



# วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ISSN 1513-4067 (Print), ISSN 2773-8663 (Online)

## TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

### นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

ประสิทธิผลของการใช้ตารางปรับขนาดยา norepinephrine และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการบริหารยา norepinephrine

Efficacy of using norepinephrine infusion guide and adverse events from norepinephrine infusion ..... 13

ชาติรี ปันอิน

### บทความปริทัศน์ (Review Article)

Panitumumab ในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ ..... 21

ชลลดา รัตน์ธราธร

Nintedanib กับการใช้ในโรคปอดเป็นพังผืดไม่ทราบสาเหตุ ..... 31

นัฐนันท์ กิ่งสุวรรณกุล

### บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

สารสกัดใบแปะก๊วยในการรักษาโรคต่างชาบบนหลักฐานเชิงประจักษ์ และแนวทางการนำไปใช้ทางคลินิก ..... 43

วิรัชญา เอื้อวัฒนะสกุล

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-04-2562





# วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

## TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

- วัตถุประสงค์** : เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการ วิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิก
- บรรณาธิการที่ปรึกษา (Editorial Consultants)** : ภญ.รศ. ธิดา นิงสานนท์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
ภญ. ปราณีย์ ภิญญโณวัฒน์ยาริ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
- บรรณาธิการ (Editor)** : ภญ.รศ.ดร. บุชบา จินดาวิจักษ์ณ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
- รองบรรณาธิการ (Vice-editor)** : ภก.ผศ. ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
- กองบรรณาธิการ (Editorial Board & Peer Reviewers)** : ภญ.รศ.ดร. โปยม วงศ์ภูวรักษ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
ภก.รศ.ดร. ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ภก.รศ. ปรีชา มณฑกานติกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ภก.รศ.ดร. อรัณย์ เจษฎาญาณเมธา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์  
ภก.รศ.ดร. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ภก.ผศ.ดร. จิรพงศ์ สุขศิริวงษ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ภก.ผศ.ดร. เขิตชัย สุนทรภาส คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
ภก.ผศ. ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ภญ.ผศ.ดร. พัทธวีภา สุวรรณพรหม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
ภญ.ผศ.ดร. ศิริตรี สุทธิจิตต์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
ภญ.รศ.ดร. วีรวรรณ อุชายภิกขาทิ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
ภก.ผศ.ดร. แสงว วัชรชนกิจ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี  
ภก.ผศ. ศุภทัต ชุมนุมวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ภก. พีรวัฒน์ จินาทองไทย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี  
ภญ. ลักษณ์า สุวรรณน้อย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ภญ. นวภรณ์ วิมลสาระวงศ์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี  
ภญ. จันทิมา โยธาพิทักษ์ โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี  
ภญ.ดร. กฤตติกา ตัญญาแสนสุข สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
ภญ. วิมล อนันต์สกุลวัฒน์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
ภญ. อัมพร อยู่บาง สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ผู้จัดการวารสาร : ภญ. จันทรกานต์ เทียนเงิน  
(TJHP Manager)  
ผู้ช่วยผู้จัดการวารสาร : ภญ. มยุระรี องค์กรเจริญ  
(TJHP Assistant Manager)  
ฝ่ายศิลป์ : บริษัท ประชาชน จำกัด  
(Graphic & Design)  
สำนักพิมพ์ : บริษัท ประชาชน จำกัด  
(Publisher)  
เจ้าของ : สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
(Owner)  
Website ของสมาคม : <http://www.thaihp.org>

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ISSN 085-2939) เป็นวารสารอิเล็กทรอนิกส์ที่จัดทำโดย สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เลขที่ 3850/2 ถนนพระราม 4 แขวงพระโขนง เขตคลองเตย กรุงเทพมหานคร 10110 โทรศัพท์ 02-2499333 โทรสาร 02-2499331 e-mail: [hp@thaihp.org](mailto:hp@thaihp.org) ปีละ 3 ฉบับ เผยแพร่สำหรับสมาชิกสมาคมฯ บนเว็บไซต์ [www.thaihp.org](http://www.thaihp.org)

**ลิขสิทธิ์ :** บทความในวารสาร เป็นกรรมสิทธิ์ของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ห้ามนำบทความทั้งหมดหรือบางส่วนไปให้ประโยชน์ เช่น พิมพ์ซ้ำ ถ่ายทอดหรือเก็บไว้เป็นข้อมูลในรูปแบบใดรูปแบบหนึ่งไม่ว่าโดยทางกายภาพทางอิเล็กทรอนิกส์ หรือถ่ายสำเนา เว้นเสียแต่ว่าจะได้รับอนุญาตจากสมาคมฯ เป็นลายลักษณ์อักษร

## คำชี้แจงจากบรรณาธิการ

วารสารฉบับแรกของปี พ.ศ. 2562 มีนิพนธ์ต้นฉบับเรื่อง ประสิทธิภาพของการใช้ตารางปรับขนาดยา norepinephrine และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการบริหารยา norepinephrine สารสำคัญที่ผู้อ่านจะได้รับจากการอ่านบทความนี้คือตารางที่ใช้ในการปรับขนาดยา norepinephrine ที่ทำให้สามารถทำงานได้อย่างสะดวก และมีผลดีต่อผู้ป่วย

บทความปริทัศน์ 2 เรื่อง เป็นเรื่องของยาใหม่ คือ panitumumab ที่ใช้ในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ และ nintedanib ที่ใช้รักษาโรคปอดเป็นพังผืดไม่ทราบสาเหตุ

บทความการศึกษาต่อเนื่องในฉบับนี้เป็นเรื่อง สารสกัดใบแปะก๊วยในการรักษาโรคต่างชาวบนหลักฐานเชิงประจักษ์และแนวทางการนำไปใช้ทางคลินิก เกสซ์กรสามารถอ่านและตอบคำถามท้ายบทเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิต การศึกษาต่อเนื่อง โดยจะได้ 2 หน่วยกิต

เกสซ์กรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์

บรรณาธิการ



## คำแนะนำแก่ผู้นิพนธ์บทความสำหรับส่งตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล เป็นวารสารวิชาการของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) มีวัตถุประสงค์เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการ วิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์แก่สมาชิก โดยตีพิมพ์บทความในหลายรูปแบบ ได้แก่ นิพนธ์ต้นฉบับ (original article), บทความยาใหม่, บทความ medication safety, บทความพิษวิทยา, บทความปริทัศน์ (review article), และบทความการศึกษาต่อเนื่อง (continuing pharmaceutical education; CPE)

### การเตรียมต้นฉบับ

1. พิมพ์ด้วย Microsoft Word ใช้ font CordiaUPC ขนาด 14 และพิมพ์เป็นคอลัมน์เดียว
2. ต้นฉบับต้องอยู่ในรูปแบบตามที่กำหนด หากไม่ถูกต้อง ต้นฉบับจะถูกส่งคืนผู้นิพนธ์หลักเพื่อแก้ไข จากนั้นจึงจะเข้าสู่กระบวนการทบทวนตรวจสอบ (peer review) โดยผู้ทรงคุณวุฒิ
3. ชื่อบทความ ควรมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่ใส่ชื่อสถานที่ทำการวิจัย เช่น ชื่อโรงพยาบาล/จังหวัดไว้ในชื่อเรื่องวิจัย
4. ชื่อผู้นิพนธ์หลักและร่วม ให้ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก
5. คำย่อ ให้ใช้คำย่อที่เป็นสากล และต้องใส่คำเต็มไว้ครั้งแรกก่อน
6. ชื่อวิทยาศาสตร์ของเชื้อจุลินทรีย์และพืช ให้ใช้ตัวเอน
7. กรณีนิพนธ์ต้นฉบับ ต้องระบุในต้นฉบับด้วยว่าได้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย (ethic committee) ให้ดำเนินการวิจัยได้ พร้อมแนบหนังสือรับรองที่ได้รับอนุญาตนั้น (scan ได้)
8. ในกรณีที่งานวิจัยนั้นได้รับทุนสนับสนุน ให้ระบุแหล่งเงินทุนไว้ด้วย
9. เอกสารอ้างอิง ให้เขียนตามแบบ Vancouver และเรียงลำดับด้วยเลขตามที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง รูปภาพ ตาราง ไตอะแกรม ที่ไม่ได้เขียนขึ้นเอง ให้อ้างอิงแหล่งที่มาด้วย

### รูปแบบของบทความ

1. **นิพนธ์ต้นฉบับ (original article)** เป็นบทความผลงานวิจัย หรือ นวัตกรรม ที่ดำเนินการอย่างมีแบบแผน และได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยแล้ว ความยาวทั้งบทความประมาณ 12 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย หรือ ภาษาอังกฤษ ก็ได้ แต่ตรงชื่อเรื่อง ชื่อผู้นิพนธ์ และบทคัดย่อ ต้องมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- ชื่อผู้นิพนธ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (มีทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษ)
- บทคัดย่อ: มีทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษ ที่ต้องเหมือนกัน ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keyword) ไม่เกิน 5 คำ ประกอบด้วยหัวข้อย่อ ได้แก่

- o ความเป็นมา (Background)
- o วัตถุประสงค์ (Objectives)
- o วิธีวิจัย (Method)
- o ผลการวิจัย (Results)
- o สรุปผล (Conclusion)
- เนื้อเรื่อง ความยาวไม่เกิน 4,000 คำ เขียนเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยหัวข้อย่อย ได้แก่
  - o บทนำ (Introduction)
  - o วัตถุประสงค์ (Objectives)
  - o วัสดุและวิธีการศึกษา/วิจัย (Material and Method) พร้อมหมายเลขหนังสือรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย (ethic committee)
  - o ผลการศึกษา/วิจัย (Results)
  - o วิจารณ์ผล/อภิปรายผล (Discussion)
  - o สรุปผลการวิจัย (Conclusion)
  - o ข้อเสนอแนะ (ถ้ามี) (Suggestion)
  - o กิตติกรรมประกาศ และการเปิดเผยชื่อผู้ให้ทุนวิจัย (ถ้ามี)
  - o เอกสารอ้างอิง (References) ใช้แบบ Vancouver

**2. บทความยาใหม่** เป็นบทความปริทัศน์ (review article) ที่เรียบเรียงจากการรวบรวมความรู้ทางวิชาการหรืองานวิจัย ของยาที่เพิ่งมีการจำหน่ายในประเทศไทย แล้วนำมาอธิบาย โดยผ่านการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์ ขึ้น ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยา และศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- ชื่อผู้นิพนธ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก
- บทคัดย่อ: ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญไม่เกิน 5 คำ
- บทนำ: ประกอบด้วย ข้อมูลเรื่องโรค สาเหตุของโรค อาการของโรค การรักษา ข้อจำกัดของยาที่มีอยู่ แนวคิดในการพัฒนายาใหม่
- เนื้อเรื่อง: เขียนข้อมูลของยาใหม่ ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป (ชื่อสามัญ ชื่อการค้า บริษัทผู้จำหน่าย ชื่อทางเคมี สูตรโมเลกุล รูปแบบยา) เกสซ์พลศาสตร์ (กลไกการออกฤทธิ์ และ ผลต่อระบบของร่างกาย) เกสซ์จลนศาสตร์ (การดูดซึมยา การกระจายยา การเปลี่ยนแปลงสภาพยา การกำจัดยา) ปฏิกิริยาระหว่างยา การศึกษาทางคลินิก ข้อบ่งใช้ คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา ขนาดยาและวิธีการให้ยา (ขนาดยาในเด็ก ผู้ใหญ่ ผู้ที่มีภาวะตับ/ไตบกพร่อง) อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ ข้อห้ามใช้ (ข้อห้ามใช้ในเด็ก สตรีตั้งครรภ์และมารดาที่ให้นมบุตร) อื่นๆ เช่น การเก็บรักษายา การละลายยา ความคงตัวหลังการเปิดใช้หรือหลังการละลายยา
- บทสรุป
- เอกสารอ้างอิง ใช้แบบ Vancouver

**3. บทความ Medication Safety:** เป็นบทความแบบรายงานเรื่องราวของผู้ป่วยและเหตุการณ์ไม่สบาย/ ผิดปกติที่เกิดขึ้น (case report) ร่วมกับ การทบทวนความรู้ทางเภสัชวิทยาและหลักการรักษา เพื่อให้ความรู้และ ประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยหรือแก้ไขเหตุการณ์ที่แสดงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยา อันจะนำไปสู่ความปลอดภัย ทางยา (medication safety) ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยา และศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- ชื่อผู้นิพนธ์: ใส่ชื่อ และนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อ ผู้นิพนธ์หลัก
- บทคัดย่อ: ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญไม่เกิน 5 คำ
- บทนำ: ประกอบด้วย เภสัชวิทยาของยา กลไกการออกฤทธิ์ อาการที่แสดงถึงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจาก การใช้ยา และกลไกการเกิดอาการนั้น
- เนื้อเรื่อง: ประกอบด้วย เรื่องราวผู้ป่วยและเหตุการณ์ที่แสดงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยา ได้แก่ ประวัติความเจ็บป่วย ประวัติการใช้ยา และอาการที่แสดงถึงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยานั้น ตลอดจนการจัดการแก้ไข และอภิปรายการเกิดและแก้ไขเหตุการณ์นั้น ที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์โดยผู้เขียน
- ข้อเสนอแนะ: ประกอบด้วยเนื้อหาเกี่ยวกับวิธีการป้องกันหรือจัดการเหตุการณ์ที่แสดงความไม่ปลอดภัยที่เกิด จากการใช้ยา ที่เสนอแนะโดยผู้เขียน
- บทสรุป
- เอกสารอ้างอิง: ใช้แบบ Vancouver

