

Edaravone ทางเลือกใหม่สำหรับโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง

Edaravone: A New Approach for Amyotrophic Lateral Sclerosis



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-004-12-2566

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 ธันวาคม 2566

วันที่หมดอายุ : 30 พฤศจิกายน 2567

สมลักษณ์ หิรัญญโชค, ภ.บ.
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
e-mail: somluck.h@chulahospital.org

Somluck Hiranyachoke, B.Pharm.
Pharmacy Department,
King Chulalongkorn Memorial Hospital
e-mail: somluck.h@chulahospital.org

บทคัดย่อ

Edaravone เป็นยาในกลุ่มสารกำจัดอนุมูลอิสระ สำหรับรักษาโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาได้ให้การรับรองทะเบียนยา รูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2560 และรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนชนิดรับประทานในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2565 สำหรับประเทศไทยมีการขึ้นทะเบียนยาในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำในปี พ.ศ. 2564 กลไกการออกฤทธิ์ของยาเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติการต้านอนุมูลอิสระที่ช่วยกำจัดอนุมูลอิสระที่มีเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง ช่วยปกป้องเซลล์ประสาทสั่งการจากภาวะเครียดออกซิเดชัน ช่วยชะลอการลดความแข็งแรงและการฝ่อของกล้ามเนื้อ จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่ายามีความปลอดภัยและผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี อย่างไรก็ตาม ยังต้องมีการศึกษาข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง โดยที่มีระยะเวลาของการศึกษานานขึ้น รวมถึงข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงระยะกลางและระยะสุดท้ายของโรคเพิ่มเติมในอนาคต

Abstract

Edaravone is a free radical scavenger for the treatment of adults with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). The US FDA has approved an edaravone intravenous (IV) infusion form in May 2017 and oral suspension form in May 2022. The Thai FDA has approved an IV infusion form in 2021. Eradicating free radicals as an antioxidant is a mechanism of action. Edaravone helps protect motor neurons by alleviation of oxidative stress that plays role in the progressive degeneration of motor neurons in the nervous system and suppresses the progression of muscular atrophy in patients with ALS. The systematic review has shown that edaravone is well tolerated by patients with ALS and demonstrates safety profile. More studies in patients with hepatic and renal impairment, with longer durations are required including patients in middle to end stages of ALS.

คำสำคัญ: edaravone; สารกำจัดอนุมูลอิสระ; โรคกล้ามเนื้ออ่อนแอ

Keyword: edaravone; free radical scavenger; amyotrophic lateral sclerosis

การอ้างอิงบทความ:

สมลักษณ์ หิรัญชอก. Edaravone ทางเลือกใหม่สำหรับโรคกล้ามเนื้ออ่อนแอ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3): 433-44.

Citation:

Hiranyachoke S. Edaravone: a new approach for amyotrophic lateral sclerosis. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3): 433-44.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายเกี่ยวกับ edaravone สำหรับโรคกล้ามเนื้ออ่อนแอ หรือ เอแอลเอส (ALS; amyotrophic lateral sclerosis)
2. อธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยา การศึกษาทางคลินิกและความปลอดภัยของ edaravone ได้
3. สามารถนำข้อมูล edaravone ไปประยุกต์ใช้ในทางเวชปฏิบัติ

บทนำ

โรคกล้ามเนื้ออ่อนแอ หรือ เอแอลเอส (ALS; amyotrophic lateral sclerosis) หรือที่รู้จักในชื่อ Lou Gehrig's disease ซึ่งเป็นชื่อของนักกีฬาเบสบอลที่มีชื่อเสียง¹ เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ประสาทสั่งการ (motor neuron) ในสมองและไขสันหลัง² โดยไม่มีตัวบ่งชี้ทางชีวภาพแบบจำเพาะ สามารถวินิจฉัยโรคได้จากอาการทางคลินิก การตรวจคลื่นกล้ามเนื้อและเส้นประสาทด้วยกระแสไฟฟ้า การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า³ ทั้งนี้โรค ALS ถือว่าเป็นโรคที่รักษาไม่หายขาด การรักษาเป็นเพียงการยืดอายุของผู้ป่วยเท่านั้น¹ มีเพียงการใช้ยาเพื่อชะลอการดำเนินของโรคได้ แต่ผู้ป่วยก็จะมีอาการเสื่อมของเซลล์ประสาทต่อไปเรื่อย ๆ การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องอาศัยการบำบัดกายภาพบำบัด การดูแลเรื่องการให้อาหารและระมัดระวังผลแทรกซ้อนที่เกิดจากการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ เช่น ภาวะปอดติดเชื้อ ภาวะทางเดินปัสสาวะติดเชื้อ ภาวะแผลกดทับ นอกจากนี้ผู้ป่วยโรค ALS จะมีภาวะซึมเศร้า การดูแลจึงต้องอาศัยครอบครัวของผู้ป่วยและคนรอบข้างเพื่อประคับประคองจิตใจของผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากนี้ แพทย์อาจให้ยาเพื่อบรรเทาอาการอื่น ๆ ด้วย เช่น ยาบรรเทาอาการปวดกล้ามเนื้อ ยารักษาอาการหลังน้ำลายมากเกินไป และยารักษาภาวะซึม

เศร้า เป็นต้น เนื่องจากผู้ป่วย ALS มีอาการแตกต่างกัน อีกทั้งพยาธิสรีรวิทยาของโรคเกี่ยวข้องกับยีนหลายชนิด จึงมีแนวคิดในการนำการแพทย์แม่นยำ (precision medicine) มาใช้ในการรักษาผู้ป่วย ALS⁴ ซึ่งจากการคาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2583 จะมีผู้ป่วย ALS เพิ่มขึ้นร้อยละ 69 เทียบกับปี พ.ศ. 2558 เนื่องจากการเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุในประเทศกำลังพัฒนา ทางภาครัฐควรพิจารณาเตรียมทรัพยากรและกำหนดนโยบายการดูแลทางสุขภาพ⁵

