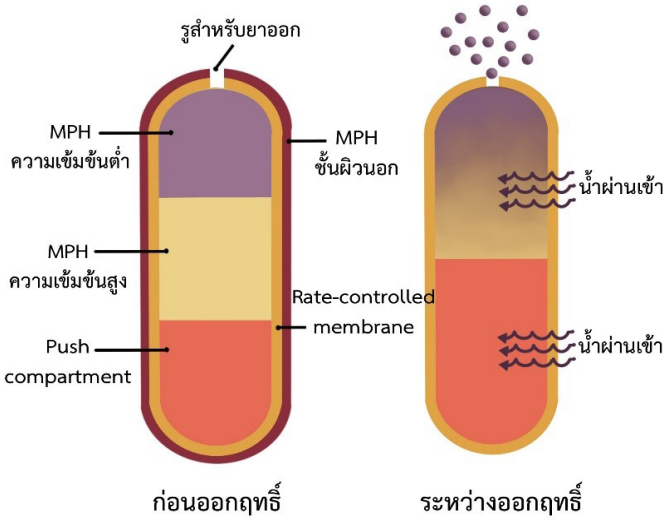
ในประเทศไทยรูปแบบ methylphenidate ที่ออกฤทธิ์นาน รูปแบบแรกที่มีการจำหน่ายในท้องตลาดคือ methylphenidate controlled-release (ชื่อการค้า Concerta®) ออกฤทธิ์ได้นานประมาณ 12 ชั่วโมง ใช้เทคนิค Osmotic Release Oral System (OROS) โดยโครงสร้างของยามีลักษณะเป็นเม็ดรูปร่างคล้ายแคปซูล (capsule-shaped tablets) มีรูเปิดที่ปลายด้านหนึ่งซึ่งคำนวณอัตราการปลดปล่อยยาไว้แล้ว ชั้นนอกสุดเคลือบด้วย methylphenidate ร้อยละ 22 ซึ่งจะละลายและดูดซึมทันทีหลังรับประทานยา ชั้นต่อมาเป็นปลอกที่มีคุณสมบัติ semipermeable membrane หุ้มโครงสร้างด้านในไว้ โดยโครงสร้างด้านในประกอบด้วย 3 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 บริเวณที่ใกล้รูเปิดของเม็ดยาจะบรรจุ methylphenidate ความเข้มข้นต่ำ ในส่วนถัดมาจะบรรจุ methylphenidate ที่ความเข้มข้นสูงขึ้นกว่าส่วนที่ 1 โดยทั้ง 2 บริเวณจะมี methylphenidate รวมกันได้ร้อยละ 78 และในส่วนที่ 3 จะเป็นส่วน push compartment โดยบรรจุสารต่าง ๆ เช่น cellulose acetate, polyethylene glycol, triacetin เมื่อน้ำเข้ามายังบริเวณส่วนที่ 3 จะทำให้สารต่าง ๆ เกิดการขยายตัว เกิดแรงผลักดันให้ยาในส่วนที่ 1 และ 2 ค่อย ๆ ผ่านออกมาบริเวณรูเปิด ทำให้ยาถูกดูดซึมสู่ร่างกายอย่างช้า ๆ ยาจึงออกฤทธิ์ได้นานขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 1 โดยระยะเวลาในการออกฤทธิ์เทียบเท่ากับการรับประทาน methylphenidate วันละ 3 ครั้ง อย่างไรก็ตาม methylphenidate controlled-release รูปแบบ OROS มีข้อควรระวังคือ ไม่สามารถหัก

ตารางที่ 1 รูปแบบ methylphenidate ชนิดออกฤทธิ์นาน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 7)

ชื่อการค้า	เทคโนโลยี	อัตราส่วน IR:XR (%)	ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ (ชั่วโมง)
Biphentin®	Multilayer-release bead	40:60	12
Concerta®	OROS	22:78	12
Equasym XL®	Diffucaps	30:70	8
Focalin XR®	SODAS	50:50	12
Medikinet® retard	Modified-release capsule	50:50	8
Ritalin LA®	SODAS	50:50	8
Ritalin SR®	Wax matrix	Continuous release	8

IR = immediate-release
LA = long acting
SR = sustained release
XL/XR = extended-release
OROS = osmotic release oral system
SODAS = spheroidal oral drug absorption system

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 33 No 3 Sep - Dec 2023:351-370



รูปที่ 1 ระบบการนำส่ง methylphenidate (MPH) รูปแบบ Osmotic Release Oral System (OROS) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 11)

แบ่ง หรือทำให้เม็ดยาแตกได้ เนื่องจากจะทำให้รูปแบบการออกฤทธิ์ของยาเสียไป อีกทั้งยังไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่มีปัญหาระบบทางเดินอาหารตีบแคบ เนื่องจากเม็ดยาจะไม่ถูกทำลายซึ่งอาจทำให้เกิดการอุดตันทางเดินอาหารตามมาได้[8-10]

ในปัจจุบันประเทศไทย ได้มีการนำเข้าและจัดจำหน่าย methylphenidate รูปแบบออกฤทธิ์นานเพิ่มขึ้นอีก 1 รายการ ในชื่อการค้า Ritalin LA®[12] โดยเทคโนโลยีที่ใช้มีความแตกต่างจาก methylphenidate OROS (Concerta®) รวมทั้งยังมีข้อมูลที่สำคัญในประเด็นต่าง ๆ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

Methylphenidate SODAS

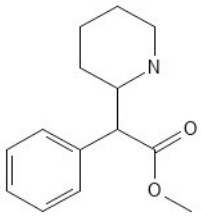
ข้อมูลทั่วไป

ชื่อสามัญ: Methylphenidate[13]

ชื่อทางเคมี: Methyl 2-phenyl-2-piperidin-2-ylacetate[13]

สูตรโมเลกุล: $C_{14}H_{19}NO_2$ มีโครงสร้างทางเคมี ดังแสดงใน**รูปที่ 2**

ผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย: ชื่อการค้า



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ methylphenidate

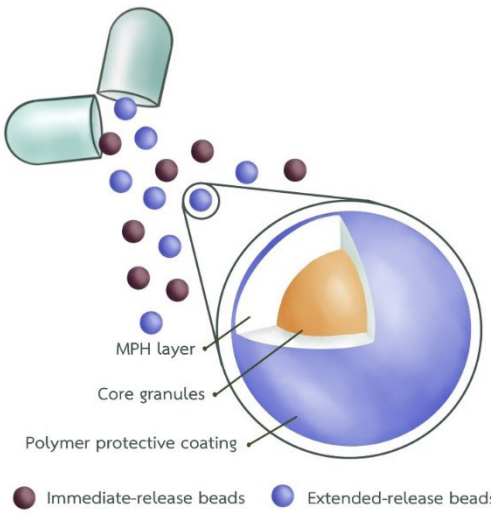
Ritalin LA® ขนาด 10, 20, 30 และ 40 มิลลิกรัม/แคปซูล จัดจำหน่ายโดย บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด[12]

รูปแบบการนำส่งยา: SODAS เป็นระบบการนำส่งยารูปแบบหนึ่งที่มีเทคนิคการปลดปล่อยยาโดยใช้เม็ด beads รูปทรงกลมที่มีขนาด 1-2 มิลลิเมตร ซึ่งประกอบด้วยตัวยาสำคัญและเคลือบด้วยพอลิเมอร์ที่ควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำคัญในระยะเวลาที่แตกต่างกัน ให้ปลดปล่อยทันที หรือปลดปล่อยแบบทยอย ที่เป็น enteric coated ส่งผลให้ยารูปแบบนี้สามารถลดจำนวนครั้งในการรับประทานยาต่อวัน อีกทั้งยังลดความผันแปรของระดับยาในเลือดที่ความแตกต่างของอัตราส่วนของระดับยาในเลือดที่ความเข้มข้นสูงสุดต่อระดับยาในเลือดที่ความเข้มข้นต่ำสุด (peak/trough ratios) และสำหรับผู้ที่มีปัญหาในการกลืนยาหรือไม่ชอบรับประทานยาเม็ด สามารถแกะเปลือกแคปซูลแล้วนำเม็ด beads ที่อยู่ภายในแคปซูลมาโรยลงบนอาหารที่จะรับประทานได้ (sprinkle dosing) โดยไม่ส่งผลกระทบต่อระบบการนำส่งยา แต่ห้ามเคี้ยวเม็ด beads เนื่องจากจะทำให้สูญเสียระบบการปลดปล่อยยาแบบทยอยได้[9,10,14]