**4. บทความพิษวิทยา:** เป็นบทความแบบรายงานเรื่องราวของผู้ป่วยและเหตุการณ์ไม่สบาย/ ผิดปกติที่เกิดขึ้น (case report) ร่วมกับ การทบทวนความรู้ทางพิษวิทยาของยาหรือสารพิษหรือพิษที่เกิดจากสัตว์หรือพืช เพื่อให้ ความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยหรือแก้ปัญหาพิษของยาหรือสารพิษหรือพิษที่เกิดจากสัตว์หรือพืชที่เกิดขึ้นกับ ผู้ป่วย ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยา สารพิษ สัตว์พิษ หรือ พืชพิษ และศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- ชื่อผู้นิพนธ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อ ผู้นิพนธ์หลัก
- บทคัดย่อ: ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญไม่เกิน 5 คำ
- บทนำ: ประกอบด้วย ความรู้เรื่อง ยา สารพิษ สัตว์พิษ หรือพืชพิษ อาการพิษ และกลไกการเกิดอาการนั้น
- เนื้อเรื่อง: ประกอบด้วย เรื่องราวของผู้ป่วยและเหตุการณ์ที่แสดงถึงความเป็นพิษที่เกิดขึ้น ได้แก่ ประวัติความเจ็บป่วย ประวัติการได้รับยา สารพิษ สัตว์พิษ หรือ พืชพิษ และอาการที่แสดงถึงความเป็นพิษ ตลอดจนการแก้พิษ และ/หรือการจัดการแก้ไข และอภิปรายการเกิดและแก้ไขเหตุการณ์นั้น ที่ผ่านกระบวนการ วิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน

- ข้อเสนอแนะ: ประกอบด้วยเนื้อหาเกี่ยวกับวิธีการป้องกันหรือจัดการเหตุการณ์ที่เกิดพิษ ที่เสนอแนะโดยผู้เขียน
- บทสรุป
- เอกสารอ้างอิง: ใช้แบบ Vancouver

**5. บทความปริทัศน์:** เป็นบทความที่เรียบเรียงจากการรวบรวมความรู้ทางวิชาการหรืองานวิจัยของตนเองหรือของผู้อื่น แล้วนำมาอธิบาย โดยผ่านการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์ ขึ้น ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยาและศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- ชื่อผู้นิพนธ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก
- บทคัดย่อ: ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญไม่เกิน 5 คำ
- เนื้อเรื่อง: ประกอบด้วย บทนำ เนื้อหา อภิปรายและข้อเสนอแนะที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์ โดยผู้เขียน
- บทสรุป
- เอกสารอ้างอิง: ใช้แบบ Vancouver

**6. บทความการศึกษาต่อเนื่อง:** เป็นบทความที่ให้ความรู้เรื่องยาแก่เภสัชกร เพื่อให้เภสัชกรได้ทบทวนความรู้และ/หรือได้ความรู้ใหม่ เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยาและศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง
- ชื่อผู้นิพนธ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก
- บทคัดย่อ: ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ ไม่เกิน 5 คำ
- วัตถุประสงค์
- เนื้อเรื่อง: ประกอบด้วย บทนำ เนื้อหา บทสรุป
- เอกสารอ้างอิง: ใช้แบบ Vancouver
- แบบทดสอบ: 5 ตัวเลือก จำนวน 10-15 ข้อเพื่อเก็บคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

## การเขียนเอกสารอ้างอิง (References)

ในเนื้อเรื่องให้อ้างอิงด้วยตัวเลข (ใช้เลขอารบิก) ที่เป็นตัวยกขึ้น เรียงเป็นลำดับเลขที่จากบทนำเรื่อยไปจนจบบทความ และเขียนเรียงเอกสารอ้างอิงตามแบบ Vancouver

### 1. การอ้างอิงบทความประเภทวารสาร ให้เขียนเรียงลำดับดังนี้

ชื่อผู้นิพนธ์ทุกคน (ถ้ามีมากกว่า 6 ชื่อ ใส่ 6 ชื่อแรก ตามด้วย et al). ชื่อบทความ. ชื่อวารสาร (ดูจาก Pubmed Journals Database). ปี ค.ศ. หรือ พ.ศ. ที่พิมพ์;ปีที่(ฉบับที่):เลขหน้า ดังตัวอย่าง

Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 2005;200(6):869-75.

น้องเล็ก คุณวราดิศัย, แสง วชิระชนกิจ, วีระ ดุลย์ชุประภา, ฆมลวรรณ นันทา, ธรรมฤทธิ์ สินธุสกุล. การประเมินการตรวจติดตามการใช้ยาลิเทียมในผู้ป่วยจิตเวช โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์. *วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล.* 2558;26(1):9-19.

## 2. การอ้างอิงบทความวารสารอิเล็กทรอนิกส์ ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้พิมพ์ (ถ้ามีมากกว่า 6 ชื่อ ใส่ 6 ชื่อแรก ตามด้วย et al). ชื่อบทความ. ชื่อวารสาร (ดูจาก Pubmed Journals Database)[อินเทอร์เน็ต]. ปีที่พิมพ์ พร้อมวันที่และเดือน หากมี [สืบค้นเมื่อวันเดือนปี]; ปีที่(ฉบับที่):เลขหน้า. สืบค้นจาก: URL DOI ดังตัวอย่าง

Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanigan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee: a systematic review. *Am J Sports Med* [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: <http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872> DOI: 10.1177/0363546512458223.

## 3. การอ้างอิงหนังสือ ตำรา

### 3.1 ถ้าอ้างอิงทั้งเล่ม ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้พิมพ์. ถ้าเป็นบรรณาธิการให้ใส่คำว่าบรรณาธิการไว้ในวงเล็บ. ชื่อหนังสือ. ครั้งที่พิมพ์ (edition). เมือง/จังหวัดที่พิมพ์: สำนักพิมพ์; ปีที่พิมพ์. จำนวนหน้า. ดังตัวอย่าง

Carlson BM. *Human embryology and developmental biology.* 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.

### 3.2 ถ้าเป็นบทความในหนังสือตำรา ให้เขียนเรียงลำดับดังนี้

ชื่อผู้พิมพ์. ชื่อบท. ใน: ชื่อบรรณาธิการ. ชื่อหนังสือ. ครั้งที่พิมพ์ (edition). เมือง/จังหวัดที่พิมพ์: สำนักพิมพ์; ปีที่พิมพ์. เลขหน้าของบท. ดังตัวอย่าง

Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. *Equalities and inequalities in health.* 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165-78.

## 4. การอ้างอิงเว็บไซต์ ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้พิมพ์/หน่วยงาน. ชื่อบทความ [อินเทอร์เน็ต]. ชื่อเมือง: ชื่อเว็บไซต์ที่สืบค้น; ปีที่พิมพ์ พร้อมวันที่และเดือน หากมี [สืบค้นเมื่อวันเดือนปี]. สืบค้นจาก: URL ดังตัวอย่าง

Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; updated 2012 June 15 [cited 2012 Nov 5]. Available from: <http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/DiabetesGlobally/>

#### 5. การอ้างอิงวิทยานิพนธ์ ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้ทำวิทยานิพนธ์. ชื่อวิทยานิพนธ์ [วิทยานิพนธ์ระดับปริญญา]. จังหวัด: สถาบันการศึกษา; ปีที่จัดพิมพ์  
ดังตัวอย่าง

Ritsri W. Subjective global assessment of nutritional status of medical patients at Ramathibodi Hospital [A thesis submitted in partial fulfillment of requirements for the degree of Master of Science in Pharmacy (Clinical Pharmacy)]. Bangkok: the Faculty of Graduate Studies, Mahidol University; 2002.

#### 6. การอ้างอิงรายงาน ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้เขียนรายงาน/หน่วยงาน. ชื่อรายงาน. ชื่อเมือง: ชื่อหน่วยงานที่ตีพิมพ์รายงาน; วัน เดือน ปีที่รายงาน  
ดังตัวอย่าง

สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). รายงานกิจกรรมประจำปี 2546. กรุงเทพมหานคร: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); พฤษภาคม 2547.

Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report No.: 4.

**วิธีการส่งบทความ** เลือกส่งได้ 2 ช่องทางคือ

**1. ส่งทางไปรษณีย์** ส่งบทความที่พิมพ์ตามแบบที่กำหนดพร้อมเลขหน้ากำกับ 1 ชุด และแผ่น CD บันทึกไฟล์บทความรวมทั้งแบบฟอร์มส่งบทความที่มีรายละเอียดครบถ้วน วงเล็บมุมซองว่า “บทความวารสาร” ถึง ผู้จัดการวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) 3850/2 ชั้น 16 โรงพยาบาลเทพธารินทร์ ถนนพระราม 4 เขตคลองเตย กทม. 10110

**2. ส่งทาง e-mail** ส่งไฟล์บทความ (Microsoft Word) พร้อมแบบฟอร์มส่งบทความมาที่ TJHP@thaihp.org โดยใช้ชื่อ subject ว่า send article

## แบบฟอร์มส่งบทความเพื่อพิจารณานำลงวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว).....

ขอส่งบทความประเภท ( ) นิพนธ์ต้นฉบับ ( ) บทความยาใหม่ ( ) บทความ Medication Safety

( ) บทความพิษวิทยา ( ) บทความปริทัศน์ ( ) บทความการศึกษาต่อเนื่อง

ชื่อเรื่อง (ไทย).....

.....

ชื่อเรื่อง (อังกฤษ).....

.....

คำสำคัญ (Key words).....

ชื่อ-สกุล ผู้นิพนธ์/คณะผู้นิพนธ์ (ไทย).....

.....

ชื่อ-สกุล ผู้นิพนธ์/คณะผู้นิพนธ์ (อังกฤษ).....

.....

สถานภาพสมาชิกของผู้นิพนธ์ชื่อแรก/ผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author) ( ) เป็น ( ) ไม่เป็น

ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้สะดวก.....

.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....

e-mail address.....

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า บทความนี้ ( ) เป็นผลงานของข้าพเจ้าแต่เพียงผู้เดียว

( ) เป็นผลงานของข้าพเจ้าและผู้ร่วมงานตามชื่อที่ระบุในบทความจริง

โดยบทความนี้ไม่เคยลงตีพิมพ์ในวารสารใดมาก่อน และจะไม่นำไปเพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารอื่นภายใน 60 วันนับจากวันที่ข้าพเจ้าได้ส่งบทความฉบับนี้ และได้จัดส่งบทความที่มีรูปแบบการเขียนตามข้อกำหนดที่ชี้แจงไว้ในวารสารมาพร้อมกันนี้

ลงนาม.....

( )

วัน/เดือน/ปี.....

\*บทความที่มีรูปแบบและคุณสมบัติครบถ้วนตามข้อกำหนด จะได้รับการตอบรับขั้นต้นภายใน 14 วัน





## ใบสมัคร สมาชิก สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ข้าพเจ้า ภก./ภญ. (ยศ).....นามสกุล.....

หมายเลขบัตรประชาชน.....

เกิดวันที่.....เดือน..... พ.ศ..... อายุ.....ปี

จบการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต พ.ศ.....จากมหาวิทยาลัย.....

ประเทศ.....เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์/วิชาชีพ.....

ที่อยู่ปัจจุบันเลขที่.....ตรอก/ซอย.....ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....

ที่ทำงาน/สังกัด.....

เลขที่.....ตรอก/ซอย.....ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....

E-mail address.....

ตำแหน่งปัจจุบัน.....งานวิชาชีพที่สนใจ/ถนัด.....

ต้องการให้ส่งเอกสารที่  บ้าน  ที่ทำงาน

ขอสมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ตั้งแต่วันที่.....

(สมาชิกตลอดชีพเสียค่าบำรุงครั้งเดียว 1,000.- บาท หนึ่งพันบาทถ้วน)

พร้อมกันนี้ได้ชำระค่าบำรุงสมาชิกเป็น  เงินสด

โอนเงิน เข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารกสิกรไทย สาขาสุขุมวิท 57  
เลขที่ 046-2-73779-3 ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”

โอนเงิน เข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารกรุงเทพ สาขาลุมพินี  
เลขที่ 124-4-32953-6 ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า จะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมฯ ที่มีอยู่แล้วหรือที่จะมีต่อไป และจะปฏิบัติเพื่อประโยชน์ส่วนรวมแห่งความเจริญก้าวหน้าของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ทุกประการ

ลงชื่อ.....ผู้สมัคร

(.....) ตัวบรรจง

วันที่.....



## ประสิทธิผลของการใช้ตารางปรับขนาดยา norepinephrine และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการบริหารยา norepinephrine

ชาตรี ปันอิน, ภ.บ. (บริบาลเภสัชกรรม)\*

ชาตรี ปันอิน. ประสิทธิผลของการใช้ตารางปรับขนาดยา norepinephrine และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการบริหารยา norepinephrine. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2562;29(1):15-22.