ระบาดวิทยา

โรค ALS พบในทุกเชื้อชาติ ข้อมูลในปี พ.ศ. 2563 พบอุบัติการณ์ทั่วโลกเท่ากับ 0.6-3.8 คนต่อหนึ่งแสนคนต่อปี และความชุกเท่ากับ 4.1-8.4 คนต่อหนึ่งแสนคน จากข้อมูลพบว่าความชุกในชาติพันธุ์ผิวขาว caucasoid มากกว่าเผ่าพันธุ์อื่น¹ โดยข้อมูลในทวีปยุโรปพบอุบัติการณ์เท่ากับ 1.75-3 คนต่อหนึ่งแสนคนต่อปี และความชุกเท่ากับ 10-12 คนต่อหนึ่งแสนคน⁶ ข้อมูลในปี พ.ศ. 2559 ของประเทศสหรัฐอเมริกาพบความชุกเท่ากับ 5.2 คนต่อหนึ่งแสนคน โดยพบสูงสุดในผู้ที่มีอายุระหว่าง 70-79 ปี (17.2 คนต่อหนึ่งแสนคน) และต่ำสุดในผู้ป่วยที่อายุระหว่าง 18-39 ปี (0.2 คนต่อหนึ่งแสนคน) โดยพบในเพศ

การศึกษาต่อเนื่อง (CPE)

ชายสูงกว่าเพศหญิง (7.3 และ 3.6 คนต่อหนึ่งแสนคน ตามลำดับ) และพบในคนผิวขาวมากกว่าคนผิวดำ 1.5 เท่า⁷ ในขณะที่ข้อมูลความชุกในประเทศญี่ปุ่น เท่ากับ 9.9 คนต่อหนึ่งแสนคน⁸ และในประเทศเกาหลีใต้เท่ากับ 3.43 คนต่อหนึ่งแสนคน⁶ ผู้ป่วยครึ่งหนึ่งจะเสียชีวิตหลังจากเริ่มมีอาการได้ 30 เดือนและหลังจากได้รับการวินิจฉัยโดยเฉลี่ย 10-12 เดือน³ โดยมีมัธยฐานเวลาการรอดชีวิต (median survival time) ที่ 23.3 เดือนในคนผิวขาว และ 25.3 เดือนในคนผิวดำหลังจากได้รับการวินิจฉัยโรค⁷ อายุคาดเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 2-3 ปี นับจากวันที่ได้รับการวินิจฉัย มักเสียชีวิตจากปอดอักเสบจากการสำลัก (aspiration pneumonia) และภาวะที่เกิดจากการที่เคลื่อนไหวไม่ได้ (immobility)¹

พยาธิสรีรวิทยา

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรค ALS ที่ชัดเจน แต่เชื่อว่าเกิดจากหลายเหตุปัจจัย เช่น ปัจจัยทางพันธุกรรม ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีการปนเปื้อนของสารพิษ³ ปัจจัยเสี่ยงจากการใช้ร่างกายอย่างหนักตลอดช่วงชีวิตจากการทำงานหรือออกกำลังกาย⁹ โดยพยาธิกำเนิดของ ALS คือ mitochondrial dysfunction รวมไปถึงโครงสร้างของ mitochondria เสียหาย ทำให้ mitochondrial dynamics เสียไป การควบคุมระดับของแคลเซียมบกพร่อง ลดการหายใจของ mitochondria และลดระดับ ATP⁶ นอกจากนี้พบว่าเกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้นหลักในระบบประสาทส่วนกลาง คือ กลูตาเมต กล่าวคือเกิดความเป็นพิษจากสารสื่อประสาทกลูตาเมต (glutamate-induced excitotoxicity) ที่ส่งผลให้เกิดความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegeneration) เพิ่มการสร้างอนุมูลอิสระ เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) อีกทั้งยังพบว่าเกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีนหลายชนิด¹¹ เช่น ยีน superoxide dismutase I (SOD1) ยีน TARDBP ที่ทำให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน^{4,9} ส่งผลให้เกิดเซลล์ประสาทเสียหาย การรวมกลุ่มของโปรตีน การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและการทำงานของระบบ

ประสาทส่วนกลาง¹⁰ เหนี่ยวนำให้เกิด mitochondrial dysfunction⁴ นำไปสู่อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง การเสื่อมของเซลล์ประสาทสั่งการและตายไปในที่สุดจากภาวะการหายใจล้มเหลว ภายใน 3-5 ปี¹¹

อาการทางคลินิกของโรค ALS ประเภทที่ไม่มีรูปแบบชัดเจน (sporadic type) และ ที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม (familial type) ไม่สามารถแยกอาการจากกันชัดเจน ซึ่งประเภทที่ไม่มีรูปแบบชัดเจนพบมากถึงร้อยละ 90-95² ทั้งนี้ลักษณะอาการเด่นที่เกี่ยวข้องกับเซลล์ประสาทสั่งการส่วนบน (upper motor neuron; UMN) แสดงอาการภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง (muscle spasticity) ทำให้เดินลำบาก ส่วนลักษณะอาการเด่นที่เกี่ยวข้องกับเซลล์ประสาทสั่งการส่วนล่าง (lower motor neuron; LMN) แสดงอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ตะคริว กล้ามเนื้อกระตุก¹² โดยระยะแรกจะพบอาการกล้ามเนื้อกระตุก ตะคริว แข็งเกร็ง หรืออ่อนแรง ผู้ป่วยจะมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงของมือ แขน ขาหรือเท้าข้างใดข้างหนึ่งก่อน เช่น ยกแขนเหนือศีรษะไม่ขึ้น กำมือถือของไม่ได้ ข้อมือหรือข้อเท้าตก เดินแล้วหกล้มบ่อยหรือสะดุดบ่อย ขึ้นบันไดลำบาก นั่งยอง ๆ แล้วลุกขึ้นลำบาก เป็นต้น อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงจะค่อย ๆ เป็นมากขึ้นจนลามไปทั้ง 2 ข้างของร่างกาย แต่ในบางรายอาจมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงของแขนหรือขาทั้ง 2 ข้างตั้งแต่ต้น โดยทั่วไปเมื่ออาการของโรค ALS เป็นมากขึ้น ผู้ป่วยจะมีอาการกล้ามเนื้อของแขนขาอ่อนแรงและลิบที่แย่งลงร่วมกับกล้ามเนื้อที่ใช้ในการพูดรวมไปถึงการหัวเราะร้องไห้โดยไม่ตั้งใจ (voluntary laughing crying) พูดจาอ้อแอ้ เคี้ยวและกลืนยาก¹ มีการกลืนลำบากจนต้องใช้อุปกรณ์ให้อาหารทางสายยางผ่านทางจมูกหรือทางหน้าท้อง และกล้ามเนื้อหายใจอ่อนแรงจนกระทั่งต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ

ยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรค ALS ได้แก่ riluzole ที่ได้รับการอนุมัติจาก US FDA ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ. 2538⁷ ที่ช่วยชะลอการดำเนินโรค โดยออกฤทธิ์ยับยั้งสารสื่อประสาทกลูตาเมต ยานี้ อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงบางอย่าง เช่น เวียนศีรษะ ส่งผลให้เกิดความผิดปกติในระบบทางเดินอาหารและการทำงานของตับ เป็นต้น ส่วน eda-

edaravone ได้รับการอนุมัติจาก US FDA เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2560 สำหรับรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ¹³ และเพื่อเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาฉีด ได้มีการพัฒนา edaravone รูปแบบยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานซึ่งได้รับการอนุมัติจาก US FDA เมื่อเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2565^{7,14} นอกจากนี้ยังมี sodium phenylbutyrate กับ taurursodiol ชนิดรับประทาน ที่ช่วยชะลอการสูญเสียการทำงานของร่างกาย ได้รับการอนุมัติจาก US FDA เมื่อเดือนกันยายน พ.ศ. 2565^{14,15} และล่าสุดคือ ยาฉีด tofersen ที่ช่วยลดการสร้างโปรตีน superoxide dismutase I (SOD1) ได้รับการอนุมัติจาก US FDA เมื่อเดือนเมษายน พ.ศ. 2566 สำหรับผู้ป่วยโรค ALS ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน superoxide dismutase I (SOD1)^{15,16}

สำหรับ edaravone มีประสิทธิภาพช่วยให้การดำเนินของโรคช้าลงในระยะเริ่มแรก ที่อาจช่วยลดการเสื่อมของเซลล์ประสาท แต่มีข้อมูลว่า edaravone ได้ผลดีในผู้ป่วยโรค ALS บางกลุ่ม เช่น กลุ่มที่มีอาการไม่มาก ระยะสั้น แต่ข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพของ edaravone ในระยะท้าย (later stage) ยังมีจำกัด ถึงแม้ว่าค่าใช้จ่ายต่อเดือนของการใช้ edaravone จะสูงกว่า riluzole โดยมีต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio; ICER) ต่อปีสุขภาพ (quality adjusted life year; QALY) เท่ากับ 1,957,200 ดอลลาร์สหรัฐ แต่มีข้อมูลว่า edaravone ลดอัตราการเสียชีวิตจากการลดภาวะแทรกซ้อนของโรค ในขณะที่ riluzole จะชะลอการดำเนินของโรค ดังนั้น edaravone จะมีประสิทธิภาพมากกว่าในการชะลอการดำเนินของโรค เฉพาะในระยะเริ่มต้น และมีประโยชน์ปานกลางต่อผู้ป่วยในแง่การอยู่รอด (survival benefit)²

Edaravone รูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ มีข้อจำกัดในการบริหารยาที่ต้องให้ยาในสถานพยาบาล¹ ทำให้ไม่สะดวกในการรักษาแบบผู้ป่วยนอก² รวมไปถึงทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเดินทางท่องเที่ยวได้¹ และอาจพบปัญหาการติดเชื้อบริเวณฉีดยาและภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (deep vein thrombosis)² อย่างไรก็ตาม edaravone รูปแบบยาแขวนตะกอนชนิด

รับประทานอาจมีข้อจำกัดเรื่องการละลายและความคงตัวของยาในรูปแบบยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานที่ไวต่อการย่อยสลายผ่านปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidative degradation) และสภาวะความเป็นกรด² บริษัทผู้ผลิตกำลังศึกษาเพื่อติดตามข้อมูลความปลอดภัยของยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานที่ 96 สัปดาห์ อยู่ใน phase 3 แบบ single group, open-label, multicenter¹⁵

ข้อมูล edaravone

มีชื่อทางเคมี คือ 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one; C₁₀H₁₀N₂O¹

มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ที่มีทั้งส่วนที่ชอบน้ำและชอบไขมัน จึงสามารถออกฤทธิ์ได้ทั้ง lipid phase และ water phase ของร่างกายมนุษย์ไปยังภายนอกของเยื่อหุ้มเซลล์ บุผนังหลอดเลือด และ cerebral parenchyma¹⁷

รูปแบบยา

รูปแบบยาฉีด edaravone 30 mg เป็นของเหลวใส ไม่มีสี ปรากฏจากเชื้อ บรรจุใน polypropylene bag ขนาด 100 mL¹

รูปแบบยาแขวนตะกอนชนิดรับประทาน มีความเข้มข้นของ edaravone 105 mg/5mL มี 2 รูปแบบ ได้แก่ starter kit สำหรับการรักษา 14 วันแรก มี edaravone 735 mg บรรจุในขวดสีชา ขนาด 35 mL และ kit สำหรับการรักษา 10 วัน มี edaravone 1,050 mg บรรจุในขวดสีชา ขนาด 50 mL¹⁸

เภสัชพลศาสตร์

Edaravone มีคุณสมบัติในการต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) สามารถลดภาวะเครียดออกซิเดชัน¹ ทำให้ระดับของ 3-nitrotyrosine (3-NT) ในน้ำหล่อเลี้ยงสมอง และไขสันหลังลดลง ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ของ oxidative injury โดยกำจัดอนุมูลอิสระและ nitric oxide ที่เป็นสาเหตุทำให้เซลล์ประสาทเสียหาย ปกป้อง glia cell, endothelial cell และเซลล์ประสาท² กลไกของการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระคือเพิ่มการทำงานของ nuclear factor erythroid

2-related factor; Nrf2 ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการทำงานของสารต้านอนุมูลอิสระต่อภาวะเครียดออกซิเดชัน อีกทั้งยังมี neuroprotective effect ที่ป้องกันการสูญเสีย hippocampal CA3 neuron ลดการตายของเซลล์ประสาทแบบที่มีการกำหนดไว้แล้วหรือ apoptosis เพิ่มความหนาแน่นของเซลล์ประสาท ลดการสร้างอนุมูลอิสระและ peroxide นอกจากนี้ ยังมี mitochondrial protective effect กล่าวคือเพิ่มระดับของ ATP ลด peroxidation ลดอนุมูลอิสระและ peroxide รักษาสภาพโครงสร้างของ mitochondria ยับยั้งกระบวนการ apoptosis เป็นต้น⁶

ผลต่อระบบของร่างกาย

ผู้ป่วยที่ได้รับ edaravone จะมีการลดลงของ forced vital capacity ทำให้มีค่าต่ำกว่า placebo และพบน้ำตาลในปัสสาวะ² นอกจากนี้จากการตรวจวินิจฉัยทางสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ (cardiac electrophysiology) พบว่าขนาดยา 5 เท่าของขนาดทั่วไป ไม่ส่งผลให้เกิด QT interval prolongation¹⁸