ผลิตภัณฑ์ methylphenidate SODAS แต่ละแคปซูล ประกอบด้วยเม็ด beads ที่มีตัวยาสำคัญ methylphenidateในรูปแบบออกฤทธิ์ได้ทันทีและออกฤทธิ์นาน ในอัตราส่วนร้อยละ 50:50[9,10,14] ดังแสดงใน**รูปที่ 3**

เภสัชพลศาสตร์

สมองส่วน prefrontal cortex เป็นสมองส่วนที่สำคัญ ในการทำหน้าที่ในการควบคุมพฤติกรรม (behavior) ความสนใจต่อสิ่งเร้าหรือสมาธิ (attention) อารมณ์ (emotion) รวมถึงการวางแผนหรือตัดสินใจเพื่อให้บรรลุเป้าหมาย (executive function) โดยอาศัยการทำงานที่เหมาะสมของสารสื่อประสาท dopamine และ norepinephrine ในการจับกับตัวรับบริเวณ post-synaptic (ตัวรับ D1, D3 สำหรับสารสื่อประสาท dopamine และตัวรับ α2-adrenergic สำหรับสารสื่อประสาท norepinephrine) ทำให้เกิดการส่งสัญญาณประสาท และการทำหน้าที่ต่าง ๆ ของสมองบริเวณนี้ โดยสารสื่อประสาท dopamine มีหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับ การเรียนรู้ แรงจูงใจ และระบบการให้รางวัล ส่วนสารสื่อประสาท norepi-



รูปที่ 3 ระบบการนำส่ง methylphenidate (MPH) รูปแบบ Spheroidal Drug Absorption System (SODAS) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 14)

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 33 No 3 Sep - Dec 2023:351-370

nephrine มีหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับความจำ ความคิดความเข้าใจ และการตอบสนองต่อสิ่งเร้า[15]

ในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น พบว่า สมองส่วน prefrontal cortex มีระดับสารสื่อประสาท dopamine และ norepinephrine ที่ลดลง ก่อให้เกิดกระบวนการส่งสัญญาณประสาทที่ไม่มีประสิทธิภาพ ทำให้เกิดอาการต่าง ๆ ของโรคสมาธิสั้นตามมา โดยพบว่าอาการอยู่ไม่นิ่ง อาการขาดสมาธิ และอาการหุนหันพลันแล่นสัมพันธ์กับการทำงานของสมองบริเวณ prefrontal motor cortex บริเวณ dorsolateral prefrontal cortex และบริเวณ orbital frontal cortex ตามลำดับ[15]

Methylphenidate สามารถกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางผ่านการยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท norepinephrine และ dopamine บริเวณ presynaptic neuron ทำให้เพิ่มระดับของ norepinephrine และ dopamine ใน synaptic cleft โดยเฉพาะบริเวณ prefrontal cortex ทำให้รักษาอาการต่าง ๆ ของโรคสมาธิสั้นได้[6,15]

ขนาดยาของ methylphenidate รูปแบบรับประทาน ที่ใช้ในการรักษาโรคสมาธิสั้น พบว่าจะไม่ทำให้เกิดภาวะพึ่งพิงยา (dependence) จากการกระตุ้นระบบการให้รางวัล (rewards system) ภายในระบบประสาทส่วนกลางได้ อย่างไรก็ตาม การใช้ methylphenidate รูปแบบฉีด ขนาด 0.1-0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และ methylphenidate รูปแบบสูดพ่นเข้าจมูก ขนาด 20-50 มิลลิกรัม พบว่ามีความแรงในการยับยั้งการเก็บกลับสารสื่อประสาท dopamine ได้สูงกว่าโคเคนที่เป็นสารเสพติด อีกทั้ง methylphenidate รูปแบบฉีดและสูดพ่นเข้าจมูกยังสามารถกระจายเข้าสู่สมองได้อย่างรวดเร็วเมื่อเปรียบเทียบกับยารูปแบบรับประทาน ทำให้กระตุ้นระบบการให้รางวัลของร่างกายได้อย่างรวดเร็ว ก่อให้เกิดภาวะพึ่งพิงยาและนำไปสู่การใช้ methylphenidate ในทางที่ผิด[16]

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมยา

ยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร โดยมีค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของ *d-threo*-methylphenidate ร้อยละ 22.8 และ *l-threo*-methylphenidate ร้อยละ 5.3

ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (peak concentration; Cmax) มี 2 ช่วง (bi-model plasma concentration-time profile) โดยระยะเวลาที่ให้ระดับยาในเลือดสูงสูด (time to peak concentration; Tmax) ห่างกันประมาณ 4 ชั่วโมง (Tmax ครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 ประมาณ 2 ชั่วโมง และ 6 ชั่วโมงหลังการรับประทานยาตามลำดับ)[9,17,18]

อาหารไขมันสูงจะชะลอการดูดซึมยา ส่งผลให้เพิ่มระยะเวลาที่ให้ระดับยาในเลือดสูงสุด และพบว่าไม่ส่งผลต่อระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดครั้งที่ 1 แต่ลดระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดครั้งที่ 2 ลงร้อยละ 25 และไม่ส่งผลต่อปริมาณความเข้มข้นของยาในเลือดทั้งหมด[17]

สำหรับการดื่มแอลกอฮอล์จะเพิ่มอัตราเร็วในการปลดปล่อยตัวยา โดยที่ความเข้มข้นแอลกอฮอล์ร้อยละ 40 จะทำให้เกิดการปลดปล่อย methylphenidate ร้อยละ 98 ในชั่วโมงแรก จึงควรหลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์ร่วมกับ methylphenidate SODAS[17]

การกระจายยา

Methylphenidate มีความสามารถในการจับกับโปรตีนในพลาสมาค่อนข้างต่ำ (ร้อยละ 10-33) และปริมาตรการกระจาย (volume of distribution; Vd) สำหรับ *d-threo*-methylphenidate และ *l-threo*-methylphenidate เท่ากับ 2.65 ± 1.11 ลิตร/กิโลกรัม และ 1.80 ± 0.91 ลิตร/กิโลกรัม ตามลำดับ[17,18]

การเปลี่ยนสภาพยา

Methylphenidate ถูกเปลี่ยนสภาพด้วยกระบวนการ de-esterification โดยเอนไซม์ carboxyl esterase 1 (CES1) ได้เมแทบอไลต์หลัก คือ alpha-phenyl-2-piperidine acetic acid (ritalinic acid) ซึ่งไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา[17,18]

การกำจัดยา

Methylphenidate ถูกขับออกทางปัสสาวะร้อย-

ละ 78-97 และถูกขับออกทางอุจจาระร้อยละ 1-3 โดยยาที่ถูกขับออกทางปัสสาวะส่วนใหญ่อยู่ในรูป ritalinic acid (ร้อยละ 60-86) ซึ่งไม่ออกฤทธิ์ โดยค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาออกจากพลาสมา (terminal elimination half-life; T1/2) ประมาณ 2.5-5.4 ชั่วโมง[19] และอัตราการกำจัดยาออกจากร่างกาย (systemic clearance) สำหรับ *d-threo*-methylphenidate และ *l-threo*-methylphenidate คือ 0.40 ± 0.12 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม และ 0.73 ± 0.28 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม ตามลำดับ[17,18]

ระยะเวลาในการออกฤทธิ์

6-8 ชั่วโมง หลังการรับประทานยา[8]