**ที่มาของปัญหา:** Norepinephrine (NE) เป็นยา high alert drug ที่มีปริมาณการใช้และมูลค่าการใช้สูงในโรงพยาบาลพระพุทธบาท พบการใช้ยาและการปรับขนาดยา NE ของแต่ละหอผู้ป่วยมีความแตกต่างกัน โดยทั้งหมดเป็นการใช้ยาความเข้มข้นในระดับสูง คือ 40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีเพียงร้อยละ 7.65 ของคำสั่งใช้ยาที่มีการระบุขนาดยาเริ่มต้น (ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาที หรือ มิลลิลิตรต่อชั่วโมง) เนื่องจากไม่มีแนวทางของคำสั่งใช้ยาที่ชัดเจน จึงส่งผลให้การใช้ขนาดยาไม่เหมาะสมและแตกต่างกัน โดยพบรายงานอุบัติการณ์การเกิดหลอดเลือดดำส่วนปลายอักเสบ (phlebitis) เฉลี่ยร้อยละ 5.73

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการใช้ตารางปรับขนาดยา NE เป็นแนวทางในทางเวชปฏิบัติและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการบริหารยา NE

**วิธีวิจัย:** การศึกษาแบบกึ่งทดลอง เก็บข้อมูลไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่ได้รับยา NE ในโรงพยาบาลพระพุทธบาท ระหว่างวันที่ 1 มีนาคม 2560 ถึงวันที่ 31 พฤษภาคม 2560 วิเคราะห์ผลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและ Z-test for proportions

**ผลการวิจัย:** ในช่วงเวลาที่ศึกษา พบคำสั่งใช้ยา NE ทั้งหมดในผู้ป่วยจำนวน 187 ราย โดยมีสัดส่วนการใช้ยาร้อยละ 92.51 ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม หอผู้ป่วยกึ่งวิกฤตและหอผู้ป่วยวิกฤต คำสั่งใช้ยาของแพทย์มีการระบุให้ใช้ยาตามแนวทางร้อยละ 76.47 ผู้ป่วยได้รับการปรับขนาดยาตามแนวทางคำสั่งใช้ยา โดยร้อยละ 80.74 ใช้ความเข้มข้นมาตรฐาน คือ 32 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และร้อยละ 19.26 ใช้ความเข้มข้น 40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร พบรายงานการเกิดหลอดเลือดดำส่วนปลายอักเสบจากการบริหารยา NE ร้อยละ 1.6 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนใช้ตารางปรับขนาดยา ( $p$ -value = 0.03) ข้อมูลจากแบบสอบถามพยาบาลจำนวน 65 คน พบว่าทุกคนทราบและปฏิบัติตามแนวทาง โดยมีความพึงพอใจต่อการใช้ตารางปรับขนาดยา NE ในระดับมากร้อยละ 32 และระดับมากที่สุดร้อยละ 68

**สรุปผล:** การใช้ตารางปรับขนาดยา NE ช่วยให้การสั่งใช้ยา/ปรับขนาดยาเป็นไปในแนวทางเดียวกัน ง่ายต่อการปฏิบัติ ผู้ปฏิบัติมีความพึงพอใจและช่วยลดอุบัติการณ์หลอดเลือดดำส่วนปลายอักเสบได้

**คำสำคัญ:** norepinephrine, noradrenaline, infusion guide

\*กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระพุทธบาท จังหวัดสระบุรี

*Pan-in C. Efficacy of using norepinephrine infusion guide and adverse events from norepinephrine infusion. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2019;29(1):15-22.*

**Background:** Norepinephrine (NE) is categorized as high-alert drug that has high number of use and cost in Phraphutthabat hospital. It has been found that prescribing and titration of NE were different among patient wards. All the prescriptions were at high concentration, i.e. 40 µg/mL. Only 7.65% of the prescriptions specified the starting dose (µg/kg/min. or mL/hr). As there are no clear guidelines of how to prescribe NE, the improper use and different dose resulted with the incidence rate of phlebitis at 5.73%.

**Objective:** To study the efficacy of applying NE infusion guide (NIG) in clinical practice and adverse effect related to the administration of NE.

**Method:** A prospective, single-arm quasi-experimental study in patients of Phraphutthabat hospital who received NE between 1 Mar 2017 and 31 May 2017. Data were analyzed by descriptive statistics and Z-test for proportions.

**Results:** During the study period, 187 patients received NE infusion where 92.51% of this use were in medicine ward, intermediate care ward, and intensive care ward. The 76.47% of prescriptions indicated to follow the NIG. Among patients who were dosed in titrated pattern following the NIG, 80.74% were dosed with standard concentration at 32 µg/mL and 19.26% were dosed with higher concentration at 40 µg/mL. Phlebitis were found in 1.6% of patients and this was significantly lower compared with before applying the NIG (p-value = 0.03). The satisfaction survey performed in 65 nurses showed that they all followed the NIG and satisfied at high to very high rate (32% and 68% respectively).

**Conclusion:** Using NIG helps in ordering/titration dose to be in the same pattern, and provides convenience to practice. Practitioners satisfied with NIG and NIG reduces the incidence of phlebitis from NE.

**Keywords:** norepinephrine, noradrenaline, infusion guide

## บทนำ

Norepinephrine จัดเป็นยาในกลุ่ม vasopressors มีกลไกการออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นตัวรับ adrenergic ชนิด alpha-1 และ beta-1 ทำให้หลอดเลือดหดตัว และเพิ่ม cardiac output ส่งผลทำให้ความดันโลหิตเฉลี่ย (mean arterial pressure: MAP) เพิ่มสูงขึ้น ขนาดยาใน

ผู้ใหญ่ที่แนะนำคือ 8-30 ไมโครกรัมต่อนาที หรือ 0.01-3 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาที ปรับขนาดยาตามการตอบสนองของความดันโลหิต ความเข้มข้นของยาที่ใช้ในการบริหารยาโดยทั่วไปคือ 16-32 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร<sup>1</sup> ตามแนวทางปฏิบัติของ Surviving sepsis campaign แนะนำการใช้ยา norepinephrine (NE) เป็นยาอันดับแรก

ในผู้ป่วยภาวะ septic shock<sup>2</sup> แต่เนื่องจากยามีคุณสมบัติ ทำให้หลอดเลือดดำหดตัวและมีฤทธิ์เป็นกรด (pH 3-4.5)<sup>3</sup> จึงเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ การเกิด extra-vasation ซึ่งเป็นภาวะที่มียาหรือสารน้ำรั่วซึม ออกนอกหลอดเลือดดำมาคั่งค้างอยู่บริเวณเนื้อเยื่อรอบหลอดเลือดดำ<sup>4</sup> ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดดำส่วนปลายอักเสบ (phlebitis) และภาวะเนื้อเน่าตาย (gangrene) และยังพบว่าการใช้ยา NE ในความเข้มข้นที่สูงนั้นจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ extravasation<sup>4-5</sup>

ในบริบทของโรงพยาบาลพระพุทธบาท จังหวัดสระบุรีนั้น ยา NE จัดเป็นยาที่มีปริมาณการใช้และมูลค่าการใช้ยาสูงสำหรับผู้ป่วยใน และเป็นยาที่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้บ่อยในกลุ่มยา high alert drugs จากการสำรวจคำสั่งใช้ยา การบริหารและปรับขนาดยา NE ในโรงพยาบาลพระพุทธบาท พบว่าการปรับขนาดยา NE ของแต่ละหอผู้ป่วยมีความแตกต่างกัน เนื่องจากไม่มีมาตรฐานของคำสั่งใช้ยา และการปรับขนาดยาที่ชัดเจน ประกอบกับข้อมูลย้อนหลังในปีงบประมาณ 2558-2559 พบรายงานอุบัติการณ์การเกิด phlebitis ในผู้ป่วยที่ได้รับยา NE เฉลี่ยร้อยละ 5.73 เมื่อทบทวนคำสั่งใช้ยา NE ทั้งหมดที่บริหารผ่านทาง peripheral line พบว่าเป็นคำสั่งใช้ยาที่ความเข้มข้น 40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งถือว่ามีความเข้มข้นสูงกว่าความเข้มข้นที่แนะนำให้ใช้โดยทั่วไป ขนาดยาสูงสุด (max dose) ที่บริหารทั้งโรงพยาบาล คือ 45 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง หรืออยู่ในช่วง 0.4-0.6 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาที ในความเข้มข้น 40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ทำให้ผู้ป่วยบางรายได้รับขนาดยาสูงสุดน้อยกว่าที่ควรจะได้รับ โดยมีเพียงร้อยละ 7.65 ของคำสั่งใช้ยาที่มีการระบุปริมาณยาเริ่มต้น ทั้งหมดไม่ระบุปริมาณการปรับขนาดยา (titrate) การบริหารยาไม่ปรับตามน้ำหนัก จากการสืบค้นพบว่าข้อมูลที่มีความสำคัญและจำเป็นในการสั่งใช้และบริหารยา NE

ได้แก่ ความเข้มข้นของยา ขนาดการใช้ยาเริ่มต้น ขนาดการใช้ยาต่อความถี่กรณีปรับเพิ่มหรือลดยา การติดตามผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ของยา เป็นต้น จากข้อมูลการใช้ยา NE ดังกล่าว จึงได้พัฒนาตารางปรับขนาดยา NE ขึ้น พร้อมทั้งกำหนดเป็นแนวทางการใช้ยาผ่านคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด (PTC) เพื่อกำหนดความเข้มข้นมาตรฐานของยาที่ใช้และตารางปรับขนาดยามาตรฐานของโรงพยาบาลพระพุทธบาท

#### วัตถุประสงค์:

เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการใช้ตารางปรับขนาดยา NE ในทางเวชปฏิบัติและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการบริหารยา NE

#### วิธีวิจัย:

**รูปแบบการวิจัย** การศึกษาแบบกึ่งทดลอง เก็บข้อมูลไปข้างหน้า

**กลุ่มตัวอย่าง** ผู้ป่วยที่ได้รับยา NE ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย หอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง หอผู้ป่วยกึ่งวิกฤตและหอผู้ป่วยวิกฤต และหอผู้ป่วยอื่นๆ โรงพยาบาลพระพุทธบาท อำเภอพระพุทธบาท จังหวัดสระบุรี

**เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย** ตารางปรับขนาดยา NE ที่สร้างขึ้น (รูปที่ 1 และรูปที่ 2)

**วิธีการวิจัย** เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา NE ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย หอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง หอผู้ป่วยกึ่งวิกฤต หอผู้ป่วยวิกฤต และหอผู้ป่วยอื่นๆ โรงพยาบาลพระพุทธบาท อำเภอพระพุทธบาท จังหวัดสระบุรี ระหว่างวันที่ 1 มีนาคม 2560 - 31 พฤษภาคม 2560 และสำรวจความพึงพอใจของพยาบาลต่อการใช้ตารางปรับขนาดยา NE

**การวิเคราะห์ผล** ใช้สถิติเชิงพรรณนา และ Z-test for proportions จากโปรแกรม R





## ผลการวิจัย

จากการเก็บข้อมูลการใช้ยา NE ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา พบคำสั่งใช้ยา NE ในผู้ป่วยทั้งหมด 187 ราย แบ่งเป็นเพศชาย จำนวน 98 ราย (ร้อยละ 52.40) และเพศหญิง จำนวน 89 ราย (ร้อยละ 47.60) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 64.6 ปี สัดส่วนการใช้ยา NE ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย หอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง หอผู้ป่วยกึ่งวิกฤตและหอผู้ป่วยวิกฤต คิดเป็นร้อยละ 92.51 ของการใช้ยา NE ทั้งหมด โดยพบว่าร้อยละ 80.74 เป็นคำสั่งใช้ยาที่ความเข้มข้นมาตรฐานคือ 32 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และร้อยละ 19.26 เป็นคำสั่งใช้ยาที่ความเข้มข้น 40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ดังแสดงในตารางที่ 1

ในช่วงที่ดำเนินการใช้ตารางปรับขนาดยา NE พบคำสั่งใช้ยาของแพทย์ที่มีการระบุให้ใช้และปรับขนาดยาตามแนวทางการบริหารและปรับขนาดยา NE ร้อยละ 76.47 ส่วนคำสั่งใช้อีกร้อยละ 33.53 เภสัชกรจะประสานแพทย์และหอผู้ป่วย เพื่อปรับขนาดยาตามแนวทางที่กำหนดโดยคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดของโรงพยาบาล และผู้ป่วยทุกคน ได้รับการบริหาร และเฝ้าระวังการใช้ยา NE ตามแนวทางของโรงพยาบาลโดยพยาบาล พบ

รายงานการเกิดหลอดเลือดดำส่วนปลายอักเสบ (phlebitis) ร้อยละ 1.6 เทียบกับก่อนหน้าดำเนินการใช้ตารางปรับขนาดยา NE คือ ร้อยละ 5.73 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value = 0.03) ซึ่งอาจเป็นผลจากการใช้ตารางปรับขนาดยา เนื่องจากต้องมีการติดตามการตอบสนองและผลข้างเคียงจากการบริหารยาทุก 30-60 นาที ซึ่งจะสามารถทำให้ค้นพบและแก้ไขได้อย่างรวดเร็วเมื่อเกิดอาการผิดปกติหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการบริหารยา และข้อมูลจากแบบสอบถามพยาบาลผู้ปฏิบัติงาน จำนวน 65 คน พบว่าทุกคนทราบและปฏิบัติตามแนวทางบริหารและปรับขนาดยา NE ของโรงพยาบาล โดยมีความพึงพอใจต่อการใช้ตารางปรับขนาดยา NE ในระดับมากร้อยละ 32 ระดับมากที่สุดร้อยละ 68

## วิจารณ์ผลการศึกษา

ยา NE มีลักษณะการใช้ที่อาจก่อให้เกิดความเสี่ยงได้ทั้งในด้านของคำสั่งใช้ยา การจ่ายยา การบริหารยา การปรับขนาดยา (titrate) หรือการติดตามอาการไม่พึงประสงค์เมื่อมีการใช้ยา คำสั่งการใช้ยาที่ไม่ชัดเจนทั้งการระบุปริมาณการใช้เริ่มต้น และปริมาณการปรับขนาด

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (N=187)

เพศ	จำนวน (ร้อยละ)	อายุเฉลี่ย
ชาย	98 (52.40)	63.4 (43-87)
หญิง	89 (47.60)	65.7 (45-92)
<b>สัดส่วนการใช้ยา norepinephrine ในโรงพยาบาล</b>		
หอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย	ร้อยละ 20.86	
หอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง	ร้อยละ 19.25	
หอผู้ป่วยกึ่งวิกฤต	ร้อยละ 23.53	
หอผู้ป่วยวิกฤต	ร้อยละ 28.87	
หอผู้ป่วยอื่นๆ	ร้อยละ 7.49	
<b>ความเข้มข้นของ NE ที่ใช้</b>		
32 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร	ร้อยละ 80.74	
40 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร	ร้อยละ 19.26	

ยา (titrate) อาจส่งผลทำให้เกิดความสับสนหรือเกิดความแตกต่างกันในการใช้ยาจากผู้ปฏิบัติงานแต่ละคนและอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการรักษาและความปลอดภัยต่อผู้ป่วย ซึ่งในทุกขั้นตอนควรมีการตรวจสอบให้ถูกต้องเพื่อความปลอดภัย