เภสัชจลนศาสตร์

เภสัชจลนศาสตร์ของยาฉีดและยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานมีความใกล้เคียงกัน¹⁹

การดูดซึมยา

ยาฉีดมีค่าเวลาที่ถึงความเข้มข้นสูงสุด (T_{max}) เท่ากับ 1.04 ชั่วโมง¹⁷ พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาและเวลา (AUC_{0-t}) เท่ากับ 1,720 h.ng/L และ AUC_{0-inf} เท่ากับ 1,736 h.ng/L ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) เท่ากับ 1,253 ng/L⁸

ยาแขวนตะกอนชนิดรับประทาน มีชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ประมาณร้อยละ 57 โดยมีค่า AUC_{0-t} เท่ากับ 1,743 h.ng/L และค่า AUC_{0-inf} เท่ากับ 1,762 h.ng/L โดยมีค่า C_{max} เท่ากับ 1,656 ng/L และยาถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วจากระบบทางเดินอาหารเพื่อเข้าสู่กระแสเลือด⁸ มีค่า $T_{1/2}$ ประมาณ 0.5 ชั่วโมง (อยู่ในช่วง 0.25-0.75 ชั่วโมง) เนื่องจากยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับก่อนถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด อาหารไขมันสูงส่งผลทำให้ C_{max} ลดลงร้อยละ 44 และ AUC

ลดลงร้อยละ 24 และหากบริหารยาหลังอาหารไขมันต่ำนาน 2 ชั่วโมงส่งผลทำให้ C_{max} ลดลงร้อยละ 45 และ AUC ลดลงร้อยละ 21¹⁸

จากการศึกษาเปรียบเทียบยาฉีดและยาแขวนตะกอนชนิดรับประทาน ค่า AUC_{0-inf} ของยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานขนาดความเข้มข้น 105 mg/5 mL เท่ากับ 1.06 เท่า เมื่อเทียบกับรูปแบบยาฉีด (90% CI 0.91-1.20)⁸

การกระจายตัวของยา

ยาจับกับโปรตีนในเลือดร้อยละ 92 และจับกับอัลบูมินเป็นหลักโดยไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยาในช่วง 0.1-50 micromol/L มีค่าเฉลี่ยของปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) หลังฉีดยาเท่ากับ 63.1 ลิตร¹⁸

การเปลี่ยนแปลงสภาพยา

ยาถูกเปลี่ยนแปลงสภาพเป็น sulfate conjugate และ glucuronide conjugate ซึ่งพบ sulfate conjugate เป็นหลักในพลาสมา กรณียาแขวนตะกอนชนิดรับประทานจะพบ sulfate conjugate 1.3 เท่า และ glucuronide conjugate 1.5 เท่าเมื่อเทียบกับยาฉีด เนื่องจากยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ¹⁸

การกำจัดยา

ขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก¹ ในรูป glucuronide conjugate¹⁹ ประมาณร้อยละ 60-80 ในรูป sulfate conjugate ประมาณร้อยละ 6-8 และสภาพยาที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงประมาณร้อยละ 1¹⁸ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (elimination half-life; $t_{1/2}$) เฉลี่ยอยู่ที่ 4.5-9 ชั่วโมงและของ metabolites อยู่ที่ 3-6 ชั่วโมง และค่ากำจัดยาโดยรวม (clearance; CL) ประมาณ 35.9 ลิตรต่อชั่วโมง¹⁸ โดยในปัสสาวะไม่พบความแตกต่างของรูปแบบการกำจัดยาและสัดส่วนของยาที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงต่อ metabolites ในยาฉีดและยาแขวนตะกอนชนิดรับประทาน⁸ อย่างไรก็ตาม ไม่มีข้อมูลของการกำจัดยาในผู้ป่วยโรคตับหรือโรคไต¹

ปฏิกิริยาระหว่างยา

การศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) ขนาดยาที่

ใช้รักษาและ metabolites ไม่พบปฏิกิริยากับเอนไซม์ cytochrome P450 หรือ UGT isoforms หรือ major transporters โดย edaravone และ metabolites ไม่มีปฏิกิริยากับ CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 และ CYP3A รวมไปถึง conjugating enzymes ได้แก่ UGT1A1 และ UGT2B7 หรือ transporters ได้แก่ P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OCT2, MATE1 และ MATE2-K มีข้อมูลว่า edaravone ไม่เป็น substrate ของ OATP1B1 หรือ OATP1B3¹⁸

การให้ edaravone แบบยาน้ำรับประทาน ขนาด 120 mg ซึ่งสูงกว่าขนาดแนะนำ (105 mg) ร่วมกับ sildenafil (CYP3A4 substrate), rosuvastatin (BCRP substrate) และ furosemide (OAT3 substrate) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ C_{max} และ AUC¹⁸

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาประสิทธิผลในการรักษาโรค ALS ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น แบบ randomized, placebo-controlled, double-blind นาน 6 เดือน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีด มีการลดลงของคะแนน ALS functional rating scale-revised (ALSFRS-R) เทียบกับค่า baseline น้อยกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁸ (คะแนน ALSFRS-R เป็นคะแนนที่ได้จากการประเมินกิจวัตรประจำวัน หรือ activity of daily living; ADL 12 หัวข้อ เช่น การพูด การเดิน การกลืน การเขียน โดยแต่ละหัวข้อมีคะแนน 0-4 คะแนน 0 หมายถึง ไม่สามารถทำได้ คะแนน 4 หมายถึงทำได้ปกติ คะแนนเต็มเท่ากับ 48 คะแนน คะแนนสูงหมายถึงทำกิจวัตรประจำวันได้มากกว่าคะแนนต่ำ)¹²

การศึกษา systematic review และ meta-analysis จาก 5 การศึกษาแบบ randomized controlled พบว่า มีการลดลงของคะแนน ALSFRS-R เทียบกับค่า baseline ในกลุ่มที่ได้รับยาฉีด edaravone น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (95% CI=0.33-2.34; p -value=0.009) อีกทั้งยาฉีด edaravone จะเพิ่มสมรรถ-