การศึกษาทางคลินิก

1. การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง methylphenidate SODAS (Ritalin LA®) และยาหลอก

การศึกษาของ Biederman J และคณะ[20] (ปี พ.ศ. 2546)

Biederman J และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ methylphenidate SODAS ในการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นที่มีอายุระหว่าง 6-14 ปี จำนวน 134 คน โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS จำนวน 63 คน และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 71 คน รูปแบบการศึกษาเป็น multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel โดยในการศึกษาประกอบด้วยช่วง pre-randomization ซึ่งมีผู้ป่วยผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจำนวน 161 คน และผู้ป่วยทุกคนจะได้รับ methylphenidate SODAS วันละครั้ง (ขนาด 10, 20, 30 หรือ 40 มิลลิกรัม/วัน) โดยจะมีการปรับจนได้ขนาดยาที่เหมาะสมและเห็นผลในการรักษา ซึ่งใช้ระยะเวลา 4 สัปดาห์ และตามด้วยระยะพัก (washout period) โดยการให้ยาหลอก เป็นระยะเวลาอีก 1 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยที่ผ่านระยะ pre-randomization มีจำนวน 134 คน จากนั้นจะเริ่มการศึกษาวิจัย โดย randomized เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS (ผู้ป่วยแต่ละคนอ้างอิงขนาดยาตามการศึกษาช่วง pre-randomization) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ระยะเวลาการศึกษาวิจัย 2 สัปดาห์

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ ประเมินประสิทธิภาพของ methylphenidate SODAS เปรียบเทียบกับยาหลอก จากค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงคะแนน Corners ADHD/DSM-IV Scales for teachers (CADS-T) ที่ระยะเวลา 2 สัปดาห์หลังการรักษา เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา (ช่วงสิ้นสุดระยะเวลาพัก)

ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพพบว่า ที่ระยะเวลา 2 สัปดาห์หลังการรักษา ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงคะแนน CADS-T เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงระยะเวลาก่อนเริ่มการศึกษา ในกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS มีความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-10.7±15.68, 2.8±10.59 ตามลำดับ, *p*-value <0.0001) และเมื่อพิจารณาในกลุ่มอาการหลักของโรคสมาธิสั้น คือ ขาดสมาธิ และ อยู่ไม่นิ่ง/หุนหันพลันแล่น พบค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงคะแนน CADS-T ในกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS มีความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (*p*-value <0.001) และเมื่อพิจารณาการตอบสนองต่อการรักษา โดยใช้ Clinical Global Impression-Improvement Scale (CGI-I) เพื่อประเมินการตอบสนองของผู้ป่วย โดยมีคะแนน 7 ระดับ (แย่ที่สุด แย่มาก แย่ ไม่เปลี่ยนแปลง ดีเล็กน้อย ดีมาก และดีที่สุด) พบว่า มีการตอบสนองที่วัดจากการให้คะแนนระดับดีเล็กน้อย ดีมาก และดีที่สุด ในกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS พบร้อยละ 69.8 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบร้อยละ 40.0

ในด้านความปลอดภัย กลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยในกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS พบรายงาน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของระบบประสาทมากที่สุด (ร้อยละ 9.2) โดยอาการที่พบได้บ่อย คือ ไม่อยากอาหาร นอนไม่หลับ และปวดศีรษะ

ดังนั้น จากการศึกษานี้จะพบว่าการให้ methyl-

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 33 No 3 Sep - Dec 2023:351-370

phenidate SODAS รับประทานวันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นที่มีอายุในช่วง 6-14 ปี เหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง methylphenidate SODAS (Ritalin LA®) และ methylphenidate OROS (Concerta®)

การศึกษาของ Lopez F และคณะ[21] (ปี พ.ศ. 2546)

Lopez F และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพของ methylphenidate ชนิดออกฤทธิ์นาน 2 รูปแบบ ได้แก่ methylphenidate SODAS และ methylphenidate OROS ในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นอายุ 6-12 ปี จำนวน 36 คน ทำการศึกษาในรูปแบบ randomized, single-blind, placebo-controlled, crossover โดยผู้ป่วยทุกคนต้องได้รับ methylphenidate ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน หรือได้รับยาอื่นที่มีขนาดเทียบเท่า จากนั้นเมื่อเข้าร่วมการศึกษาจะถูกแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS 20 มิลลิกรัม/วัน, methylphenidate OROS 18 และ 36 มิลลิกรัม/วัน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยแต่ละคนจะถูกสุ่มให้รับแผนการรักษาด้วยยาที่แตกต่างกันทุกวันที่ 7, 14, 21 และ 28 หลังเริ่มการศึกษาวิจัย ทั้งนี้ผู้ป่วยทุกคนจะเคยได้รับการรักษาด้วยยาแต่ละแผนการรักษา

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ methylphenidate SODAS, methylphenidate OROS และยาหลอก ในช่วง 4 ชั่วโมง หลังรับประทานยา เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มได้รับยา โดยใช้แบบประเมิน Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn and Pelham Scale (SKAMP) ซึ่งแบบประเมินนี้ใช้วัดความบกพร่องของการทำงานด้านต่าง ๆ ที่สัมพันธ์กับโรคสมาธิสั้นที่พบในห้องเรียนมี 2 ประเด็นที่สำคัญ คือ อาการขาดสมาธิ และ พฤติกรรมในห้องเรียน (deportment) (วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาคือประเด็นเรื่องอาการขาดสมาธิ) โดยนำคะแนนที่ได้ในแต่ละช่วงเวลาที่ทำการศึกษามาพล็อตกราฟเพื่อคำนวณหาพื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve; AUC) โดยใช้กฎสี่เหลี่ยมคางหมู (trapezoidal rule)

ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพ มีรายงานดังนี้

- จากการประเมิน SKAMP ในด้านอาการขาดสมาธิ พบรายงานค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงของพื้นที่ใต้กราฟในช่วงระยะเวลา 4 ชั่วโมงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มให้ยา ในกลุ่ม methylphenidate SODAS ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน ที่มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate OROS ขนาด 18, 36 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (−2.48, −1.36, −1.55 และ 1.24 ตามลำดับ; *p*-value = 0.015, 0.043, <0.001 ตามลำดับ) และพบการตอบสนองต่อการรักษาสูงสุดในด้านอาการขาดสมาธิ ดังนี้ กลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน พบร้อยละ 54 ที่เวลา 2 ชั่วโมง กลุ่มที่ได้รับ methylphenidate OROS ขนาด 18 มิลลิกรัม/วัน พบร้อยละ 35 ที่เวลา 1 ชั่วโมง และกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate OROS ขนาด 36 มิลลิกรัม/วัน พบร้อยละ 35 ที่เวลา 3 ชั่วโมง

- จากการประเมิน SKAMP ในด้านพฤติกรรม พบรายงานค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงของพื้นที่ใต้กราฟในช่วงระยะเวลา 4 ชั่วโมงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มให้ยาในกลุ่ม methylphenidate SODAS ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน ที่มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate OROS ขนาด 18, 36 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (−1.67, −0.28, −0.55 และ 0.95 ตามลำดับ; *p*-value <0.001, =0.004, <0.001 ตามลำดับ) และพบการตอบสนองต่อการรักษาสูงสุดในด้านพฤติกรรม ดังนี้ กลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน พบร้อยละ 63 ที่เวลา 2 ชั่วโมง กลุ่มที่ได้รับ methylphenidate OROS ขนาด 18 มิลลิกรัม/วัน พบร้อยละ 32 ที่เวลา 8 ชั่วโมง และกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate OROS ขนาด 36 มิลลิกรัม/วัน พบร้อยละ 40 ที่เวลา 6 ชั่วโมง

ในด้านความปลอดภัย ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่ทำการศึกษา พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์น้อยกว่าร้อยละ 3 และพบในระดับความรุนแรงเล็กน้อย เช่น ปวด