เภสัชกรมีหน้าที่ในการประยุกต์ใช้องค์ความรู้ด้านยาอย่างถูกต้องเพื่ออำนวยความสะดวกต่อการปฏิบัติงานด้านยาของวิชาชีพอื่นๆ ดังนั้นการใช้ตารางปรับขนาดยา NE จึงเป็นตัวอย่างหนึ่งของเครื่องมือที่ถูกนำมาประยุกต์ใช้ในทางปฏิบัติจริง เพื่อป้องกันความเสี่ยงจากคำสั่งใช้ยาที่ไม่ชัดเจน ตลอดจนการบริหารยาของพยาบาล ผู้ปฏิบัติงาน โดยใช้กลไกของคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดเป็นตัวขับเคลื่อนนโยบาย และใช้การสื่อสารที่ชัดเจนเพื่อให้เกิดความเข้าใจตรงกันทั้งองค์กร ซึ่งจะเห็นได้จากความร่วมมือของแพทย์ในการสั่งใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูง (high alert drugs) ตามข้อกำหนดของโรงพยาบาลเพื่อให้เป็นแนวทางเดียวกัน และการปฏิบัติตามแนวทางการปรับขนาดยาของพยาบาลผู้ปฏิบัติงาน โดยมีความเข้าใจที่ตรงกันและเกิดความมั่นใจในการบริหารยาในกลุ่มดังกล่าวโดยมีการทำงานร่วมกันของสหสาขาวิชาชีพ ตลอดจนช่วยให้เกิดการติดตามการใช้ยาได้อย่างใกล้ชิดมากขึ้นจนสามารถป้องกันและลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ และยังสามารถนำไปประยุกต์ใช้กับยาอื่นๆ ที่มีความเสี่ยงของการสั่งใช้และการบริหารยาเช่นเดียวกับยา NE เช่น dopamine, dobutamine, nicardipine, nitroglycerin เป็นต้น

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ เป็นการศึกษาผลของ

การใช้เครื่องมือที่วัดจากผู้ปฏิบัติงานโดยศึกษาด้านการเปลี่ยนแปลงในขั้นตอนของกระบวนการใช้ยาและการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ แต่ไม่ได้รวมผลของการใช้ตารางดังกล่าวต่อตัวชี้วัดสำคัญที่เกิดกับตัวผู้ป่วย เช่น การตอบสนองของค่าความดันโลหิตเฉลี่ย (mean arterial pressure, MAP) ของผู้ป่วยแต่ละราย หรือไม่ได้ควบคุมปัจจัยภายนอกอื่นๆ ที่อาจส่งผลต่อการตอบสนองและอาการไม่พึงประสงค์ของยา เช่น สภาวะหรือความรุนแรงของการเจ็บป่วยของผู้ป่วยแต่ละราย ยาอื่นๆ ที่ใช้ร่วม เป็นต้น

### สรุปผลการศึกษา

การใช้ตารางปรับขนาดยา NE ช่วยให้การสั่งใช้ยาการบริหารยา/การปรับขนาดยาเป็นไปในแนวทางเดียวกันง่ายต่อการปฏิบัติ ผู้ปฏิบัติมีความเข้าใจในคำสั่งและการบริหารยาที่ตรงกัน มีความพึงพอใจต่อการใช้ตารางปรับขนาดยา NE และช่วยลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา NE ได้

### กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ ผศ.นพ. ทศพรศิริโสภิตกุล ผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระพุทธบาท, นพ. ชาญณรงค์ รุจิระชาติกุล, ญ. กรุณา สมพงษ์, ภก. นพวงศ์ ยิ่งดำรง, ญ. สาวิตรี สารคนธ์ ที่ให้โอกาสข้อเสนอแนะและคำปรึกษาที่เป็นประโยชน์ ตลอดจนแพทย์ พยาบาลและเภสัชกรโรงพยาบาลพระพุทธบาททุกท่านที่ให้ความร่วมมือและอำนวยความสะดวกในการเก็บรวบรวมข้อมูล

### เอกสารอ้างอิง

1. Corbett AH, Dana WJ, Fuller MA, Gallagher JC, Golembiewski JA, Gonzales JP, et al. Drug information handbook with international trade

names index. 25th ed. Ohio:Lexicomp. 2016-2017; 1467-8.

2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign:

- international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41:580-637.
3. Trissel LA, editors. *Handbook on injectable drugs.* 15th ed. Bethesda: American Society of Health-system Pharmacists; 2009.
  4. Van der Wal G, Janssen JC, Spronk PE. Extravasation injury by norepinephrine: A case report and description of treatment options. *Neth J Crit Care.* 2013;17:15-7.
  5. Kim SM, Aikat S, Bailey A. Well recognised but still overlooked: Norepinephrine extravasation. *BMJ Case Rep.* 2012;2012:bcr2012006836.doi:10.1136/bcr-2012-006836.

## Panitumumab ในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่

ชลลดา รัตนธรราร, ภ.บ.\*

### บทคัดย่อ

มะเร็งลำไส้ใหญ่ เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อย และทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ความตายได้ สามารถเกิดได้จากพันธุกรรม การมีภาวะอักเสบของลำไส้ สภาวะแวดล้อม หรือการบริโภค การรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่อาจทำได้โดยการผ่าตัด รังสีรักษา หรือการใช้ยาเคมีบำบัด ทั้งนี้ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลามนั้น พบว่าการรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน รวมถึงการให้ยาเพื่อรักษาแบบมุ่งเป้า มีบทบาทสำคัญ และมีประสิทธิภาพในการเพิ่ม overall survival หรือ progression-free survival ให้แก่ผู้ป่วยได้

Panitumumab เป็น recombinant human monoclonal immunoglobulin G2 antibody ในกลุ่มยาที่มีฤทธิ์รักษาแบบมุ่งเป้า ออกฤทธิ์เป็น anti-epidermal growth factor receptor ใช้เป็นยารักษาเดี่ยว หรือร่วมกับยาเคมีบำบัดมาตรฐานที่ประกอบด้วย oxaliplatin หรือ irinotecan ในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย ชนิด rat sarcoma wild-type ทั้งนี้พบว่าประสิทธิภาพทั้งใน first line หรือ second line ของการรักษา

ขนาดของยา panitumumab ที่มีการแนะนำ คือ 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ให้ยาทุกๆ 2 สัปดาห์ มีรายงานอาการข้างเคียงที่สามารถพบได้บ่อยคือ การเกิดปฏิกิริยาจากการหยุดยา และปฏิกิริยาผื่นทางผิวหนัง

### บทนำ

มะเร็งลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer, CRC) เป็นมะเร็งที่พบได้มากเป็นอันดับ 3 ของโรคมะเร็ง<sup>1</sup> โดยพบผู้ป่วยร้อยละ 20 ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย (metastatic colorectal cancer, mCRC) ตั้งแต่เริ่มแรก และผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ระยะเริ่มต้น ก็มีถึงร้อยละ 30 ที่พัฒนาต่อไปเป็นขั้นแพร่กระจาย<sup>2-3</sup>

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่นั้น สามารถเกิดได้จากพันธุกรรม ประมาณร้อยละ 20 โดยจะมีความเสี่ยงสูงเมื่อพบประวัติในครอบครัว ที่มีญาติสายตรงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ ที่อายุน้อยกว่า 50 ปี

หรือญาติสายตรง 2 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ ที่อายุใดๆก็ตาม ปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ การเป็น inflammatory bowel disease (ulcerative colitis หรือ Crohn's disease) การสูบบุหรี่ การบริโภคเนื้อแดง การดื่มแอลกอฮอล์ การเป็นโรคเบาหวาน การมีดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) สูง เป็นต้น<sup>4</sup>

ลำไส้ใหญ่ แบ่งออกเป็น 3 ส่วน คือ ตัวลำไส้ใหญ่ (colon), ส่วนที่เชื่อมระหว่าง colon และ rectum (sigmoid colon) และ ลำไส้ตรง (rectum) อาการและอาการแสดงที่บ่งบอกถึงมะเร็งลำไส้ใหญ่ ได้แก่ ถ่ายอุจจาระเป็นเลือด (พบบ่อยที่สุดจากมะเร็งในช่วงของ rectum และ sigmoid) การถ่ายอุจจาระเป็นลำ

\*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

เล็กลง ปวดท้อง ท้องผูกสลับท้องเสีย คลำก้อนได้ในท้อง คลื่นไส้หรืออาเจียน อ่อนเพลีย อย่างไรก็ตามจะต้องมีการประเมินด้วยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การตรวจทางทวารหนัก (PR; per rectal exam) เมื่อมีรอยโรคที่บริเวณ rectum ส่วนล่าง เพื่อดูลักษณะและการลุกลามของโรค รวมถึงการตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคโดยการทำ colonoscopy การตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ และจัดระยะโรค โดยการใช้ Computerized Tomography scan (CT scan), ultrasound หรือ x-ray<sup>4</sup>

การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักสำหรับมะเร็งลำไส้ระยะเริ่มต้น รวมถึงการให้ยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) ด้วยสูตรยา infusion 5-FU/LV (fluorouracil, leucovorin), FOLFOX (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin) หรือ CAPEOX (capecitabine, oxaliplatin) โดยขึ้นกับระยะของโรคและความเสี่ยงของผู้ป่วย<sup>4</sup> แต่สำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจายนั้น จะใช้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นหลัก โดยให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว ด้วยสูตรยา FOLFOX, FOLFIRI (fluorouracil, leucovorin, irinotecan), CAPEOX, infusion 5-FU/LV, FOLFIRINOX (fluorouracil, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin) หรือให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับยาที่มีฤทธิ์รักษาแบบมุ่งเป้า<sup>4</sup> ส่วนมะเร็งลำไส้ที่มีรอยโรคอยู่บริเวณ rectum นั้น จะมีการรักษาโดยใช้รังสีร่วมด้วย<sup>5</sup>

การรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน รวมถึงการให้ยาเพื่อรักษาแบบมุ่งเป้าในช่วง 10 กว่าปีที่ผ่านมา ทำให้สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (median overall survival, OS) ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย จากเดิม 9 เดือน เป็น 30 เดือน<sup>6-7</sup> อย่างไรก็ตามอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยใน 5 ปี ยังคงมีเพียงร้อยละ 5 ถึง 15 เท่านั้น จึงยังคงมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาการรักษาใหม่ๆ ที่จะช่วยยืดอายุผู้ป่วย

ให้ได้มากขึ้น<sup>8</sup>

การรักษาแบบมุ่งเป้าที่ใช้ในการรักษามะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจายในปัจจุบันนี้ออกฤทธิ์ผ่าน 2 กลไกหลักๆ คือ vascular endothelial growth factor (VEGF) และ epidermal growth factor (EGF) pathway ที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของมะเร็ง

Panitumumab เป็นยาที่สังเคราะห์ขึ้นใหม่ ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับที่ EGF pathway (anti-epidermal growth factor receptor; anti-EGFR) ซึ่งการยับยั้งนั้นจะได้ประสิทธิภาพเมื่อมะเร็งไม่มีการกลายพันธุ์ที่ Kristen rat sarcoma (KRAS mutation) และการกลายพันธุ์ที่ neuroblastoma rat sarcoma (NRAS mutation) เท่านั้น ซึ่งจะได้กล่าวรายละเอียดของ panitumumab ต่อไป<sup>9</sup>

ข้อมูลการกลายพันธุ์ที่ KRAS และ NRAS สามารถใช้ทำนายการตอบสนองต่อยาได้ เนื่องจากผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์จะไม่ได้ประโยชน์จากการใช้ยาในกลุ่ม anti-EGFR ซึ่ง KRAS mutation สามารถพบได้ร้อยละ 35 ถึง 45<sup>10</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย ในขณะที่ NRAS mutation จะพบเพียงร้อยละ 3 ถึง 5<sup>11</sup> การให้ยา panitumumab จึงแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มี RAS wild-type (RAS-WT) เท่านั้นซึ่งจะพบการตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ประมาณร้อยละ 20<sup>12</sup>

**ข้อมูลทั่วไปของ panitumumab<sup>13</sup>**

**ชื่อสามัญ :** Panitumumab

**ชื่อการค้า :** Vectibix®

**ผู้แทนจำหน่าย :** บริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด

**สูตรโมเลกุล :** Monoclonal immunoglobulin G<sub>2</sub> (IgG<sub>2</sub>) antibody ประกอบด้วย gamma heavy chain (C<sub>2171</sub>H<sub>3365</sub>N<sub>573</sub>O<sub>672</sub>S<sub>18</sub>) 2 สาย และ kappa light chain (C<sub>1028</sub>H<sub>1592</sub>N<sub>274</sub>O<sub>336</sub>S<sub>6</sub>) 2 สาย (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 สูตรโมเลกุลของยา panitumumab<sup>13</sup>

### ผลิตภัณฑ์ยา panitumumab<sup>13</sup>

**รูปแบบยา :** Recombinant human monoclonal IgG<sub>2</sub> antibody

**ผลิตภัณฑ์ยา :** เป็นสารละลายเข้มข้นใส ไม่มีสี ที่ต้องเจือจางเป็นสารละลายใช้หยดเข้าหลอดเลือดดำ บรรจุใน vial ขนาด 5, 10 และ 20 มิลลิลิตร ประกอบด้วยตัวยา panitumumab 20 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

**ส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์ :** Sodium chloride, sodium acetate trihydrate, glacial acetic acid (สำหรับปรับ pH), water for injection