ภาพการทำงานของแขนจากการทดสอบ grip strength (95% CI=0.03-0.49; p -value=0.03) และมี modified norris scale score เพิ่มขึ้น³ (95% CI=1.18-4.43; p -value=0.0007)³ (ซึ่งเป็นมาตรฐานค่าคะแนนที่ใช้ในผู้ป่วย ALS โดยแบ่งเป็น 2 ส่วนคือ limb norris score ที่วัดการทำงานของแขนขา และ norris bulbar score ที่วัดการทำงานของศีรษะและคอ²⁰) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ³

การวิเคราะห์ของ Brooks BR พบว่า กลุ่มที่ได้ยาฉีด edaravone จะมีค่ามัธยฐานเวลาการรอดชีวิตยาวนานกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยาฉีด 6 เดือน คือ 29.5 เดือน (95% CI=25.4-35.9) และ 23.5 เดือน (95% CI=20.0-28.0) ตามลำดับ รวมไปถึงความเสี่ยงในการเสียชีวิตของกลุ่มที่ได้ยาฉีด ต่ำกว่าร้อยละ 27 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยาฉีดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.73; 95% CI=0.59-0.91; p -value=0.005)⁷

การศึกษา systematic review และ meta-analysis เปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ edaravone และกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ จำนวน 5 การศึกษา (n= 1,485) พบว่า edaravone เพิ่มอัตราการรอดชีวิต (survival rate) ที่ 18 เดือน (RR=1.13, 95% CI=1.02-1.24; p -value=0.02) 24 เดือน (RR=1.22, 95% CI=1.06-1.41; p -value=0.007) และ 30 เดือน (RR=1.17, 95% CI=1.01-1.34; p -value=0.03) นอกจากนี้ยังพบว่าความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูก (musculoskeletal) น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=0.84, 95% CI=0.74-0.95; p -value=0.005)²¹

ข้อบ่งใช้

การรักษาโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (amyotrophic lateral sclerosis; ALS)

ขนาดยา

กรณียาฉีด 60 mg บริหารทางหลอดเลือดดำ (IV infusion) ภายใน 60 นาที วันละ 1 ครั้ง¹

กรณียาแขวนตะกอนชนิดรับประทาน 105 mg (5

mL) รับประทานหรือให้ทางสายยาง วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้าหลังตื่นนอน ขณะท้องว่าง โดยบริหารยาติดต่อกัน 14 วัน หยุด 14 วัน¹

หลังจากได้รับยาฉีด สามารถเปลี่ยนเป็นยารับประทานในขนาดและความถี่ในการให้ยาเดียวกัน²

ขนาดยาในกลุ่มประชากรพิเศษ

หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ตั้งครรภ์ พบว่าเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ลดการเจริญเติบโต ชะลอการพัฒนาการระบบอวัยวะ¹⁸ แต่ไม่มีข้อมูลว่า edaravone ทำให้เกิดความเสียหายในการพัฒนาตัวอ่อนของทารกในครรภ์ในผู้ป่วยตั้งครรภ์¹ นอกจากนี้มีข้อมูลว่าพบ edaravone ในน้ำนมและไม่มีข้อมูลเรื่องผลต่อทารกและการผลิตน้ำนม²

ผู้สูงอายุและเด็ก

ไม่มีความแตกต่างในเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิผลระหว่างผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 65 ปี และผู้สูงอายุ แต่พบว่าผู้สูงอายุจะมีความไวต่อ edaravone มากกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 65 ปี ทั้งนี้ไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า 18 ปี¹

ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของไต ยังไม่มีการแนะนำ¹ ทั้งนี้จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของไตระดับไม่รุนแรง (eGFR 60-89 mL/min/1.73 m²) และระดับปานกลาง (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²) ที่ได้รับยาฉีดในขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดปกติ คือ 30 mg edaravone พบว่า C_{max} และ AUC_{0-inf} เท่ากับ 1.15 เท่า และ 1.2 เท่าในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของไตระดับไม่รุนแรง และเท่ากับ 1.25 เท่า และ 1.29 เท่าในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของไตระดับปานกลางเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไตปกติ โดยยังไม่มีการศึกษาผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของไตระดับรุนแรง (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²)¹⁸ นอกจากนี้พบข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษาของ Tetsuka S ระบุว่าสามารถใช้ cystatin C เป็นตัวบ่งชี้การทำงานของไตของผู้ป่วยโรค ALS แทนการใช้ระดับ serum creatinine เนื่องจากผู้ป่วยมักมีมวล

กล้ามเนื้อลดลง²² และจากการศึกษาของ Kakimoto A แบบ retrospective ของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง ALS ที่ได้รับยา edaravone มากกว่า 10 cycles ไม่พบความแตกต่างของอัตราการแปรผันเฉลี่ย (average variation rate) ของ eGFR-CysC ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา edaravone และกลุ่มควบคุม²³

ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของตับระดับไม่รุนแรง (Child-Pugh score = 5-6) ระดับปานกลาง (Child-Pugh score = 7-9) และระดับรุนแรง (Child-Pugh score = 10-14) ที่ได้รับยาฉีดในขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดปกติ คือ 30 mg edaravone พบว่า C_{max} และ AUC_{0-inf} เท่ากับ 1.2 เท่า และ 1.07 เท่าในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของตับระดับไม่รุนแรง เท่ากับ 1.24 เท่า และ 1.14 เท่าในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของตับระดับปานกลาง เท่ากับ 1.2 เท่า และ 1.19 เท่าในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของตับระดับรุนแรงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไตปกติ การเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่มีผลจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของตับ¹⁸ โดยมีข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษาแบบ multi-center, open-label, single dose ในผู้ป่วยโรค ALS ที่มีความเสื่อมของตับระดับไม่รุนแรง ปานกลาง และรุนแรงที่ได้รับยาฉีด edaravone เทียบกับผู้ป่วยที่ไตปกติ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของเภสัชจลนศาสตร์ทั้งในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นและคนผิวขาว และไม่มีผลจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของตับ²⁴

การบริหารยา

กรณีให้ทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง โดยมีอัตราการให้ยาประมาณ 1 mg หรือ 3.33 mL ต่อนาทีต่อเนื่องภายใน 60 นาที โดยมีข้อแนะนำว่าไม่ควรผสมยาอื่นในถุงยาฉีดหรือผสมกับยาอื่น ๆ¹

กรณีรับประทานหรือให้ทางสายยาง วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้าหลังตื่นนอน ขณะท้องว่าง ไม่ควรรับประทานอาหารหลังจากรับประทานยา 1 ชั่วโมง ยกเว้นน้ำเปล่า โดยมีรายละเอียดของการบริหารตามประเภทของอาหาร