ท้อง และคลื่นไส้อาเจียน

ดังนั้นจากการศึกษาพบว่า methylphenidate SODAS และ methylphenidate OROS มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการโรคสมาธิสั้นที่โรงเรียนในเด็กอายุ 6-12 ปี โดยในกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS จะเห็นผลการรักษาได้ดีใน 4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา แต่ในกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate OROS จะเห็นผลการรักษาหลังรับประทานยาที่ช้ากว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ methylphenidate SODAS เนื่องจากยาทั้ง 2 รูปแบบใช้เทคโนโลยีในการปลดปล่อยยาที่แตกต่างกัน

3. การศึกษาเปรียบเทียบในกลุ่มที่ไม่เคยได้รับ methylphenidate มาก่อนหรือได้รับยาในรูปแบบต่าง ๆ แล้วเปลี่ยนมาเป็น methylphenidate SODAS (Ritalin LA®)

การศึกษาของ Haertling F และคณะ[22] (ปี พ.ศ. 2558)

Haertling F และคณะ ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ methylphenidate SODAS ในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจำนวน 262 คน โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาประกอบด้วยผู้ป่วยใหม่ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยโรคสมาธิสั้นและไม่ได้รับยารักษาใด ๆ มาก่อน และกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate ในรูปแบบต่าง ๆ มาก่อน (ยกเว้น methylphenidate SODAS) จากนั้นผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับ methylphenidate SODAS ทำการศึกษาในรูปแบบ prospective, multicenter, observational

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ เปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาโรคสมาธิสั้นก่อนและหลังได้รับ methylphenidate SODAS โดยใช้การประเมิน Clinical Global Impression Severity (CGI-s) (แบบประเมินความรุนแรงของโรค โดยประเมิน 4 ด้านที่สำคัญ คือ อาการขาดสมาธิ อาการหุนหันพลันแล่น อาการอยู่ไม่นิ่ง และปัญหาด้านการเรียน โดยมีคะแนน 4 ระดับ คือ ไม่มีอาการ อาการเล็กน้อย อาการปานกลาง และอาการรุนแรงผิดปกติ) ระยะเวลาการศึกษาวิจัย 3 เดือน

จากการศึกษาวิจัย ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจำนวน 262 คน ประกอบด้วยผู้ป่วยใหม่ที่ยังไม่ได้การรักษาด้วยยามาก่อนจำนวน 50 คน (ร้อยละ 19.1) และผู้ป่วยที่ได้รับ methylphenidate ในรูปแบบต่าง ๆ มาก่อน จำนวน 212 คน (ร้อยละ 80.9) ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพพบว่า ผู้ป่วยทั้งหมดหลังได้รับ methylphenidate SODAS มีคะแนน CGI-s ที่ตอบสนองต่อการรักษาจำนวน 137 คน (ร้อยละ 59.4) โดยพบอาการที่ตอบสนองดีขึ้นต่อการรักษา คือ อาการขาดสมาธิ (ร้อยละ 64.4) อาการหุนหันพลันแล่น (ร้อยละ 51.3) และอาการอยู่ไม่นิ่ง (ร้อยละ 44.8) ตามลำดับ เมื่อพิจารณารายกลุ่มย่อย พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ methylphenidate ในรูปแบบต่าง ๆ มาก่อน เมื่อเปลี่ยนมาใช้ methylphenidate SODAS ด้วยเหตุผลไม่ตอบสนองต่อการรักษาก่อนหน้าหรือเหตุผลอื่น ๆ เช่น ปัญหาการทนต่อยา มีคะแนน CGI-s ที่ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 74.4 และ 74.6 ตามลำดับ

เมื่อประเมินคุณภาพชีวิตทั้งผู้ปกครองและเด็กหลังได้รับ methylphenidate SODAS พบว่า มีคุณภาพชีวิตในภาพรวมที่ดีขึ้น (ร้อยละ 61.0 จากการประเมินของผู้ปกครอง และร้อยละ 63.7 จากการประเมินของเด็ก) เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับ methylphenidate SODAS (ร้อยละ 38.7 จากการประเมินของผู้ปกครอง และร้อยละ 28.3 จากการประเมินของเด็ก) และพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่ทุกข์ทรมานจากภาระโรค (burden disease) ลดลงจากร้อยละ 40.7 เป็น 15.1 หลังได้รับ methylphenidate SODAS

ในด้านความปลอดภัย พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังได้รับ methylphenidate SODAS ทั้งหมดร้อยละ 10.7 โดยระดับความรุนแรง ระดับเล็กน้อยพบร้อยละ 30.2 ระดับปานกลางพบร้อยละ 39.7 และระดับรุนแรงพบร้อยละ 22.0 โดยอาการที่พบบ่อย คือ ไม่อยากอาหาร ปวดท้อง คลื่นไส้ และอาเจียน

ดังนั้น จากการศึกษานี้ พบว่า methylphenidate SODAS มีประสิทธิผลในการใช้รักษาในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น เมื่อนำมาใช้ในทางปฏิบัติ (routine practice) สามารถลดอาการแสดงหลักของโรค ลดความรุนแรง และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 33 No 3 Sep - Dec 2023:351-370

ข้อบ่งใช้

รักษาโรคสมาธิสั้น ในเด็กอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไปและในผู้ใหญ่ (อายุ 18-60 ปี)[17,18]

ขนาดและวิธีการใช้ยา

ขนาดยาในเด็ก (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 6 ปี) แนะนำขนาดเริ่มต้น คือ 20 มิลลิกรัม/วัน และขนาดยาที่ใช้สูงสุดไม่เกิน 60 มิลลิกรัม/วัน[17,18]

ขนาดยาในผู้ใหญ่ (อายุ 18-60 ปี) แนะนำขนาดเริ่มต้น คือ 20 มิลลิกรัม/วัน และขนาดยาที่ใช้สูงสุดไม่เกิน 80 มิลลิกรัม/วัน[17,18]

หากผู้ป่วยกำลังใช้ methylphenidate ชนิดออกฤทธิ์ทันทีอยู่สามารถเปลี่ยนเป็น methylphenidate SODAS ได้ด้วยขนาดยาต่อวันที่เท่ากัน[17,18]

ขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยแต่ละคน ให้ปรับตามการตอบสนองของผู้ป่วยโดยแนะนำให้สามารถปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นได้สัปดาห์ละครั้ง และหากผู้ป่วยไม่มีการตอบสนองต่อการรักษาหลังได้รับยาในขนาดการรักษาเป็นระยะเวลาประมาณ 1 เดือน แนะนำให้หยุดการใช้ยา[18]

หากการออกฤทธิ์ของ methylphenidate SODAS ไม่สามารถควบคุมอาการของโรค ADHD จนถึงช่วงเย็นได้ หรือมีพฤติกรรมที่ผิดปกติ อีกทั้งอาการดังกล่าวรบกวนการใช้ชีวิตของผู้ป่วย อาจพิจารณาเพิ่ม methylphenidate ชนิดออกฤทธิ์ทันที ในขนาดต่ำช่วงเย็นเพื่อช่วยควบคุมอาการได้[18]

แนะนำให้รับประทาน methylphenidate SODAS ในช่วงเช้า สามารถรับประทานยาพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้ อีกทั้งยังสามารถแกะแคปซูลแล้วโรยเม็ด beads ที่บรรจุตัวยาสำคัญพร้อมอาหารที่รับประทานได้ โดยต้องไม่โรยในอาหารที่อุ่นหรือร้อน และห้ามเคี้ยว บด หรือทำให้เม็ด beads แตก เนื่องจากจะทำให้สูญเสียระบบการนำส่งยารูปแบบออกฤทธิ์นานได้[9,17,18]

การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ

การใช้ยาในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 6 ปี และผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 60 ปี

ไม่แนะนำให้ใช้ methylphenidate SODAS ในประชากรทั้ง 2 กลุ่มนี้ เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย[17,18]