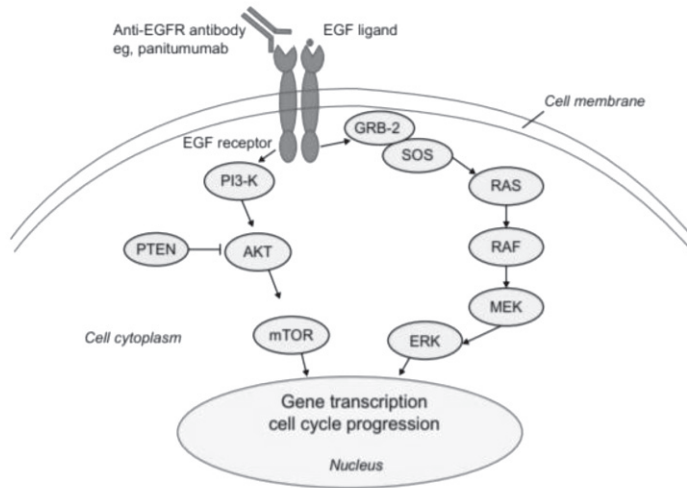
**ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บรักษา :** เก็บในตู้เย็น (2-8 °ซ) ห้ามแช่แข็ง เก็บ vial ไว้ในกล่องกระดาษเพื่อป้องกันแสง ห้ามเขย่า ตัวยาไม่ได้ใส่สารต้านจุลินทรีย์ หรือสารยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ จึงควรใช้ยาทันทีหลังการเจือจาง หากไม่ได้นำไปใช้ทันที ไม่ควรเก็บนานเกินกว่า 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 2-8 °ซ

### เภสัชพลศาสตร์

**กลไกการออกฤทธิ์ :** Panitumumab เป็น re-

combinant human monoclonal IgG<sub>2</sub> antibody ที่มีความชอบจับสูงกับ ligand binding domain ของ epidermal growth factor receptor (EGFR) ของมนุษย์ และยับยั้งแบบแข่งขันกับ receptor autophosphorylation ซึ่งถูกกระตุ้นได้โดย EGFR ligands ทุกชนิดที่ทราบจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง การเพิ่มยา panitumumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด การฉายแสง หรือยาอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์ต่อเป้าหมาย ทำให้ฤทธิ์ต้านมะเร็งเพิ่มขึ้นเปรียบเทียบกับเมื่อให้ยาเคมีบำบัด หรือยาอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์ต่อเป้าหมายเพียงอย่างเดียว<sup>13</sup>

Panitumumab จับกับ extracellular domain ของ EGFR ยับยั้งการเกิด phosphorylation และการส่งสัญญาณต่อไปยัง KRAS-RAF-mitogen activated protein kinase (MAPK) pathway หรือ phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway ส่งผลให้ไม่เกิดการ activate ที่ mammalian target of rapamycin (mTOR) ตามด้วยการเกิด apoptosis autophagy รวมถึงยับยั้งการสร้างหลอดเลือดต่างๆ ที่ทำให้มะเร็งไม่สามารถเจริญต่อไปได้ (รูปที่ 2)<sup>14</sup>



รูปที่ 2 Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway<sup>14</sup>

(EGF = epidermal growth factor, EGFR = epidermal growth factor receptor, mTOR = mammalian target of rapamycin, PI3K = phosphatidylinositol 3-kinase)

**เภสัชจลนศาสตร์<sup>15</sup>**

เมื่อให้ยา panitumumab เพียงตัวเดียวหรือให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด เภสัชจลนศาสตร์ของยา panitumumab เป็นแบบ nonlinear และ linear พบว่าหลังจากให้ยา panitumumab ที่ขนาด 0.75-2.0 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว เพียงครั้งเดียวโดยการหยดยานาน 1 ชั่วโมง พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา (AUC) จะเพิ่มขึ้นมากกว่าที่ควรจะเป็นไปตามสัดส่วนขนาดยา (nonlinear) แต่เมื่อให้ยาที่ขนาดมากกว่า 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ค่า AUC ของ panitumumab จะเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาดยา (linear)

ในขณะที่การขจัด panitumumab จะลดลงเมื่อขนาดยาเพิ่มขึ้น จากการที่มีกลไกการสลายตัวหลายแบบของการจับกันของ panitumumab กับตัวรับ EGF นั้น ทำให้เกิด mAb target complex internalization และเมื่อเกิดการอิ่มตัว การสลายตัวของยาจะสัมพันธ์แบบผกผันกับขนาดยาที่ได้รับ (dose-dependent) ค่า

ครึ่งชีวิตของการขจัดยา ( $t_{1/2}$ ) มีค่าประมาณ 7.5 วันโดยเฉลี่ย (ช่วงระหว่าง 3.6 ถึง 10.9 วัน)

มีการทำการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรเพื่อดูผลของตัวแปรร่วมต่างๆ ที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ panitumumab ผลการวิเคราะห์แสดงว่า อายุ (21 - 88 ปี) เพศ เชื้อชาติ การทำงานของตับ การทำงานของไต ยาเคมีบำบัดที่ได้รับ และ EGFR membrane staining intensity (1+, 2+, 3+) ในเซลล์มะเร็งไม่ปรากฏผลที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ panitumumab

ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกเพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ panitumumab ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

**การเปรียบเทียบยาในกลุ่ม anti-EGFR**

ปัจจุบันมียาในกลุ่ม anti-EGFR ที่ใช้ในการรักษา มะเร็งลำไส้ เพียง 2 ชนิด ได้แก่ cetuximab และ panitumumab ซึ่งมีความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1<sup>16</sup>

**ตารางที่ 1** คุณสมบัติเปรียบเทียบของยาในกลุ่ม anti-EGFR<sup>16</sup>

คุณสมบัติ	Cetuximab	Panitumumab
โครงสร้าง	Chimeric IgG-1 (30% murine)	Fully humanized: IgG-2
ปฏิกิริยาจากการหยดยา	3%	1%
ค่าครึ่งชีวิต	5 วัน	7.5 วัน
รอบการรักษา	ทุก 1 - 2 สัปดาห์	ทุก 2 สัปดาห์
การกระตุ้น antibody-dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC)	กระตุ้น Fc Domain of IgG-1	ไม่มีรายงาน

### ปฏิกิริยาระหว่างยา

ยังไม่มีข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง panitumumab กับยาอื่นๆ<sup>13</sup>

### การศึกษาทางคลินิก

#### การใช้ panitumumab เป็นยารักษาเดี่ยว (monotherapy)

การศึกษาแบบ open-label phase III เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย panitumumab ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคอง กับการรักษาแบบประคับประคองเพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยทั้งหมด 463 คน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย ที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน กล่าวคือ มีการรูดหน้าของโรคในขณะที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรืออย่างน้อยกว่า 6 เดือนหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX หรือ FOLFIRI ซึ่งเป็นสูตรมาตรฐาน และมี EGFR membrane stain มากกว่าร้อยละ 1 พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย panitumumab ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคองมี PFS (progression free survival) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.0001$ ) โดยมีค่า median PFS ที่ 8 เดือน (95% CI=7.9 ถึง 8.4 และ response rate ร้อยละ 10) เทียบกับ 7.3 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคองอย่างเดียว (95% CI=7.1 ถึง 7.7 และ response rate ร้อยละ 0) อาการข้างเคียงของ panitumumab ที่พบ

บ่อยในการศึกษาได้แก่ อาการทางผิวหนัง ภาวะแมกนีสียมในเลือดต่ำ และท้องเสีย ในส่วนของปฏิกิริยาจากการหยดยา (infusion reactions) นั้นพบอาการเพียงเล็กน้อย<sup>17</sup>

การศึกษา ASPECCT<sup>18</sup> แบบ randomised, open-label, phase III, head to head เปรียบเทียบการใช้ panitumumab กับการใช้ cetuximab ซึ่งเป็นยาตัวแรกในกลุ่ม anti-EGFR ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย 1,010 คน จากทวีปอเมริกาเหนือ อเมริกาใต้ ยุโรป เอเชีย แอฟริกา และออสเตรเลีย ที่มี KRAS-WT (Kirsten rat sarcoma-wild type) และล้มเหลวจากการรักษาที่มี irinotecan-based หรือ oxaliplatin-based พบว่า panitumumab ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจาก cetuximab อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (non-inferior : Z score -3.19;  $P=0.0007$ ) โดยมีอัตราการรอดชีวิตอยู่ที่ 10.4 เดือน (95% CI=9.4 ถึง 11.6) ในกลุ่ม panitumumab และ 10.0 เดือน (95% CI=9.3 ถึง 11.0) ในกลุ่ม cetuximab อุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงของทั้งสองตัวยามีความใกล้เคียงกัน โดยจะพบอาการทางผิวหนัง ที่รุนแรง (เกรด 3-4) 62 คน (ร้อยละ 13) ในกลุ่ม panitumumab และ 48 คน (ร้อยละ 10) ในกลุ่ม cetuximab ในขณะที่ปฏิกิริยาจากการหยดยาที่รุนแรง คือ เกรด 3-4 นั้น พบในกลุ่ม panitumumab น้อยกว่ากลุ่ม cetuximab โดยพบ 1 คน (น้อยกว่าร้อยละ 0.5) ในกลุ่ม panitumumab และ

9 คน (ร้อยละ 2) ในกลุ่ม cetuximab ส่วนภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำเกรด 3-4 นั้น พบในกลุ่ม panitumumab มากกว่ากลุ่ม cetuximab โดยพบ 35 คน (ร้อยละ 7) ในกลุ่ม panitumumab และ 13 คน (ร้อยละ 3) ในกลุ่ม cetuximab ดังแสดงในตารางที่ 2

### การใช้ panitumumab เป็น second-line ในการรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย 1,186 คน ที่มี KRAS-WT และล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย fluoropyrimidine-based ร่วมกับ oxaliplatin หรือ bevacizumab โดยเปรียบเทียบการให้ panitumumab ร่วมกับ FOLFIRI กับการให้ FOLFIRI เพียงอย่างเดียว พบว่าการให้ panitumumab ร่วมกับ FOLFIRI สามารถเพิ่ม median PFS ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 6.7 เดือน เทียบกับ 4.9 เดือน (HR 0.82, 95% CI=0.69

ถึง 0.97, P=0.023) และมีแนวโน้มของอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่า คือ 14.5 เดือน เทียบกับ 12.5 เดือน (HR 0.92, 95% CI=0.78 ถึง 1.10, P=0.37) นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่ม response rate จากร้อยละ 10 เป็นร้อยละ 36 (P < 0.0001) และพบอาการข้างเคียงทางผิวหนัง เกรด 2-4 ในกลุ่มที่ได้รับ panitumumab ร่วมกับ FOLFIRI ในขณะที่ พบอาการทางผิวหนัง เกรด 0-1 ในกลุ่มที่ได้รับ FOLFIRI เพียงอย่างเดียว<sup>19</sup>

### การใช้ panitumumab เป็น first-line ในการรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

การศึกษา PRIME study<sup>20</sup> ในผู้ป่วย 1,183 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย และยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ศึกษาเปรียบเทียบการใช้ panitumumab ร่วมกับ FOLFOX4 เทียบกับ FOLFOX4 เพียงอย่างเดียว พบว่าในผู้ป่วยที่มี KRAS-WT มี median PFS 10.0 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับ

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงของ panitumumab และ cetuximab จากการศึกษา ASPECCT<sup>18</sup>

อาการข้างเคียง	Panitumumab (N=496)	Cetuximab (N=503)
<b>อาการทางผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน</b>		
ทั้งหมด	430 (86.7%)	440 (87.5%)
เกรด 3	60 (12.1%)	48 (9.5%)
เกรด 4	2 (0.4%)	0
<b>ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ</b>		
ทั้งหมด	143 (28.8%)	95 (18.9%)
เกรด 3	27 (5.4%)	10 (2.0%)
เกรด 4	9 (1.8%)	3 (0.6%)
<b>ปฏิกิริยาจากการหยุดยา</b>		
ทั้งหมด	14 (2.8%)	63 (12.5%)
เกรด 3	1 (0.2%)	5 (1.0%)
เกรด 4	0	4 (0.8%)
<b>ท้องเสีย</b>		
ทั้งหมด	91 (18.3%)	89 (17.7%)
เกรด 3	7 (1.4%)	9 (1.8%)
เกรด 4	3 (0.6%)	0

panitumumab ร่วมกับ FOLFOX4 เทียบกับ 8.6 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับ FOLFOX4 โดยมีค่า hazard ratio (HR) = 0.80 (95% CI=0.67 ถึง 0.95, P=0.01) ส่วนอัตราการรอดชีวิตมีค่า 23.8 เดือน เทียบกับ 19.4 เดือน ตามลำดับ โดยมีค่า HR = 0.83 (95% CI=0.70 ถึง 0.98, P=0.03)

### อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ<sup>13</sup>

#### Black Box warning

จากการศึกษาของ Van Cutsem และคณะ<sup>17</sup> พบอาการข้างเคียงทางผิวหนังถึงร้อยละ 90 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยา panitumumab และมีผู้ป่วยร้อยละ 15 ที่มีอาการทางผิวหนังรุนแรง (NCI-CTC เกรด 3 หรือมากกว่า) อาการทางผิวหนังนี้ ได้แก่ acneiform dermatitis, pruritus, erythema, rash, skin exfoliation, paronychia, dry skin, and skin fissures ควรเฝ้าสังเกตผู้ป่วยที่เกิดอาการทางผิวหนังหรือความผิดปกติของเนื้อเยื่ออ่อนขณะได้รับยา panitumumab อย่างใกล้ชิดเพื่อระงับการพัฒนาไปสู่การอักเสบหรือติดเชื้อ ควรหยุดการใช้ยา panitumumab เมื่ออาการทางผิวหนังมีการติดเชื้อหรือภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อรุนแรงที่อันตรายถึงชีวิต ได้แก่ necrotizing fasciitis, abscess, sepsis, bullous mucocutaneous disease with blisters, erosions และ skin sloughing อาการทางผิวหนังเหล่านี้ยังไม่แน่ชัดว่าเกิดจากการยับยั้ง EGFR โดยตรง หรืออาจเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน (เช่น Stevens-Johnson syndrome หรือ toxic epidermal necrolysis)

#### อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่มีรายงานบ่อยซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยไม่ต่ำกว่าร้อยละ 20 ได้แก่

- ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาการท้องเสีย ร้อยละ 50 คลื่นไส้ ร้อยละ 41 อาเจียน

ร้อยละ 27 ท้องผูก ร้อยละ 23 และปวดท้อง ร้อยละ 23

- ความผิดปกติโดยทั่วไป ได้แก่ เหนื่อยล้า ร้อยละ 37 มีไข้ ร้อยละ 20

- ความผิดปกติของเมแทบอลิซึม และภาวะโภชนาการ ได้แก่ อาการไม่ยอมอาหาร ร้อยละ 27

- การติดเชื้อ และปรสิต ได้แก่ เนื้อเยื่อรอบเล็บอักเสบ ร้อยละ 20

- ความผิดปกติของผิวหนัง และเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง ได้แก่ ผื่น ร้อยละ 45 ผื่นอักเสบกลายเป็นสิว ร้อยละ 39 อาการคัน ร้อยละ 35 ผื่นหนังร้อนแดง ร้อยละ 30 และผื่นแห้ง ร้อยละ 22

#### ข้อบ่งใช้<sup>13</sup>

Panitumumab มีข้อบ่งใช้ดังนี้

- มะเร็งลำไส้ที่มีการแพร่กระจาย (mCRC) ชนิด wild-type RAS โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย oxaliplatin หรือ irinotecan เป็นหลัก

- ใช้เป็นยาการรักษาเดี่ยว ในโรคมะเร็งลำไส้ที่มีการแพร่กระจาย (mCRC) ชนิด wild-type RAS หลังจกล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐาน

#### ขนาดยาและวิธีการให้ยา<sup>13</sup>

##### ขนาดยา

ขนาดยา panitumumab ที่แนะนำ คือ 6 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ให้ยาทุกๆ 2 สัปดาห์ ก่อนการหยุดยา ต้องนำไปเจือจางในสารละลายไฮโปเตียมคลอไรด์ 0.9% จนได้ความเข้มข้นสุดท้ายไม่เกิน 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ควรผสมสารละลายเจือจางด้วยการกลับขวดยาไปมาเบาๆ ห้ามเขย่า

##### วิธีการให้ยา

- ต้องให้ยา panitumumab โดยการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำผ่านเครื่อง infusion pump โดยใช้ตัวกรองในสายชนิดที่จับกับโปรตีนได้น้อย (low protein

binding in-line filter) ขนาด 0.2 หรือ 0.22 ไมโครเมตร ให้ผ่านสาย peripheral หรือ indwelling catheter ระยะเวลาในการหยดยาที่แนะนำ คือ ประมาณ 60 นาที ยกเว้นขนาดยาขนาดสูงกว่า 1,000 มิลลิกรัม ควรหยดยานานประมาณ 90 นาที ควรชำระล้าง (flush) สายหยดยาด้วยสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% ทั้งก่อนและหลังการให้ยา เพื่อหลีกเลี่ยงการผสมกับยาตัวอื่นๆ หรือสารละลายที่ให้ทางหลอดเลือดดำ

- ห้ามให้ยาโดยวิธี IV push หรือ bolus
- ให้หยุดหยดยาทันทีหากเกิดปฏิกิริยาจากการหยดยาอย่างรุนแรงหรือปฏิกิริยาที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิต และอาจพิจารณาให้เลิกใช้ยา panitumumab ตลอดไปโดยขึ้นกับความรุนแรงและ/หรือความคงอยู่ของปฏิกิริยา

**การปรับขนาดยาเมื่อเกิดปฏิกิริยาจากการหยดยา**

- ให้ลดอัตราการหยดยาลงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาจากการหยดยาเล็กน้อยหรือปานกลาง (เกรด 1 หรือ 2) ตลอดระยะเวลาของการหยดยาครั้งนั้น ให้หยุดหยดยาหากเกิดปฏิกิริยาจากการหยดยาอย่างรุนแรงที่ต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพิ่มเติมหรือปฏิกิริยาที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิต และอาจพิจารณาให้เลิกใช้ยา panitumumab ตลอดไปโดยขึ้นกับความรุนแรงและ/หรือความคงอยู่ของปฏิกิริยา ดังแสดงใน

**ตารางที่ 3**

**ข้อห้ามใช้<sup>13</sup>**

Panitumumab มีข้อห้ามใช้ดังนี้

- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา panitumumab หรือส่วนประกอบอื่นๆ ที่อาจทำให้เสียชีวิตได้

- ห้ามใช้ panitumumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย oxaliplatin เป็นหลักในผู้ป่วย mCRC ที่มีการกลายพันธุ์ ของ RAS หรือผู้ที่ทราบสถานะการกลายพันธุ์ของ RAS

**การใช้ยาในเด็ก<sup>13</sup>**

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ panitumumab ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี

**การใช้ยาในผู้สูงอายุ<sup>13</sup>**

ไม่พบความแตกต่างด้านความปลอดภัยหรือประสิทธิผลโดยรวมในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ ≥ 65 ปี) ที่ได้รับการรักษาด้วยยา panitumumab เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม มีจำนวนรายงานอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นรุนแรงมากขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา panitumumab ร่วมกับ irinotecan หรือยาเคมีบำบัดที่ประกอบ

**ตารางที่ 3 การปรับขนาดยาเมื่อเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง<sup>13</sup>**

ปรากฏอาการแสดงทางผิวหนัง ≥ เกรด 3	การให้ยา panitumumab	ผลลัพธ์	หลักเกณฑ์การให้ยา
ปรากฏอาการครั้งแรก	ให้หยุดยา 1 หรือ 2 ครั้ง	ดีขึ้น (< เกรด 3) ไม่ดีขึ้น	ให้ยาต่อที่ขนาดร้อยละ 100 ของขนาดยาเดิม เลิกใช้ยา
ปรากฏอาการครั้งที่สอง	ให้หยุดยา 1 หรือ 2 ครั้ง	ดีขึ้น (< เกรด 3) ไม่ดีขึ้น	ให้ยาต่อที่ขนาดร้อยละ 100 ของขนาดยาเดิม เลิกใช้ยา
ปรากฏอาการครั้งที่สาม	ให้หยุดยา 1 หรือ 2 ครั้ง	ดีขึ้น (< เกรด 3) ไม่ดีขึ้น	ให้ยาต่อที่ขนาดร้อยละ 100 ของขนาดยาเดิม เลิกใช้ยา
ปรากฏอาการครั้งที่สี่	เลิกใช้ยา	-	-

ด้วย oxaliplatin เป็นหลัก เปรียบเทียบกับเมื่อได้รับ ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว

#### การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง<sup>15</sup>

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผล ของ panitumumab ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของ ไตบกพร่อง

#### การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง<sup>15</sup>

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผล ของ panitumumab ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของ ตับบกพร่อง

#### การใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร<sup>15</sup>

Pregnancy risk factor : C

##### การเจริญพันธุ์

การศึกษาในสัตว์แสดงถึงผลกระทบต่อรอบประจำเดือน และลดการเจริญพันธุ์ของลิงเพศเมีย panitumumab จึงอาจส่งผลกระทบต่อความสามารถในการตั้งครรภ์ของสตรี การศึกษาในสัตว์แสดงถึงความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ แต่ ยังไม่ทราบถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อมนุษย์ EGFR มี ส่วนร่วมในการควบคุมการพัฒนาของทารกในครรภ์ และอาจจำเป็นต่อการสร้างอวัยวะตามปกติ การเพิ่ม จำนวนเซลล์และการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ต่างๆ ใน การพัฒนาของเอมบริโอ ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่ยา panitumumab จะสามารถทำให้เกิดอันตรายต่อทารก ในครรภ์เมื่อให้ยาแก่สตรีตั้งครรภ์

เป็นที่ทราบกันว่า IgG ของมนุษย์สามารถผ่าน รกได้ ดังนั้น panitumumab อาจส่งผ่านจากแม่ไปยัง

ทารกในครรภ์ได้ ในสตรีที่สามารถตั้งครรภ์ได้จึงต้องใช้ มาตรการคุมกำเนิดในระหว่างการรักษาด้วยยา pani- tumumab และ ภายใน 2 เดือน หลังจากการให้ยา ครั้งสุดท้าย หากผู้ป่วยตั้งครรภ์ในระหว่างที่ได้รับยา panitumumab ควรแนะนำให้ผู้ป่วยทราบถึงความเสี่ยง ที่จะเกิดการสูญเสียทารกในครรภ์หรือที่อาจเกิดอันตราย ภัยกับทารกในครรภ์

##### การให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่า panitumumab ถูกขับออกทาง น้ำนมมารดาหรือไม่ แต่เนื่องจาก IgG ของมนุษย์ถูกขับ ออกมาในน้ำนมได้ ด้วยอาจถูกขับออกมาได้เช่นกัน ยัง ไม่ทราบถึงความเป็นไปได้ว่าหลังจากทารกรับประทาน น้ำนมเข้าไปแล้วยาจะถูกดูดซึมและเป็นอันตรายต่อ ทารกได้หรือไม่

แนะนำให้มารดาหยุดการเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนม ตนเองในระหว่างการรักษาด้วยยา panitumumab และ ภายใน 2 เดือน หลังจากการให้ยาครั้งสุดท้าย

##### บทสรุป

Panitumumab เป็น fully human anti-EGFR monoclonal antibody มีประสิทธิภาพในการเพิ่ม progression-free survival ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะ แพร่กระจาย ชนิด wild-type RAS โดยใช้เป็นยาเดี่ยว หลังจากล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐาน หรือใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็น first line หรือ second line ของการรักษา ในส่วนของอาการข้างเคียงเกิดขึ้น ในระดับที่ยอมรับได้ ที่สามารถพบได้บ่อย คือ อาการ ผื่นทางผิวหนัง และมีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดการกระตุ้น ภูมิคุ้มกันที่ทำให้เกิดอาการแพ้ได้น้อย<sup>21</sup>

#### เอกสารอ้างอิง

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010;60:277-300.
2. Schmoll H, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V,

Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol. 2012;23:2479-516.

3. Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T, Hansen TF, Glimelius B. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: A systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncol.* 2015;54:5–16.
4. National Comprehensive Cancer Network. Colon cancer [Internet]. Pennsylvania: USA; updated 2018 October 19; [cited 2018 Dec 22]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)
5. National Comprehensive Cancer Network. Rectal cancer [Internet]. Pennsylvania: USA; updated 2018 August 7; [cited 2018 Dec 22]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf)
6. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1065–75.
7. Simmonds P, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: A systematic review of published studies. *Br J Cancer.* 2006;94:982–99.
8. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: The EURO-CARE study. *Int J Cancer.* 2012;131:1649–58.
9. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol.* 2011;29:2011–9.
10. Andreyev HJN, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Dix BR, Lacopetta BJ, et al. Kirsten RAS mutations in patients with colorectal cancer: The ‘RASCAL II’ study. *Br J Cancer.* 2001;85:692–6.
11. Custodio A, Feliu J. Prognostic and predictive biomarkers for epidermal growth factor receptor-targeted therapy in colorectal cancer: Beyond KRAS mutations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;85:45–81.
12. Amado RG, Wolf M, Peeters M, van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1626–34.
13. Vectibix® (panitumumab) [package insert]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2016.
14. Tay R, Wong R, Hawkes E. Treatment of metastatic colorectal cancer: Focus on panitumumab. *Cancer Manag Res.* 2015;7:189-98.
15. Ketzer S, Schimmel K, Koopman M, Guchelaar H. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the epidermal growth factor receptor inhibitor panitumumab in the treatment of colorectal cancer. *Clin Pharmacokinet.* 2017;57:455-73.
16. Loong HH, Ma BB, Chan ATC. Update in anti-epidermal growth factor receptor therapy in the management of metastatic colorectal cancer. *J Oncol.* 2009;2009:1-6.
17. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:1658-64.
18. Price TJ, Peeters M, Kim T, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): A randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014;15:569-79.
19. Peeters M, Price T, Cervantes A, Sobrero A, Ducreux M, Hotko Y, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI +/- panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014;25:107-16.
20. Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014;25:1346-55.
21. Keating G. Panitumumab. *Drugs.* 2010;70:1059-78.