ดังตารางที่ 1 มีข้อมูลว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดสามารถปรับเป็นยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานได้โดยไม่ต้องปรับเปลี่ยนความถี่ของการบริหารยาเนื่องจากบริหารวันละครั้งเหมือนกัน¹⁸

คำเตือนและข้อควรระวังในการใช้ยา

ควรระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ต่อ edaravone หรือส่วนประกอบอื่น ๆ และเนื่องจาก edaravone รูปแบบยาแขวนตะกอนชนิดรับประทาน มี sodium bisulfite จึงต้องเฝ้าระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ sulfite¹

อาการไม่พึงประสงค์

อาการที่พบทั่วไป ได้แก่ ปฏิกริยาภูมิไวเกิน เช่น ผื่นนูน แดง ผื่นแพ้ยาแบบ erythema multiforme ลมพิษ ความดันโลหิตลดลง หายใจลำบาก อาการที่พบได้บ่อย ร้อยละ 10 ได้แก่ รอยข้ำ จ้ำ การเดินผิดปกติ ปวดศีรษะ ผื่นหนังอักเสบ ผื่นแพ้อักเสบแบบ eczema สำหรับผู้ดูแล หากผู้ป่วยมีผื่นผื่นหนังนูนแดงบริเวณหน้า ลิ้น ลิ้น ริมฝีปากบวม หน้ามืด หายใจลำบาก มีเสียงหวีด กลืนลำบาก มึนงง คัด หรือหืดเฉียบพลัน ให้หยุดยาและรีบพาไปที่ห้องฉุกเฉิน¹ สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ sulfite อาจเกิดปฏิกริยาแพ้ sulfite คือ อาการภูมิแพ้รุนแรงเฉียบพลัน ถึงแก่ชีวิตหรืออาการหอบ หายใจลำบาก ซึ่ง

พบในผู้ป่วยโรคหืดมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคหืด¹⁸

มีข้อมูลจากการศึกษาของ Witzel S ว่าพบการติดเชื้อบริเวณฉีดยา²⁵ โดยมีข้อมูลจากการศึกษาของ Genge A พบว่าจะเริ่มมีอาการของการติดเชื้อตั้งแต่ 3 วันถึง 1 ปี จากข้อมูลความปลอดภัยหลังจำหน่ายสู่ท้องตลาด 3 ปี ในช่วงปี พ.ศ. 2563 พบว่า มีรายงานอาการบริเวณฉีดยา 95 ครั้ง พบการติดเชื้อ 34 ครั้ง ซึ่งได้รับการแก้ไข 12 ครั้ง เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง 22 ครั้ง และไม่พบการติดเชื้อ 61 ครั้ง ซึ่งได้รับการแก้ไข 25 ครั้ง เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง 1 ครั้งคือ catheter-site thrombosis²⁶

จากการศึกษาด้านความปลอดภัยโดยการติดตามผลข้างเคียงหลังการรักษาของ Genge A ระบุว่าข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่ได้รับ edaravone รูปแบบยารับประทานเป็นไปแนวทางเดียวกับรูปแบบยาฉีด โดยมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการรักษาที่พบบ่อยที่ 48 สัปดาห์ คือ ลม กล้ามเนื้ออ่อนแรง และท้องผูก เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการรักษาที่เกี่ยวข้องกับ edaravone ได้แก่ เหนื่อยล้า เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ และท้องผูก และไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงระหว่างการรักษาที่เกี่ยวข้องกับ edaravone²⁷

ความเป็นพิษของยา

การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์และการเป็นสารก่อ

ตารางที่ 1 การบริหาร edaravone รูปแบบยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานตามประเภทของอาหาร (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 18)

ประเภทของอาหาร	เวลาต่ออาหาร ก่อนและหลังบริหารยา
high-fat meal (800-1,000 calories, ไขมันร้อยละ 50)	8 ชั่วโมงก่อนบริหารยา และ 1 ชั่วโมงหลังบริหารยา
low-fat meal (400-500 calories, ไขมันร้อยละ 25)	4 ชั่วโมงก่อนบริหารยา และ 1 ชั่วโมงหลังบริหารยา
อาหารเสริม (250 calories)	2 ชั่วโมงก่อนบริหารยา และ 1 ชั่วโมงหลังบริหารยา

มะเร็งของ edaravone พบว่ามีข้อมูลจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง (in vivo) และการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) ว่าไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ อีกทั้งไม่มีข้อมูลการประเมินการเป็นสารก่อมะเร็ง (carcinogenic potential)¹ โดยข้อมูลการศึกษาการก่อมะเร็งในหนูที่ได้รับยารับประทาน edaravone ขนาด 0, 100, 150 หรือ 350 mg/kg ที่ 26 สัปดาห์ รวมไปถึงการศึกษาในหนูเพศผู้ที่ได้รับยารับประทานขนาด 0, 50, 100 หรือ 200 mg/kg และหนูเพศเมียที่ได้รับยารับประทานขนาด 0, 50, 100 หรือ 250 mg/kg ที่ 2 ปี ไม่พบว่าเนื้องอกเพิ่มขึ้น ส่วนความเป็นพิษต่อสัตว์ทดลองมีข้อมูลจากการศึกษาในสุนัขที่ได้รับยารับประทาน edaravone ขนาด 0, 10, 30, 100 หรือ 300 mg/kg/day ที่ 39 สัปดาห์ พบความเป็นพิษต่อระบบประสาท คือเกิดช่องว่างที่เนื้อสมองสีขาวของไขสันหลัง การฝ่อของใยประสาทของเส้นประสาทไซอาติก (sciatic nerve) ที่ขนาด 100 และ 300 mg/kg/day ทำให้เกิดการเดินผิดปกติ การตอบสนองต่อการประเมินการหดตัวของกล้ามเนื้อ quadriceps femoris (patellar reflex) หายไป และไม่สามารถลุกขึ้นได้ มีข้อมูลว่า Cmax และ AUC ที่ขนาด 30 mg/kg/day ซึ่งไม่พบความเป็นพิษต่อระบบประสาท มีค่าเป็น 2 เท่าของ Cmax และ AUC ที่ขนาด 105 mg ของ edaravone รูปแบบยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานที่เป็นขนาดแนะนำให้ใช้ในมนุษย์