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

ไม่แนะนำให้ใช้ methylphenidate SODAS ในหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากพบรายงานความผิดปกติของทารกแต่กำเนิด (birth defects) รวมทั้งโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (cardiac malformation) ที่เกิดจากมารดาที่ได้รับ methylphenidate ในขณะตั้งครรภ์ในไตรมาสที่ 1 เมื่อเปรียบเทียบกับทารกที่เกิดจากมารดาที่ไม่ได้รับ methylphenidate ระหว่างตั้งครรภ์[23] อีกทั้งยังพบรายงานภาวะทารกวิรูปในสัตว์ทดลอง (กระต่าย)[17,18]

การใช้ยาในมารดาให้นมบุตร

ข้อมูลการการใช้ methylphenidate SODAS ในมารดาให้นมบุตรมีจำกัด และเมื่อพิจารณาค่า relative infant dose (RID) หรือ maternal weight-adjusted dosage พบว่า มีค่า RID ร้อยละ 0.16-0.7 ซึ่งโดยทั่วไปยาที่มีค่า RID มากกว่าร้อยละ 10 จัดอยู่ใน level of concern คือควรใช้ยานี้ในมารดาให้นมบุตรด้วยความระมัดระวัง

ดังนั้น การใช้ methylphenidate SODAS ให้พิจารณาตามความจำเป็นในการใช้ยาของมารดา และในทารกที่มารดามีการใช้ methylphenidate SODAS ให้เฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่น กระวนกระวาย นอนไม่หลับ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด[17,18,24]

การใช้ยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ทำให้ยังไม่มีคำแนะนำในการปรับขนาด methylphenidate อย่างไรก็ตามในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องคาดว่าส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาน้อย เนื่องจากพบ methylphenidate parent drug ที่ไม่ถูกเปลี่ยนสภาพที่ติดด้วยสารทึบรังสีถูกขับออกทางปัสสาวะในปริมาณน้อยกว่าร้อยละ 1 และ ritalinic acid ที่เป็นเมแทบอไลต์หลักที่ขับออกทางไตก็มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาน้อยมากหรืออาจไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเลย[17,18]

การใช้ยาในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ทำให้ไม่มีคำแนะนำในการปรับขนาด methylphenidate อย่างไรก็ตามในผู้ที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องคาดว่าส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาน้อย เนื่องจากการเปลี่ยนสภาพยาไปเป็น ritalinic acid นั้นเกิดโดยเอนไซม์ nonmicrosomal hydrolytic esterase ซึ่งสามารถพบได้ทั่วร่างกาย[17,18]

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ methylphenidate SODAS[2,17,18] ดังแสดงในตารางที่ 2

อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อยแต่ถือว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง[2,17,18,25-27] ดังนี้

1. **อาการทางจิตเวช**

พบรายงานการเกิดภาวะอาการทางจิตหรืออาการ mania ในทุกช่วงอายุของผู้ที่ได้รับ methylphenidate รวมทั้งยายังสามารถกระตุ้นให้อาการดังกล่าวกำเริบในผู้ที่มีประวัติเคยตรวจพบอาการมาก่อน และพบด้วยว่า methylphenidate สามารถกระตุ้นให้เกิดอาการก้าวร้าวรุนแรงในเด็กได้ โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ ผู้ที่มีประวัติเคยมีอาการทางจิตเวชมาก่อน ผู้ที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคทางจิตเวช เช่น โรคจิตเภท โรคอารมณ์สองขั้ว โรคซึมเศร้า รวมถึงผู้ที่มีอายุน้อย (เด็ก วัยรุ่น และวัยผู้ใหญ่ตอนต้น)

ดังนั้น ควรประเมินประวัติโรคทางจิตเวชก่อนเริ่ม methylphenidate หากยังพบอาการทางจิตเวชอยู่ อาจพิจารณาหลีกเลี่ยงการใช้ยา หรือหากเกิดอาการทางจิตเวชขณะที่มีการใช้ยาอยู่ ให้พิจารณาประโยชน์และความเสี่ยงของการใช้ methylphenidate

2. **อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด**

พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือด คือ การเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ การเพิ่มขึ้นของความดันโลหิต ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน ภาวะโรคหลอดเลือดสมอง ในผู้ที่ได้รับ methylphenidate โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ ผู้ที่มีความผิดปกติของโครงสร้างของหัวใจ ผู้ที่ได้รับยาที่มีความเสี่ยงในการเกิด QT prolongation ร่วมด้วย

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการศึกษาอภิมานของ Zang L และคณะ[25] ในปี พ.ศ 2565 จำนวน 19 การศึกษา (รูปแบบการศึกษาเชิงสังเกต)

ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์และแนวทางการจัดการในผู้ที่ได้รับ methylphenidate SODAS[2,17,18]

อาการไม่พึงประสงค์	คำแนะนำและแนวทางการจัดการ
พบบ่อยมาก (very common) (≥ ร้อยละ 10)	
ความอยากอาหารลดลง น้ำหนักลด	รับประทานยาร่วมกับอาหารแคลอรี่สูง หรือพิจารณาเพิ่ม cyproheptadine เพื่อเพิ่มความอยากอาหาร
นอนไม่หลับ	รับประทานยามื้อเช้า หรือพิจารณาใช้ยาที่มีฤทธิ์ช่วยนอนหลับในตอนก่อนนอน เช่น guanfacine, clonidine, melatonin
พบบ่อย (common) (≥ ร้อยละ 1 และ < ร้อยละ10)	
ปวดท้อง	รับประทานยาพร้อมอาหาร หรืออาจปรับลดขนาดยาให้ต่ำที่สุด
ปวดศีรษะ	พิจารณาใช้ยาบรรเทาอาการปวด เช่น paracetamol, ibuprofen
อาการหงุดหงิด/อาการสั่นเมื่อมีปัจจัยกระตุ้น	ประเมินสภาวะร่วมอื่น ๆ เช่น bipolar disorder ลดขนาดยา หรือพิจารณาเพิ่ม mood stabilizer หรือ atypical antipsychotic

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 33 No 3 Sep - Dec 2023:351-370

ผู้เข้าร่วมวิจัย 3,931,532 คน โดยประกอบด้วย เด็ก วัยรุ่น และผู้ใหญ่ ไม่พบความสัมพันธ์ของการใช้ยารักษา ADHD กับความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามพบความสัมพันธ์ของความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือดกับยาที่ใช้รักษา ADHD ในผู้ที่มีความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือดอยู่เดิม

ดังนั้น ควรประเมินปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยไม่แนะนำให้ใช้ methylphenidate ในผู้ที่มีโครงสร้างของหัวใจผิดปกติ และแนะนำให้ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนเริ่ม methylphenidate ในผู้ที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด ตรวจติดตามความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจหลังได้รับ methylphenidate

3. **ภาวะการเจริญเติบโตช้า**

ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 12 ปี ที่ได้รับ methylphenidate เป็นระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 3 ปี พบรายงานการเจริญเติบโตที่ช้า มีการเปลี่ยนแปลงของส่วนสูงและน้ำหนักที่น้อย อีกทั้งยังพบความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกพรุน โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ ระยะเวลาและขนาดยาสะสมของ methylphenidate ที่ได้รับ

ดังนั้น ควรตรวจติดตามภาวะการเจริญเติบโต และหากพบภาวะการเจริญเติบโตที่ช้าลงไม่เป็นไปตามวัย อาจพิจารณาการรักษาอื่นเพิ่มเติม อีกทั้งอาจพิจารณาหยุดยาชั่วคราว (drug holiday) ในวันที่ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องทำกิจกรรมที่สำคัญ

4. **อาการชัก**

พบรายงานการเกิดอาการชัก ในผู้ที่ได้รับ methylphenidate เนื่องจากยาสามารถลด seizure threshold ได้ โดยพบอุบัติการณ์อาการชักที่สูงในช่วงระยะเวลา 30 วันแรกหลังเริ่ม methylphenidate เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงก่อนได้รับยาหรือการได้รับยาติดต่อกันมาเป็นระยะเวลานาน อีกทั้งยังมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอื่น ๆ เช่น เด็กที่เกิดก่อนกำหนด เด็กที่มีประวัติบาดเจ็บจากการคลอด มีประวัติบาดเจ็บที่ศีรษะ มีการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง[26]