## Nintedanib กับการใช้โรคปอดเป็นพังผืดไม่ทราบสาเหตุ

นัฐนันท์ กิ่งสุวรรณกุล, ภ.บ., บธ.ม. (การบริหารธุรกิจ)\*

### บทคัดย่อ

Nintedanib สามารถยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase ทั้ง receptor tyrosine kinases และ non-receptor tyrosine kinases โดยเป็นตัวยับยั้งแบบแข่งขัน มีประสิทธิภาพในการลดการทำงานของปอดในผู้ป่วยที่มีพังผืดที่ปอดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) การศึกษาเกี่ยวกับยา nintedanib มี 3 การศึกษาที่สำคัญ ได้แก่ TOMORROW trial, INPULSIS trials I และ II จากการศึกษาพบว่า ขนาดยา nintedanib ที่แนะนำในการรักษา คือ 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ซึ่งช่วยลดค่า forced vital capacity (FVC) ในผู้ป่วยโรค IPF อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ ท้องเสีย การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางตับรุนแรง นอกจากนี้ไม่แนะนำให้ใช้ยา nintedanib ในเด็ก สตรีมีครรภ์ และมารดาที่ให้นมบุตร

### บทนำ

โรคปอดเป็นพังผืดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) เป็นโรคที่มีพยาธิสภาพบริเวณช่องว่างระหว่างเนื้อปอด ซึ่งเป็นบริเวณที่อยู่ระหว่างเนื้อเยื่อบุผิวของถุงลมและเนื้อเยื่อบุผิวของหลอดเลือดในปอด โดยมีการสร้างและแทรกตัวของพังผืดในบริเวณนี้ ทำให้บริเวณเนื้อเยื่อบุผิวของถุงลมมีความผิดปกติของการแลกเปลี่ยนแก๊สของถุงลม (diffusion defect) และการขยายตัวของปอด (restrictive defect) เมื่อการแลกเปลี่ยนแก๊สในเลือดผิดปกติจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยแบบเรื้อรังที่เป็นมากขึ้นเรื่อยๆ (chronic progressive dyspnea) มีอาการหายใจหอบเหนื่อย ไอแห้ง อ่อนเพลีย ปอดบวมแบบไม่ทราบสาเหตุ ปวดกล้ามเนื้อและข้อต่อ น้ำหนักลดแบบไม่ทราบสาเหตุและสมรรถภาพของปอดลดลงกว่าปกติ โรค IPF มีอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูงเนื่องจากอาการไม่เด่นชัดทำใหวินิจฉัยได้ค่อนข้างยาก และมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยประมาณ 2.5-3.5 ปี<sup>1-3</sup>

โรค IPF เป็นโรคปอดชนิดก้าวหน้าร้ายแรงที่ยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดโรคที่ชัดเจนมีโอกาสเสียชีวิตค่อนข้างสูง เนื่องจากมีการสูญเสียการทำงานของปอดอย่างรุนแรงด้วยอาการหายใจลำบากและไอ นอกจากนี้มีการศึกษารายงานความเสี่ยงบางอย่างที่อาจจะสัมพันธ์กับปัจจัยอื่นที่เกี่ยวกับการพัฒนาของโรคคาดว่าจะเกิดจากการบาดเจ็บของปอดซ้ำๆ ได้แก่ เพศชายอายุที่มาก (ประมาณ 50 - 75 ปี)<sup>3</sup> ควันบุหรี่ ฝุ่นอุตสาหกรรม โรคกรดไหลย้อน (Gastro-Esophageal Reflux Disease; GERD) ความผิดปกติทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) และการติดเชื้อไวรัส เป็นต้น ปัจจัยเหล่านี้นำไปสู่การทำลายเซลล์ถุงเยื่อบุผิว รบกวนวิถีการส่งสัญญาณของตัวรับ tyrosine kinase หลายๆ ตัว ทำให้เกิดความผิดปกติ สันนิษฐานว่าเกิดจากการเปิดใช้งานของตัวรับพร้อมๆกัน ทำให้เกิดการส่งสัญญาณที่ผิดปกติ นอกจากนี้ยังมีการเสื่อมสภาพของกระบวนการซ่อมแซมที่ตามมา ส่งผลให้เกิดการแพร่กระจาย การย้ายถิ่นฐาน

\*งานบริการจ่ายยาผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ของไฟโบรบลาสต์และความแตกต่างของไฟโบรบลาสต์ไปสู่มอไอไฟโบรบลาสต์การสะสมเมทริกซ์นอกเซลล์ที่ผิดปกติและการสะสมคอลลาเจนมากเกินไปในช่องว่างระหว่างปอด นำไปสู่การเกิดพังผืดที่ลุกลามและทำให้ปอดแข็งเกร็ง<sup>2,4</sup> ยังพบว่าปัจจัยการเจริญเติบโตของหลอดเลือด (vascular endothelial growth factor receptor; VEGF), ปัจจัยการเจริญเติบโตของไฟโบรบลาสต์ (fibroblast growth factor; FGF) และปัจจัยการเจริญเติบโตที่ได้มาจากเกล็ดเลือด (platelet-derived growth factor; PDGF) เหล่านี้เป็นสื่อกลางในกระบวนการต่าง ๆ ทั้งกระบวนการสร้างเซลล์ไฟโบรบลาสต์ (fibrogenesis) และกระบวนการสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis) นั้นล้วนมีส่วนเกี่ยวข้องในการเกิดโรค IPF อาการแทรกซ้อนสำคัญก่อนข้างรุนแรงของโรค IPF ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) ภาวะหัวใจด้านขวาล้มเหลวแบบมีการคั่งของอากาศนานๆ (right-sided heart failure: cor pulmonale) ภาวะหายใจล้มเหลว (respiratory failure) และมะเร็งปอด (lung cancer)<sup>1,3</sup>

ผู้ป่วยที่เป็นโรค IPF อาจได้รับการรักษาด้วยออกซิเจนและ/หรือการฟื้นฟูสมรรถภาพในปอด ส่วนยาที่นำมาใช้ในโรค IPF ในสมัยก่อนคือ ยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ เช่น prednisone หรือ ยากลุ่มกดภูมิคุ้มกัน เช่น azathioprine และ cyclophosphamide โดยใช้ชนิดเดียว หรือใช้ร่วมกัน 2 ชนิด ระหว่าง prednisone และ azathioprine หรือ ใช้ร่วมกัน 3 ชนิด ระหว่าง prednisone, azathioprine และ N-acetylcysteine แต่จากการศึกษา PANTHER-IPF ที่มีการใช้ยา 3 ตัวร่วมกันระหว่าง prednisone, azathioprine และ N-acetylcysteine พบว่าเพิ่มอัตราการเสียชีวิต (mortality) และอัตราการรักษาในโรงพยาบาล (hospitalization) เมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo)<sup>3</sup> อาจกล่าวได้ว่าการรักษาโดยใช้ยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์และยา

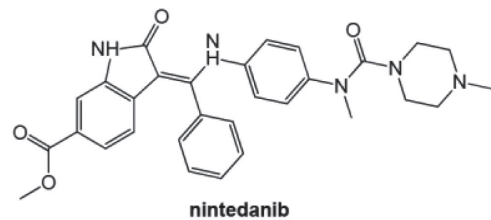
กลุ่มกดภูมิคุ้มกันเป็นเพียงการชะลอโรค แต่ไม่ใช่ยาที่ใช้ในการรักษา จนกระทั่งเดือนตุลาคม ค.ศ. 2014 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ได้ทำการอนุมัติยาตัวแรกที่ใช้ในการรักษาโรค IPF ซึ่งก็คือ nintedanib โดยผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในประเทศสหรัฐอเมริกา มีชื่อทางการค้า คือ OFEV<sup>2</sup>

### ข้อมูลทั่วไป

ชื่อสามัญ Nintedanib

ชื่อการค้า OFEV<sup>®</sup> และ VARGATEF<sup>®</sup>

สูตรโมเลกุล<sup>5</sup>  $C_{31}H_{33}N_5O_4 \cdot C_2H_6O_3S$  ( $C_{33}H_{39}N_5O_7S$ ) และโครงสร้างทางเคมีแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ nintedanib

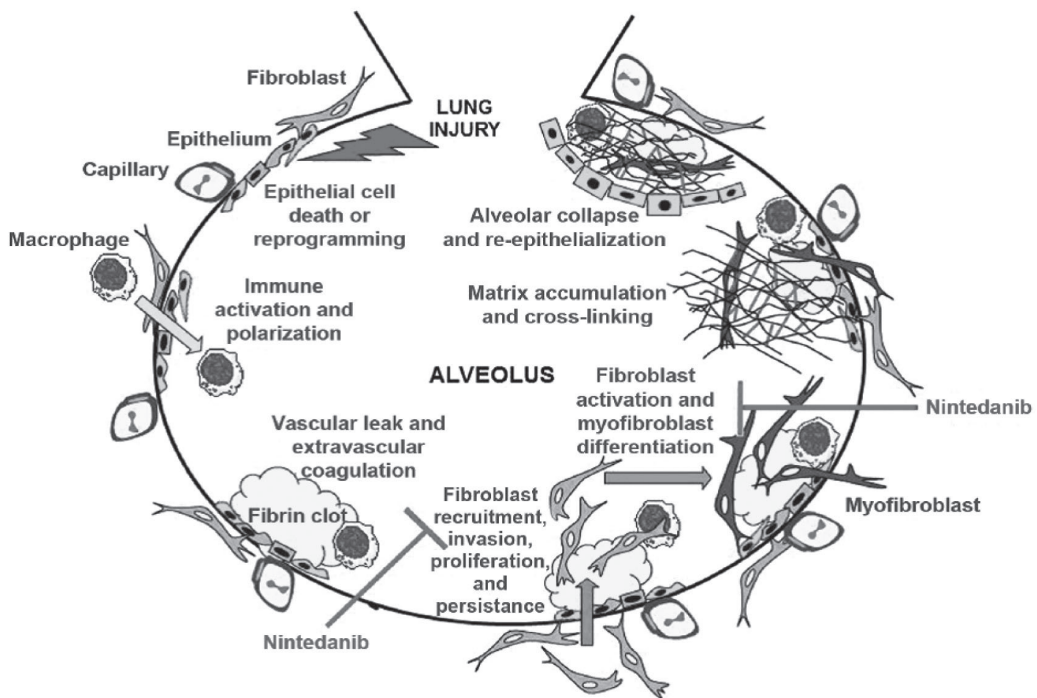
### กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)<sup>1-2,4-6</sup>

Nintedanib เป็นอนุพันธ์ของ indolinone ขนาดเล็กที่สามารถยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase บนตัวรับ (receptor) หลายชนิด ทั้งตัวรับชนิด receptor tyrosine kinases (RTKs) ซึ่งได้แก่ platelet-derived growth factor receptor (PDGFR ทั้ง alpha และ beta), บน fibroblast growth factor receptor (FGFR-1) และบน vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR -1, -2, -3) อีกทั้งสามารถยับยั้งตัวรับชนิด non-receptor tyrosine kinases (nRTKs) ซึ่งได้แก่ Lck, Lyn, และ Src จากคุณสมบัติที่ nintedanib มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับได้หลายชนิด ส่งผลให้ nintedanib สามารถยับยั้งการสร้างหลอดเลือด (antiangiogenic)

ยับยั้งระยะการเพิ่มจำนวนของไฟโบรบลาสต์ (fibroblast proliferation), ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อประสานที่ทำหน้าที่คล้ายเซลล์ไมโอไฟโบรบลาสต์ (myofibroblast transformation) และสามารถลดการสะสมของคอลลาเจนและเซลล์ที่มีการอักเสบได้ กระบวนการเหล่านี้ทำให้ยา nintedanib นำมาใช้ในการรักษาโรค IPF

พบว่ากลไกการส่งทอดสัญญาณภายในเซลล์ที่สำคัญประการหนึ่งคือการเติมหรือสลายหมู่ฟอสเฟตออกจากโมเลกุลของโปรตีนต่างๆที่เกี่ยวข้อง (phosphorylation/dephosphorylation) มีผลกระตุ้นการทำงานหรือลดการทำงานของโปรตีนชนิดนั้นๆ ซึ่งเอนไซม์ที่เติมหมู่ฟอสเฟต คือ protein kinases การสร้างพังผืดที่ผิดปกติเกี่ยวข้องกับ protein kinases เหล่านี้ ยา nintedanib มีคุณสมบัติเป็น tyrosine kinase inhi-

bitors จึงนำมาใช้ในการรักษาโรค IPF<sup>2</sup> ยาไปออกฤทธิ์ยับยั้งบนตัวรับจำพวก VEGFR, PDGFR และ FGFR ในปอด ยาจะขัดขวางกระบวนการเชื่อมต่อและยับยั้งการส่งสัญญาณของกลุ่มโปรตีนเหล่านี้ ทำให้ลดกระบวนการขยายตัว การย้าย และการแทนที่ของเซลล์เนื้อเยื่อปอด โดยการปิดกั้นการเชื่อมโยงกับสารตั้งต้นและการส่งสัญญาณลดหลั่น (downstream signaling cascades) ครอบคลุมกระบวนการที่ใช้งานในการสร้างพังผืด เช่นการแพร่กระจายไฟโบรบลาสต์การเพิ่มจำนวนของไฟโบรบลาสต์ (fibroblast proliferation) ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อประสานที่ทำหน้าที่คล้ายเซลล์ไมโอไฟโบรบลาสต์ (myofibroblast transformation) และยับยั้งการเปลี่ยนแปลงสารคัดหลั่งของสารเคลือบเซลล์ที่ผิดปกติ (extracellular matrix) กล่าวโดยสรุปเกี่ยวกับกลไกของของยาจะอธิบายได้ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action) ของ nintedanib<sup>4</sup>

### ขอบเขตการออกฤทธิ์ (spectrum of action)<sup>4,7</sup>

โปรตีนที่ทำหน้าที่ส่งทอดสัญญาณเข้าสู่เซลล์คือ tyrosine kinase พบว่า tyrosine kinase แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ receptor tyrosine kinases (RTKs) และ Non-receptor tyrosine kinases (nRTKs) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง receptor tyrosine kinases (RTKs) ที่เป็นบทบาทสำคัญ

nintedanib เป็น tyrosine kinase inhibitor โดยสามารถยับยั้ง tyrosine kinase ได้ทั้ง 2 ชนิด ผ่านทาง FGFR, PDGFR, VEGFR, Flt-3, Lck, Lyn และ Src ยา nintedanib จะออกฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน (IC50) ในช่วงระหว่าง 13-610 nM และ 16-195 nM ของ RTKs และ nRTKs

ข้อมูลสนับสนุนในหลอดทดลอง พบว่า nintedanib สามารถยับยั้งการขยายตัว การแพร่กระจายและการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (fibroblasts) ซึ่งหากเนื้อเยื่อเกี่ยวพันทำหน้าที่ผิดปกติ อาจส่งผลต่อการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อที่ผิดปกติได้ ส่วนการศึกษาในหนูที่ทำให้เกิดพังผืดในปอดโดยใช้การกระตุ้นจากยา bleomycin และซิลิกาพบว่ายา nintedanib สามารถนำมาใช้ในการรักษาโดยสามารถลดความรุนแรงและการอักเสบของการเกิดพังผืดของปอด (lung fibrosis) เนื่องจากยา nintedanib ออกฤทธิ์ต้านการสร้างพังผืด (anti-fibrotic agent) และต้านการอักเสบ (anti-inflammatory agent) โดยลดจำนวนเม็ดเลือดขาวทั้งชนิดลิมโฟไซต์และนิวโทรฟิลในน้ำล้างหลอดลม (bronchoalveolar lavage; BAL) ส่งผลให้ระดับไซโทไคน์ในเนื้อเยื่อปอดลดลง ลดการอักเสบของปอด ลดการเกิดเป็นก้อนของปอด และลดการเกิดพังผืดในปอด