นอกจากนี้มีการศึกษาเกี่ยวกับการเจริญพันธุ์ในหนูเพศผู้และเมียก่อนการผสมพันธุ์ ในช่วงการผสมพันธุ์ และหนูเพศเมียช่วงตั้งครรภ์วันที่ 7 ได้รับยา edaravone ขนาด 0, 3, 20 หรือ 200 mg/kg พบว่ายาไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ อย่างไรก็ตาม พบการหยุดชะงักของวงจรการเป็นสัดและพฤติกรรมผสมพันธุ์ในขนาดสูงสุด แต่ไม่พบผลกระทบต่อระบบสืบพันธุ์ในขนาดต่ำ ทั้งนี้การศึกษาเกี่ยวกับการเจริญพันธุ์ของยารับประทาน edaravone ยังไม่มีข้อมูล¹⁸

ข้อห้ามในการใช้ยา

แม้ว่าไม่มีข้อห้ามในการใช้ยา แต่เนื่องจาก edara-

vone รูปแบบยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานประกอบด้วย sodium bisulfite จึงต้องเฝ้าระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ sulfite¹

การติดตามการใช้ยา

ข้อมูลความปลอดภัยของยา edaravone หลังจำหน่ายสู่ท้องตลาด 3 ปี ในช่วงปี พ.ศ. 2563 พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงที่นำไปสู่การเสียชีวิต มีอันตรายถึงชีวิต การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล ภาวะทุพพลภาพ และอื่น ๆ จาก 3,152 รายงาน พบว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 6,235 ครั้ง โดยเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงเท่ากับ 1,583 ครั้ง ที่พบบ่อยได้แก่ การเสียชีวิต ยารักษาไม่ได้ผล disease progression การล้า อากาอ่อนแรง (asthenia) ความเหนื่อยล้า (fatigue) กล้ามเนื้ออ่อนแรง (muscular weakness) การเดินผิดปกติ (gait disturbance) หายใจลำบาก (dypnea)²⁶ และมีข้อมูลจากการศึกษาและเฝ้าระวังติดตามการใช้ยา edaravone หลังจากยาออกวางจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว (post marketing surveillance; PMS) SUNRISE Japan (surveillance of using a novel free radical scavenger, edaravone, to investigate the survival effect for ALS patients in Japan) พบว่าข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อยกรณีจำแนกตามอวัยวะ คือ ความผิดปกติของตับและน้ำดี ร้อยละ 4.5 ความผิดปกติของทางเดินอาหาร ร้อยละ 1.3 ความผิดปกติทางผิวหนัง ทางไต ร้อยละ 1 ส่วนกรณีจำแนกตามอาการคือการทำงานของตับผิดปกติที่พบบ่อยเท่ากับร้อยละ 4.4 และที่รุนแรงเท่ากับร้อยละ 0.8 อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่สำคัญ ได้แก่ ความเสื่อมของตับร้อยละ 6 ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)/ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (granulocytopenia) ร้อยละ 1.3 ความเสื่อมของไตร้อยละ 1 ภาวะกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis)/ความผิดปกติของปอดร้อยละ 0.1 และไม่พบรายงานการแพ้รุนแรง (anaphylaxis) ภาวะช็อก และภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด (disseminated intravascular coagula-

tion; DIC) โดยที่ไม่มีข้อกังวลด้านความปลอดภัยเพิ่มขึ้น จากข้อมูลเดิม⁸

การเตรียมยาก่อนบริหาร

กรณียาฉีดจะบรรจุใน polypropylene ที่มีการห่อหุ้มชั้นนอกที่มีตัวดูดซับออกซิเจนและตัวชี้วัดออกซิเจนที่แสดงระดับของออกซิเจนที่เหมาะสมคือสีชมพู หากขณะเปิดบรรจุภัณฑ์พบว่าตัวชี้วัดออกซิเจนเป็นสีฟ้าหรือม่วง หมายถึงระดับของออกซิเจนเกินระดับที่ยอมรับได้ไม่ควรใช้ยาฉีดนั้น

กรณียาแขวนตะกอนชนิดรับประทาน 1 กล่อง มี oral syringe 5 mL และ bottle adapter ก่อนเปิดขวดยา ให้คว่ำขวดแล้วเขย่าขึ้นลงอย่างน้อย 30 วินาทีจนแน่ใจว่าผงยากระจายตัวทั่วทั้งขวด ในการเปิดใช้ครั้งแรก ต้องกด bottle adapter ด้านที่เป็นยางลงบนขวดยาให้แน่นแล้วใช้ syringe เพื่อดูดยาออกจากขวด¹⁸

การเก็บรักษาและความคงตัวของยา

กรณียาฉีด เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส ป้องกันจากแสง ควรใช้ยาให้หมดภายใน 24 ชั่วโมง หลังจากการเปิดบรรจุภัณฑ์ ซึ่งตัวชี้วัดออกซิเจนอาจเปลี่ยนเป็นสีฟ้าหรือสีม่วงได้¹⁸

กรณียาแขวนตะกอนชนิดรับประทานเก็บที่อุณหภูมิ

ภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ป้องกันจากแสง ห้ามแช่แข็ง ยา มีอายุ 15 วันหลังจากเปิดใช้¹⁸

สรุป

Edaravone เป็นยาในกลุ่มสารกำจัดอนุมูลอิสระที่ช่วยชะลอความเสื่อมของของเซลล์ประสาทสั่งการในผู้ป่วยโรค ALS โดยเฉพาะในการดำเนินระยะแรกของโรค² รวมทั้งยา ยังมีข้อมูลความปลอดภัยสูง พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงน้อย ซึ่งข้อดีเหล่านี้ทำให้ edaravone แตกต่างจาก riluzole ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน สำหรับประเทศไทย edaravone ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแล้วในรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ²⁸ แต่ในรูปแบบยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียน ซึ่งหากได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วก็จะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับยาสะดวกมากยิ่งขึ้น ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง ALS ให้ดีขึ้นได้ อย่างไรก็ตาม edaravone ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาความปลอดภัยในการใช้ระยะยาว การศึกษาในจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้น การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยในระยะกลางจนถึงระยะท้ายของโรค² เพิ่มเติมเนื่องจากข้อมูลความปลอดภัยการใช้ยา ยังมีจำกัด นอกจากนี้ผู้ป่วยควรทราบข้อมูลเรื่องราคาและประสิทธิภาพของ edaravone รวมไปถึงเป้าหมายของการรักษา²

เอกสารอ้างอิง

1. Cruz MP. Edaravone (Radicava): a novel neuroprotective agent for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. P T. 2018;43(1):25-8. PMID: 29290672. PMCID: PMC5737249.
2. Neupane P, Thada P, Singh P, Faisal AR, Rai N, Poudel P, et al. Investigating edaravone use for management of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a narrative review. Cureus. 2023;15(1):e33746. doi: 10.7759/cureus.33746.
3. Gao M, Zhu L, Chang J, Cao T, Soong L, Wen C, et al.
4. Kiernan MC, Vucic S, Talbot K, McDermott CJ, Hardiman O, Shefner JM, et al. Improving clinical trial outcomes in amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurol. 2021;17:104-18. doi: 10.1038/s41582-020-00434-z
5. Arthur KC, Calvo A, Price TR, Geiger JT, Chiò A.