ดังนั้น ในช่วงแรกของการรับประทาน methylphenidate ควรเฝ้าระวังอาการชัก โดยเฉพาะผู้ที่มีประวัติบาดเจ็บที่สมอง และหากมีอาการชัก ควรหยุดยาแล้วหาสาเหตุและรักษาอาการชักที่เกิดขึ้น

5. **ความผิดปกติของการมองเห็น**

ในเด็กที่อายุ 6-13 ปี ที่ได้รับ methylphenidate เป็นระยะเวลา 12 เดือน พบรายงานการลดลงของระดับสายตา (visual acuity) และการปรับโฟกัสของเลนส์ตา (accommodation disorder) โดยพบว่ามีการลดลงของกำลังเพ่งของเลนส์ตา (accommodation amplitude) ซึ่งส่งผลต่อการมองภาพระยะใกล้ และทำให้เกิดตาพร่ามัวได้[27]

ดังนั้น ผู้ที่ได้รับ methylphenidate เป็นระยะเวลานาน ควรตรวจติดตามค่าระดับสายตาเป็นประจำ และหากพบปัญหาเกี่ยวกับดวงตาและการมองเห็น ควรเข้ารับการรักษากับจักษุแพทย์ทันที

อันตรกิริยาระหว่างยา

ด้านเภสัชจลนศาสตร์

การเปลี่ยนแปลง pH ในระบบทางเดินอาหาร จากการให้ยาสะเทินกรดและยาลดการหลั่งกรดในระบบทางเดินอาหาร พบว่าส่งผลต่อการปลดปล่อยของ methylphenidate SODAS เนื่องจากในแคปซูลของยามีเม็ด beads ชนิดออกฤทธิ์นาน ซึ่งเป็น enteric coated เมื่อ pH ในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น จะทำให้ enteric coated สลาย ทำให้ตัวยาละลายและดูดซึมเพิ่มขึ้นตามมา ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากระดับยาที่เพิ่มขึ้น และระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของเม็ด beads ชนิดออกฤทธิ์นานที่สั้นลง อย่างไรก็ตามเอกสารกำกับยาไม่ได้มีข้อห้ามใช้ยาสะเทินกรดและยาลดการหลั่งกรดในระบบทางเดินอาหารร่วมกับ methylphenidate SODAS เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกถึงผลกระทบของการเพิ่ม pH ของทางเดินอาหารหลังได้ยาสะเทินกรดและยาลดการหลั่งกรดร่วมกับ methylphenidate SODAS หากมีความจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน ควรติดตามประสิทธิภาพและ

อาการไม่พึงประสงค์หลังการใช้ยาอย่างใกล้ชิด[17,18]

Methylphenidate ไม่ถูกเปลี่ยนสภาพด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 ดังนั้น ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 จึงไม่ส่งผลต่อระดับ methylphenidate ในเลือด อีกทั้ง methylphenidate ก็ไม่มีคุณสมบัติในการเหนี่ยวนำและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 เช่นกัน[17,18]

อย่างไรก็ตาม พบรายงานข้อมูลจากกรณีศึกษาเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่าง methylphenidate กับ warfarin ยารักษาโรคลมชัก เช่น phenobarbital, phenytoin, primidone และยาต้านอาการซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic เช่น imipramine, clomipramine, desipramine โดยพบรายงานระดับยาที่ใช้ร่วมเพิ่มสูงขึ้น และผลข้างเคียงที่เพิ่มมากขึ้นของยา warfarin ยากันชัก และยาต้านอาการซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic เมื่อใช้ร่วมกับ methylphenidate[17,18]

อย่างไรก็ตามยังไม่พบการศึกษาเพื่อยืนยันถึงอันตรกิริยาระหว่างยาดังกล่าวในกลุ่มประชากรจำนวนมาก ดังนั้น หากมีการใช้ methylphenidate ร่วมกับ warfarin ยารักษาโรคลมชัก และยาต้านอาการซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic ควรตรวจติดตามระดับยาในเลือด (หากตรวจวัดระดับยาในเลือดได้) ผลทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา เช่น international normalized ratio (INR) และอาการไม่พึงประสงค์ของยาที่ใช้ร่วมดังกล่าว เพื่อนำมาปรับขนาดยาให้เหมาะสม ในช่วงที่มีการเริ่มหรือหยุดการใช้ methylphenidate[17,18]

ด้านเภสัชพลศาสตร์

Methylphenidate ออกฤทธิ์โดยเพิ่มสารสื่อประสาทที่สำคัญ คือ norepinephrine และ dopamine ดังนั้น หากมีการใช้ยาร่วมกับยาที่เพิ่มสารสื่อประสาทที่สำคัญดังกล่าวก็จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการเพิ่มสารสื่อประสาท norepinephrine และ dopamine และหากใช้ร่วมกับยาที่ลดการทำงานของสารสื่อประสาท norepinephrine และ dopamine ก็จะทำให้ประสิทธิภาพจากการรักษาโรคของยาที่ใช้ร่วมลดลง[17,18] อันตรกิริยาระหว่าง methylphenidate กับกลุ่มยาอื่น ๆ ในด้านเภสัชพลศาสตร์ที่สำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 3

จากผลของอันตรกิริยาระหว่างยา ด้านเภสัชพลศาสตร์ดังกล่าว จึงไม่แนะนำให้มีการใช้ methylphenidate ร่วมกับยากลุ่ม monoamine oxidase inhibitors (contraindication) เนื่องจากทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงวิกฤติซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตได้ ส่วนผลของอันตรกิริยาระหว่าง methylphenidate และยากลุ่มอื่น ๆ ให้มีการเฝ้าระวังผลของอันตรกิริยาระหว่างยาอย่างใกล้ชิด เพื่อที่จะทำการรักษาได้ทันท่วงที และหากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการเกิดผลจากอันตรกิริยาระหว่างยา อาจพิจารณาหลีกเลี่ยงการใช้ methylphenidate ร่วมกับยากลุ่มนั้น ๆ[17,18]

ข้อห้ามใช้

Methylphenidate SODAS มีข้อห้ามใช้ ดังต่อไปนี้[17,18]

- ผู้ป่วยที่แพ้ methylphenidate หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ของยา
- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย Motor Tics Tourette's syndrome หรือมีประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัย Tourette's syndrome
- ผู้ป่วยที่มีภาวะวิตกกังวล
- ผู้ป่วยที่มีอาการกระสับกระส่าย
- ผู้ป่วยโรคต้อหิน
- ผู้ป่วยที่มีโรคต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน
- ผู้ป่วยที่มีภาวะความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ เช่น ภาวะความดันโลหิตสูงรุนแรง หัวใจขาดเลือดรุนแรง โรคเส้นเลือดแดงอุดตัน หัวใจวาย หัวใจผิดปกติแต่กำเนิดที่มีผลต่อระบบไหลเวียนเลือด กล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หัวใจเต้นผิดจังหวะจนเสียชีวิต และ โรคที่เกิดจากการบกพร่องของ ion channel
- ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกที่ประกอบด้วยเซลล์ chromaffin (phaeochromocytoma)
- การใช้ร่วมกับยากลุ่ม non-selective, irrever-

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 33 No 3 Sep - Dec 2023:351-370

ตารางที่ 3 อันตรกิริยาที่สำคัญระหว่าง methylphenidate และยากลุ่มต่าง ๆ[17,18]

กลุ่มยา	ตัวอย่างยา	ผลของอันตรกิริยาระหว่างยา
Antihypertensive drugs	- Angiotensin-converting-enzyme inhibitors เช่น enalapril - Angiotensin II receptor blockers เช่น losartan - Beta blockers เช่น propranolol - Calcium-channel blockers เช่น amlodipine - Potassium-sparing และ thiazide diuretics เช่น hydrochlorothiazide, spironolactone	ลดประสิทธิภาพของยาลดความดันโลหิต
Dopaminergic drugs	Antiparkinson เช่น levodopa, bromocriptine	เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการเพิ่ม dopamine เช่น psychosis
Dopamine antagonist drugs	Antipsychotics เช่น haloperidol, risperidone	ลดประสิทธิภาพของยา antipsychotic
Halogenated anesthetic drugs	Sevoflurane, desflurane, isoflurane	เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะความดันโลหิตสูง และอัตราการเต้นของหัวใจที่สูงขึ้นในขณะที่ทำการผ่าตัด
Monoamine oxidase inhibitors	Moclobemide	ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงวิกฤติ (hypertensive crisis)
Serotonergic drugs	- Selective serotonin reuptake inhibitors เช่น fluoxetine - Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors เช่น venlafaxine	เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะ serotonin syndrome

sible monoamine oxidase inhibitors หรือเพิ่งหยุดยามาไม่เกิน 2 สัปดาห์

คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา

จากคำแนะนำในการรักษาโรคสมาธิสั้นของ American Academy of Pediatrics (AAP) (พ.ศ. 2562)[28], British Association for Psychopharmacology (BAP) (พ.ศ.2557)[29] และ Canadian ADHD Practice Guidelines (CAP-G) (พ.ศ.2561)[30] แนะนำให้มีการประเมินผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา โดยประเมินประวัติความเจ็บป่วยทางการแพทย์ โดยเฉพาะโรคหัวใจและหลอดเลือด ประวัติความเจ็บป่วยทางจิตเวช ประวัติการใช้ยาอื่น ๆ รวมถึงการใช้สารเสพติดและการติดยา ทัศนคติต่อการรักษาด้วยยา รวมถึงการตรวจร่างกายและ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อป้องกันความเสี่ยงที่อาจจะเกิดจากการใช้ยา โดยการเลือกใช้ยาในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น จะพิจารณาร่วมกันทั้งแพทย์ ผู้ป่วย ผู้ปกครอง และควรประเมินผลการรักษา ผลข้างเคียงและความสม่ำเสมอจากการใช้ยาเป็นระยะ[28-30]

กลุ่มยาที่เป็นทางเลือกแรกสำหรับการรักษาโรคสมาธิสั้น คือ ยาในกลุ่ม stimulants เนื่องจากพบรายงานการรักษาโรคสมาธิสั้นที่มีประสิทธิภาพสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยากลุ่ม non-stimulants (effect size เท่ากับ 1 และ 0.7 ตามลำดับ) โดยสามารถเลือกใช้ยาทั้งในรูปแบบออกฤทธิ์สั้นหรือรูปแบบออกฤทธิ์นาน และสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา สามารถเปลี่ยนเป็นยารายการอื่นในกลุ่ม stimulants ได้[28-30]

สำหรับ BAP[29] แนะนำยาในกลุ่ม stimulants ที่เป็นทางเลือกแรกสำหรับการรักษาโรคสมาธิสั้น คือ methylphenidate และ dexamphetamine โดย methylphenidate รูปแบบออกฤทธิ์นานถูกแนะนำให้ใช้ในเด็ก เนื่องจากรับประทานวันละครั้ง ทำให้สะดวกในการบริหารยา อีกทั้งยังลดการถูกตีตราทางสังคมจากเรื่องการรับประทานยา และการใช้ methylphenidate รูปแบบออกฤทธิ์นานในผู้ใหญ่ก็มีข้อมูลช่วยลดความเสี่ยงในการนำยาไปใช้ในทางที่ผิดและเพิ่มความร่วมมือในการบริหารยา

สำหรับ CAP-G[30] แนะนำยาในกลุ่ม stimulants รูปแบบออกฤทธิ์นานเป็นทางเลือกแรกในการรักษาโรคสมาธิสั้น เนื่องจากมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ยา ไม่ว่าจะเป็นเรื่องการรับประทานที่เป็นส่วนตัว ไม่ต้องนำยาไปที่ทำงานหรือโรงเรียน เพิ่มความร่วมมือในการรับประทานยา

สำหรับในประเทศไทย ยาในกลุ่ม stimulants มีเพียง 1 รายการ คือ methylphenidate โดยมีทั้งในรูปแบบออกฤทธิ์สั้นและแบบออกฤทธิ์นาน อย่างไรก็ตาม methylphenidate ในรูปแบบออกฤทธิ์นาน ไม่ได้อยู่ในรายการบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้น ควรพิจารณาในด้านเศรษฐานะของผู้ป่วยก่อนการเริ่มใช้ยา

อภิปราย

จากการทบทวนวรรณกรรม methylphenidate ถือเป็นยาทางเลือกแรกที่แนะนำในการรักษาโรคสมาธิสั้นทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ เนื่องจากพบรายงานประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาโดยเฉพาะอาการหลักของโรค อย่างไรก็ตาม methylphenidate มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้น (ประมาณ 4 ชั่วโมง) ทำให้ต้องรับประทานยาวันละหลายครั้ง ในผู้ป่วยบางรายต้องนำยาติดตัวไปที่โรงเรียน หรือที่ทำงาน ซึ่งในผู้ป่วยบางรายอาจเกิดการถูกตีตราทางสังคม ถูกล้อเลียน จากการรับประทานยาที่ไม่เป็นส่วนตัวส่งผลต่อความร่วมมือในการรับประทานยาตามมา อีกทั้งในเด็กเล็กบางราย ต้องพึ่งพาคุณครูช่วยบริหารยาให้ตรงตามเวลาที่กำหนด ก่อให้เกิดภาระของคุณครูที่โรงเรียน

จากปัญหาระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ methylphenidate ที่สั้น จึงมีการพัฒนารูปแบบยาให้ออกฤทธิ์ให้นานขึ้น โดยใช้เทคโนโลยีที่แตกต่างกัน การนำส่งยาบางเทคโนโลยีจำเป็นต้องรับประทานยาทั้งเม็ด ไม่สามารถแบ่งรับประทานยาได้ เนื่องจากการแบ่งจะทำลายระบบการนำส่งยารูปแบบออกฤทธิ์นานและทำให้ผู้ป่วยได้รับยาปริมาณมากเกินไป ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ตามมา และในบางรูปแบบยามีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ที่นาน (ประมาณ 12 ชั่วโมง) ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาในช่วงเย็น เช่น ความอยากอาหารที่ลดลง ทำให้ไม่รับประทานอาหารในช่วงเย็น ก่อให้เกิดปัญหาน้ำหนักตัวที่น้อยโดยเฉพาะเด็กและวัยรุ่น ภาวะนอนไม่หลับ อีกทั้งระยะเวลาที่เริ่มออกฤทธิ์ของยารูปแบบออกฤทธิ์นานในบางรูปแบบยังมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ที่ช้า ทำให้ไม่สามารถบรรเทาอาการได้อย่างรวดเร็ว

Methylphenidate SODAS ได้รับการออกแบบให้ออกฤทธิ์นาน ใช้ระบบ SODAS ในการนำส่งยา โดยยาจะประกอบด้วยเม็ด beads ที่มีตัวยาสำคัญในรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีและรูปแบบออกฤทธิ์นานรูปแบบ enteric coated ร้อยละ 50 : 50 โดยยาเริ่มออกฤทธิ์ได้เร็ว (ประมาณ 2 ชั่วโมง) และมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ประมาณ