Safety and efficacy of edaravone in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Clin Drug Investig. 2023;43(1):1-11. doi:10.1007/s40261-022-01229-4.

- Traynor BJ. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nat Commun.* 2016;7:12408. doi: 10.1038/ncomms12408.
6. Cha SJ, Kim K. Effects of the edaravone, a drug approved for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis, on mitochondrial function and neuroprotection. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(2):195. doi: 10.3390/antiox11020195.
 7. Brooks BR, Berry JD, Ciepielewska M, Liu Y, Zambrano GS, Zhang J, et al. Intravenous edaravone treatment in ALS and survival: an exploratory, retrospective, administrative claims analysis. *E Clinical Medicine.* 2022;52:101590. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101590.
 8. Ishizaki K, Yoshimura K, Yoshida K, Matsuda M, Kawaguchi Y, Yuki S, et al. Real-world safety of the novel, free radical scavenger edaravone for amyotrophic lateral sclerosis patients: data from the post-marketing surveillance SUNRISE Japan. *Neurol Clin Neurosci.* 2021;9:223-9. doi: 10.1111/ncn3.12490.
 9. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 2011;377(9769):942-55. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61156-7.
 10. Mead RJ, Shan N, Reiser HJ, Marshall F, Shaw PJ. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation. *Nat Rev Drug Discov.* 2023;22:185-212. doi: 10.1038/s41573-022-00612-2.
 11. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;377(2):162-72. doi: 10.1056/NEJMra1603471.
 12. Brooks BR, Jorgenson JA, Newhouse BJ, Shefner JM, Agnese W. Edaravone in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: efficacy and access to therapy - a roundtable discussion. *Am J Manag Care.* 2018;24(9 Suppl):S175-86. PMID: 29693363.
 13. U.S. Food and Drug Administration. Novel Drug Approvals for 2017 [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2019 [cited 2023 Jun 25]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2017>
 14. U.S. Food and Drug Administration. Novel Drug Approvals for 2022 [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2023 [cited 2023 Nov 6]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2022>
 15. Pattee GL, Genge A, Couratier P, Lunetta C, Sobue G, Aoki M, et al. Oral edaravone – introducing a flexible treatment option for amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2023;23(10):859-66. doi: 10.1080/14737175.2023.2251687.
 16. U.S. Food and Drug Administration. Novel drug approvals for 2023 [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2023 [cited 2023 Nov 6]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2023>
 17. Chen X, Sun Z, Wang J, Liang W, Zhao X, Wang Y, et al. Predicting the pharmacokinetic characteristics of edaravone intravenous injection and sublingual tablet through modeling and simulation. *Clin Ther.* 2020;42(3):428-31. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.01.006.
 18. Mitsubishi Tanabe Pharma America, Inc. RADICAVA® (edaravone) injection, for intravenous use. RADICAVA ORS® (edaravone) oral suspension [Internet]. Jersey City, NJ: Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation; 2022 [cited 2023 Jun 25]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/209176s012lbl.pdf
 19. Shimizu H, Nishimura Y, Shiide Y, Yoshida K, Hirai M, Matsuda M, et al. Bioequivalence study of oral suspension and intravenous formulation of edaravone in healthy adult subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(10):1187-97. doi: 10.1002/cpdd.952.
 20. Hashizume A, Katsuno M, Suzuki K, Banno H, Suga N, Mano T, et al. A functional scale for spinal and

- bulbar muscular atrophy: cross-sectional and longitudinal study. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(7):554-62. doi: 10.1016/j.nmd.2015.03.008.
21. Nourelden AZ, Kamal I, Hagrass AI, Tawfik AG, Elhady MM, Fathallah AH, et al. Safety and efficacy of edaravone in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2023;44(10):3429-42. doi: 10.1007/s10072-023-06869-8.
22. Tetsuka S, Morita M, Ikeguchi K, Nakano I. Utility of cystatin C for renal function in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2013;128(6):386-90. doi: 10.1111/ane.12134.
23. Kakimoto A, Ishizaki M, Ueyama H, Maeda Y, Ueda M. Renal function in amyotrophic lateral sclerosis patients on long-term treatment with edaravone. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(21):e26127. doi: 10.1097/MD.00000000000026127.
24. Nakamaru Y, Kakubari M, Yoshida K, Akimoto M, Todorovic V, Greis T, et al. Open-label, single-dose studies of the pharmacokinetics of edaravone in subjects with mild, moderate, or severe hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic functioning. *Clin Ther.* 2020;42(8):1467-82. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.06.016.
25. Witzel S, Maier A, Steinbach R, Grosskreutz J, Koch JC, Sarikidi A, et al. Safety and effectiveness of long-term intravenous administration of edaravone for treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol.* 2022;79(2):121-30. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.4893.
26. Genge A, Brooks BR, Oskarsson B, Kalin A, Ji M, Apple S, et al. Analysis of the US safety data for edaravone (Radicava[®]) from the third year after launch. *Drugs R D.* 2022;22(3):205-11. doi: 10.1007/s40268-022-00391-6.
27. Genge A, Pattee GL, Sobue G, Aoki M, Yoshino H, Couratier P, et al. Oral edaravone demonstrated a favorable safety profile in patients with amyotrophic lateral sclerosis after 48 weeks of treatment. *Muscle Nerve.* 2023;67(2):124-9. doi: 10.1002/mus.27768.
28. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. แสดงรายละเอียดผลิตภัณฑ์ยา (details of medicinal product): ราติคาวา (RADICAVA)[อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี:สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. 2566 [เข้าถึงเมื่อ 25 มิ.ย.2566]. เข้าถึงได้จาก: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1012641506211C

คำชี้แจง

การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>

ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่เว็บไซต์
ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ
และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทาง
เภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)

จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา

เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่
ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป

ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูล
ดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
ได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่าน
เกณฑ์