6-8 ชั่วโมง ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำคือ 20 มิลลิกรัม/วัน โดยขนาดยาสูงสุดคือ 60 มิลลิกรัม/วัน สำหรับเด็ก และ 80 มิลลิกรัม/วัน สำหรับผู้ใหญ่ โดยผู้ที่รับประทาน methylphenidate รูปแบบออกฤทธิ์สั้นอยู่เดิม สามารถเปลี่ยนมาใช้ methylphenidate SODAS ในขนาดยาต่อวันที่เท่ากัน ระยะเวลาการรับประทานยาแนะนำรับประทานวันละครั้งตอนเช้า และผู้ที่มีปัญหาในการกลืนเม็ดยา หรือไม่สะดวกรับประทานยาแคปซูลทั้งเม็ดใหญ่ สามารถแกะเปลือกแคปซูล แล้วโรยเม็ด beads ลงในน้ำหรืออาหารอุณหภูมิปกติ เพื่อช่วยในการรับประทานได้

บทสรุป

Methylphenidate SODAS เป็นยาที่ใช้ระบบ SODAS ในการนำส่งยา โดยมีระยะเวลาที่เริ่มออกฤทธิ์ที่เร็วและระยะเวลาในการออกฤทธิ์ที่นาน รับประทานยาเพียงวันละครั้ง สามารถใช้ในผู้ที่มีปัญหาการกลืนยาได้จึงเพิ่มความร่วมมือในการรับประทานยาและคุณภาพชีวิต และมีรายงานประสิทธิภาพในการรักษาโรคสมาธิสั้นไม่แตกต่างจาก methylphenidate รูปแบบอื่น ๆ ดังนั้น methylphenidate SODAS จึงถือว่าเป็นอีกทางเลือกในการรักษาโรคสมาธิสั้นทั้งในเด็กอายุตั้งแต่ 6 ปี และผู้ใหญ่

เอกสารอ้างอิง

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Data and statistics about ADHD [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [cited 2023 Jan 5]. Available from: https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/data.html
2. Dopheide JA, Pliszka SR. Attention deficit/hyperactivity disorder. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. Pharmacotherapy: a pathophysiological approach. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014. p.957-71.
3. Boon-yasidhi V. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. J Psychiatr Assoc Thailand [Internet]. 2012 [cited 2023 Jan 5];57(4):373-86. Available from: https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JPAT/article/view/5792
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. p.59-66.
5. Thapar A, Cooper M, Jefferies R, Stergiakouli E. What causes attention deficit hyperactivity disorder?. Arch Dis Child. 2012;97(3):260–5. doi: 10.1136/archdischild300482-2011-.
6. Brown KA, Samuel S, Patel DR. Pharmacologic management of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a review for practitioners. Transl Pediatr. 2018;7(1):36–47. doi: 10.21037/tp.2017.08.02.
7. Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, Pelaz A, Gagliano A, Doepfner M. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. BMC Psychiatry. 2013;13(1):237. doi: 10.1186/1471-244X-13-237.
8. Liu F, Muniz R, Minami H, Silva RR. Review and comparison of the long acting methylphenidate preparations. Psychiatr Q. 2005;76(3):259–69. doi: 10.1007/s0-2979-005-11126.
9. Maldonado R. Comparison of the pharmacokinetics and clinical efficacy of new extended-release formulations of methylphenidate. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(8):1001–14. doi: 10.1517/17425255.2013.786041.
10. Patrick KS, González MA, Straughn AB, Markowitz JS. New methylphenidate formulations for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Expert Opin Drug Deliv. 2005;2(1):121–43. doi: 10.1517/17425247.2.1.121.
11. Majeed MH, Zafar MK. ADHD symptoms are stable, then a sudden relapse. Curr Psychiatr [Internet].

2016 [cited 2023 Apr 2];15(10):26-30. Available from: https://www.mdedge.com/psychiatry/article/114026/adhd/adhd-symptoms-are-stable-then-sudden-relapse

12. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ตรวจสอบการอนุญาต [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข; 2566 [สืบค้นเมื่อ 2 เม.ย. 2566]. สืบค้นจาก: https://porta.fda.moph.go.th/fda_search_all/main/search_center_main.aspx
13. National Library of Medicine. PubChem, compound summary methylphenidate [Internet]. Bethesda, Maryland: National Library of Medicine; 2023 [cited 2023 Apr 6]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methylphenidate
14. Siddiqui MA. SODAS® (Spheroidal oral drug absorption system) [Internet]. n.p.: Pharmaceutical Research; 2012 [cited 2023 Apr 6]. Available from: https://pharmaceuticalresearch.wordpress.com/2012/07/05/sodas-spheroidal-oral-drug-absorption-system/
15. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 5th ed. Cambridge, England: Cambridge University Press; 2022. p.449-85.
16. Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. Am J Psychiatry. 2003;160(11):1909–18. doi: 10.1176/appi.ajp.160.11.1909.
17. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Ritalin LA® (methylphenidate hydrochloride extended-release capsules) prescribing information [Internet]. New Jersey: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2021 [cited 2023 Apr 5]. Available from: https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/ritalin_la.pdf
18. Novartis (Thailand) Ltd. Ritalin LA® [package insert]. Bangkok (Thailand): Novartis (Thailand) Ltd; 2021.
19. Markowitz JS, Straughn AB, Patrick KS, DeVane CL, Pestreich L, Lee J, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate after oral administration of two modified-release formulations in healthy adults. Clin Pharmacokinet. 2003;42(4):393–401. doi: 10.2165/00003088-200342040-00007.
20. Biederman J, Quinn D, Weiss M, Markabi S, Weidenman M, Edson K, et al. Efficacy and safety of Ritalin LA®, a new, once daily, extended-release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder. Paediatr Drugs. 2003;5(12):833–41. doi: 10.2165/00148581-200305120-00006.
21. Lopez F, Silva R, Pestreich L, Muniz R. Comparative efficacy of two once daily methylphenidate formulations (Ritalin LA® and Concerta®) and placebo in children with attention deficit hyperactivity disorder across the school day. Paediatr Drugs. 2003;5(8):545–55. doi: 10.2165/00148581-200305080-00005.
22. Haertling F, Mueller B, Bilke-Hentsch O. Effectiveness and safety of a long-acting, once-daily, two-phase release formulation of methylphenidate (Ritalin LA®) in school children under daily practice conditions. Atten Defic Hyperact Disord. 2015;7(2):157–64. doi: 10.1007/s12402-014-0154-x.
23. Medicines Adverse Reactions Committee. Methylphenidate and risk of birth defects [Internet]. Wellington: Medsafe; 2022 [cited 2023 Apr 5]. Available from: https://www.medsafe.govt.nz/committees/marc/reports/190-Methylphenidate-and-risk-of-%20birth-defects.pdf
24. Kelsey JJ. Drug principles in lactation. In: Pharmacotherapy Self-Assessment Programs (PSAP) [Internet]. Lenexa, Kansas: The American College of Clinical Pharmacy; 2016 [cited 2023 Apr 5]. Available from: https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p2016b3_sample.pdf
25. Zhang L, Yao H, Li L, Du Rietz E, Andell P, Garcia-Argibay M, et al. Risk of cardiovascular diseases associated with medications used in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022;5(11):e2243597. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.43597
26. Man KKC, Lau WCY, Coghill D, Besag FMC, Cross JH, Ip P, et al. Association between methylphenidate

treatment and risk of seizure: a population-based, self-controlled case-series study. Lancet Child Adolesc Health. 2020;4(6):435–43. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30100-0.

27. Bingöl-Kızıltunç P, Yürümez E, Atilla H. Does methylphenidate treatment affect functional and structural ocular parameters in patients with attention deficit hyperactivity disorder? - a prospective, one year follow-up study. Indian J Ophthalmol. 2022;70(5):1664-8. doi: 10.4103/ijo.IJO_2966_21.
28. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics. 2019;144(4):e20192528. doi: 10.1542/peds.2019-2528.
29. Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2014;28(3):179–203. doi: 10.1177/0269881113519509.
30. Almagor D, Duncan Don, Gignac M, editors. Canadian ADHD practice guidelines. 4.1th ed. [Internet]. Toronto: Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA); 2020 [cited 2023 Mar 3]. Available from: https://adhdlearn.caddra.ca/purchase-guidelines/