Nintedanib ออกฤทธิ์ยับยั้งแบบแข่งขัน (competitive inhibitor) บนตัวรับ RTK กล่าวคือ nintedanib จะสร้างพันธะกับตัวรับ RTKs แทนที่ซับสเตรต

ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการกระตุ้นการทำงานของตัวรับ RTKs ทำให้ตัวรับเช่น FGFR, PDGFR, และ VEGFR ไม่สามารถส่งสัญญาณได้ซึ่งเชื่อว่าตัวรับเหล่านี้มีบทบาทสำคัญในการเกิดพังผืดในปอดเมื่อไม่สามารถส่งสัญญาณได้ การเกิดพังผืดในปอดจึงลดลง ซึ่งเป็นกลไกสำคัญของพยาธิวิทยาของโรค IPF

นอกจากนี้ nintedanib ยังสามารถยับยั้งในส่วนของ nRTKs เช่น Lck, Lyn และ Src ที่เป็นเอนไซม์ไฮโทพลาสซึมทำหน้าที่ในการกระตุ้นเอนไซม์อื่นๆ เช่น phosphorylating ช่วยควบคุมกิจกรรมของเซลล์ พบว่า nRTKs เป็นส่วนที่เกี่ยวข้องกับการทำงานหลักในการส่งผ่านสัญญาณในการเปิดใช้งาน T-cell และ B-cell และเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดและยังเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ไคเนส JAK และ SRC ที่เป็นเป้าหมายการทำงานของ nRTKs ทั้งหมด

ด้วยเหตุผลที่กล่าวในข้างต้น จะพบว่า nintedanib ออกฤทธิ์ยับยั้งได้ทั้ง RTKs และ nRTKs ซึ่งเป็นตัวรับที่สำคัญมีส่วนร่วมในกลไกที่เกิดพังผืดที่ปอดทำให้ยา nintedanib มาใช้ในยาที่ใช้รักษาโรค IPF

### เภสัชจลนศาสตร์<sup>5</sup>

#### การดูดซึม (absorption)

ยา nintedanib เป็นสารตั้งต้นของ P-glycoprotein (P-gp) transporter ที่อยู่บริเวณช่องในทางเดินอาหาร (gut's lumen) เป็นผลให้ยา nintedanib ถูกดูดซึมนได้น้อยเมื่อให้ยาโดยการรับประทาน มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) อยู่ที่ประมาณร้อยละ 5 จากการให้ยา nintedanib ขนาด 100 มิลลิกรัม ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุดอยู่ที่ประมาณ 2 - 4 ชั่วโมงหลังการให้ยาแบบรับประทานและเวลาที่ระดับยาที่ขึ้นสูงสุดครั้งที่ 2 จะประมาณ 5-6 ชั่วโมง พบว่าอาหารมีผลต่อระดับยาในเลือด (AUC<sub>0-∞</sub>) และค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด (C<sub>max</sub>) โดยอาหารสามารถเพิ่ม

ระดับยาขึ้นร้อยละ 20 ดังนั้นจึงแนะนำการรับประทานยาพร้อมหรือหลังมื้ออาหาร และขนาดยามีผลต่อค่า  $C_{max}$  โดยจะเพิ่มขึ้นตามสัดส่วนขนาดยาที่แนะนำอยู่ในช่วง 150 – 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ยา nintedanib จะถึงสภาวะคงที่ (steady-state) ภายในเวลา 1 สัปดาห์ พบว่าระดับยาที่สภาวะคงที่มีค่ามากกว่าขนาดยาเริ่มต้นประมาณ 1.4 เท่า

#### การกระจายตัว (distribution)

ยา nintedanib มีค่าปริมาตรการกระจายตัวเฉลี่ยที่สภาวะคงที่มีค่าประมาณ 1,050 ลิตร กล่าวคือ ยา nintedanib สามารถกระจายไปยังเนื้อเยื่อได้กว้าง แต่ไม่ครอบคลุมระบบประสาทส่วนกลาง และยา nintedanib มีความสามารถในการจับกับโปรตีนพลาสมาได้ดี สามารถจับกับอัลบูมินได้ถึงร้อยละ 97.8 ทำให้กระจายตัวได้ช้า ใช้เวลานานกว่าจะถึงสมดุลของการออกฤทธิ์

#### การเปลี่ยนแปลงยา (metabolism / biotransformation)

ยา nintedanib เป็น prodrug จะถูกเปลี่ยนแปลงสภาพด้วย Phase I reaction โดยเอนไซม์เอสเทอร์เอส ผ่านกระบวนการไฮโดรไลซิสที่ตับ ได้สารออกฤทธิ์คือ BIBF1202 จากนั้นจะถูกเปลี่ยนแปลงด้วย Phase II reaction ผ่านกระบวนการกลูคูโรนิเดชันโดยเอนไซม์ UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) ได้เป็นสาร BIBF1202 glucuronide เพื่อขับออกทางอุจจาระและน้ำดี

#### การขจัดยา (excretion)

ยา nintedanib ที่ได้รับจะขับออกมาในอุจจาระประมาณร้อยละ 93.4 และน้อยกว่าร้อยละ 1 จะถูกขจัดออกมากับปัสสาวะ

ยา nintedanib มีค่าครึ่งชีวิต (half-life:  $T_{1/2}$ ) 10 - 15 ชั่วโมงแต่ยาจับกับอัลบูมินได้สูง การกำจัดยาจึงใช้เวลานาน

#### ขนาดใช้ยาและวิธีการใช้ยา nintedanib<sup>5,7,13-15</sup>

ยา nintedanib มีขนาด 100 และ 150 มิลลิกรัม ขนาดยาที่แนะนำในการรักษา คือ 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ห่างกันประมาณ 12 ชั่วโมง แนะนำให้หลังหรือพร้อมมื้ออาหารปริมาณยาสูงสุดที่แนะนำต่อวันคือ 300 มิลลิกรัมต่อวันหากเกิดการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา nintedanib อาจพิจารณาลดขนาดยาลงเป็น 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งหรือ พิจารณาให้หยุดยา

#### ขนาดใช้ยา nintedanib สำหรับเด็ก

ไม่มีการศึกษาขนาดใช้ยา nintedanib ในประชากรเด็ก เนื่องจากโรค IPF ไม่พบในประชากรที่เป็นเด็ก

#### ขนาดใช้ยา nintedanib สำหรับผู้ที่มีภาวะตับบกพร่อง (hepatic impairment)

ตับเป็นอวัยวะที่สำคัญในการเปลี่ยนแปลงสภาพยา เนื่องจากยา nintedanib ถูกขับออกทางน้ำดีและอุจจาระ (biliary/fecal excretion) มากกว่าร้อยละ 90 ดังนั้นความผิดปกติของการทำงานของตับจึงส่งผลต่อความเข้มข้นของยา nintedanib ในพลาสมาให้เพิ่มขึ้นได้ จึงมีคำแนะนำก่อนเริ่มใช้ยา nintedanib ให้ทำการตรวจการทำงานของตับ (liver function tests) ก่อน เนื่องจากมีการศึกษาสนับสนุนในผู้ที่มีภาวะตับบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe hepatic impairment) และเป็นโรคตับแข็งที่มี Child Pugh B หรือ C) จะไม่แนะนำให้ใช้ยา nintedanib

ยา nintedanib สามารถส่งผลให้ระดับเอนไซม์ตับ ได้แก่ aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl-transferase (GGT) สูงขึ้นได้ พบว่าหากค่า AST และ ALT มากกว่า 3 เท่า แต่น้อยกว่า 5 เท่าจากค่าปกติ โดยไม่มีอาการทางคลินิกของตับ อาจพิจารณาหยุดยา nintedanib จนกว่าค่าเอนไซม์ตับจะกลับเข้าสู่ค่าปกติจึงจะพิจารณา

กลับมาใช้ยา nintedanib จากนั้นประเมินว่าจะสามารถกลับมาใช้ขนาดยาปกติ (150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) หรือปรับลดขนาดยา nintedanib ลงเป็น 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และต้องติดตามผลข้างเคียงของยา nintedanib อย่างใกล้ชิด แต่หากค่า AST หรือ ALT หรือ GGT มากกว่า 10 เท่าจากค่าปกติ หรือ total bilirubin มากกว่า 1.5 เท่าจากค่าปกติ รวมทั้งมีอาการทางคลินิกหรืออาการบาดเจ็บที่ตับร่วมด้วย เช่น ภาวะดีซ่าน แนะนำให้หยุดใช้ยา nintedanib ทันทีและไม่กลับมาใช้ยาอีก จากนั้นควรตรวจสอบสาเหตุของระดับเอนไซม์ตับที่สูงขึ้นว่าเกิดจากสาเหตุใด

#### ขนาดใช้ยา nintedanib สำหรับผู้ที่ภาวะไตบกพร่อง (renal impairment)

ยา nintedanib ขับออกทางไตน้อย ยา nintedanib ขับออกทางปัสสาวะเพียงร้อยละ 1 ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางไตเพียงเล็กน้อยจนถึงปานกลาง (mild and moderate) ไม่ต้องปรับขนาดยา nintedanib แต่ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางไตรุนแรง (severe) ไม่พบรายงานการศึกษาของยา nintedanib ที่แสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา nintedanib ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

#### ข้อบ่งใช้ยา nintedanib<sup>4,15</sup>

ยา nintedanib เป็น tyrosine kinase inhibitor ที่องค์การอาหารและยา (FDA) ของทั้งประเทศสหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป ประเทศญี่ปุ่น รวมทั้งประเทศไทย อนุมัติสนับสนุนการนำยา nintedanib มาใช้ในการรักษาโรค IPF

เกณฑ์การพิจารณาให้ยา nintedanib ในผู้ป่วย IPF พิจารณาตามความรุนแรงของโรค<sup>1</sup> ได้แก่

1. ความรุนแรงของโรค พิจารณาจากผลการทดสอบสมรรถภาพปอด

1.1 ค่า forced vital capacity (FVC)

อยู่ระหว่าง 50 - 80% predicted

1.2 ค่า FVC > 80% predicted แต่ในช่วงการติดตามการรักษาอย่างน้อย 6 เดือน พบค่า FVC ลดลงจากเดิม  $\geq$  10% หรือค่า diffusing capacity of lungs for carbon (DLCO) ลดลงจากเดิม  $\geq$  15%

2. ผู้ที่เคยสูบบุหรี่ ต้องหยุดสูบบุหรี่แล้วอย่างน้อย 6 เดือน

#### ข้อห้ามใช้ยา nintedanib<sup>1,14</sup>

1. ห้ามใช้ยา nintedanib ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ต่อยา nintedanib

2. ห้ามใช้ยา nintedanib ในผู้ป่วยที่แพ้ถั่วลิสงหรือถั่วเหลือง

3. ห้ามใช้ยา nintedanib ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับตับ (hepatic impairment)

3.1 มีค่า liver enzyme (AST, ALT, หรือ GGT) หรือ total bilirubin > 1.5 เท่า ของค่า upper normal limit

3.2 มีโรคตับแข็ง Child Pugh B หรือ C

4. ห้ามใช้ยา nintedanib ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับไตรุนแรง (severe renal impairment) หรือมีค่า creatinine clearance < 30 mL/min

5. ห้ามใช้ยา nintedanib ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ ได้แก่ myocardial infarction ภายในระยะเวลา 6 เดือน หรือมีอาการของ unstable angina ภายในระยะเวลา 1 เดือน

6. สตรีตั้งครรภ์ พบว่าดัชนีความปลอดภัยการใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์อยู่ในระดับ D (pregnancy category D) จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา nintedanib ในสตรีตั้งครรภ์ เนื่องจากอาจเกิดอันตรายกับทารกในครรภ์ได้ (teratogenic และ embryofetocidal) ดังนั้นก่อนการใช้ยา nintedanib ต้องแนะนำให้หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์

ระหว่างใช้ยาด้วย หากต้องการตั้งครรภ์แนะนำให้หยุดยา nintedanib อย่างน้อย 3 เดือนก่อนการวางแผนตั้งครรภ์

7. มารดาที่ให้นมบุตร ไม่แนะนำให้ใช้ยา nintedanib เนื่องจากยา nintedanib สามารถขับออกได้ทางน้ำนม

### วิธีการและคำแนะนำการใช้ยา nintedanib<sup>14-15</sup>

ยา nintedanib เป็นแคปซูลชนิดนิ่ม (soft capsule) ใช้สำหรับรับประทาน แคปซูลมีรสขม ไม่แนะนำให้เคี้ยวหรือบดแคปซูล

หากลิ้มรับประทานยา nintedanib แนะนำให้รับประทานยาในมื้อถัดไปตามขนาดยาที่แนะนำ ไม่ควรเพิ่มขนาดยาให้กับผู้ป่วยที่ลิ้มรับประทานยา

### การตรวจติดตามผู้ป่วยหลังการให้ยา nintedanib<sup>1</sup>

1. ตรวจวัดค่า liver enzyme (AST, ALT, หรือ GGT) และ total bilirubin ทุก 1 เดือน นาน 3 เดือน หลังจากนั้นติดตามทุก 3 เดือน นาน 1 ปี

2. ทดสอบสมรรถภาพปอดทุก 6 เดือน ได้แก่

2.1 การทำ spirometry และ/หรือ DLCO

2.2 การทำ 6-minute walk test

### เกณฑ์การพิจารณาหยุดการรักษาด้วยยา nintedanib<sup>1</sup>

1. มีอาการข้างเคียงจากยา nintedanib รุนแรง หรือไม่สามารถทนอาการข้างเคียงจากยาได้

2. โรครุนแรงมากขึ้นหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา (พิจารณาจากข้อต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ)

2.1 ค่า % predicted ของ FVC ลดลง  $\geq$  10% ในช่วงการติดตามการรักษาอย่างน้อย 6 เดือน

2.2 ค่า % predicted ของ DLCO ลดลง  $\geq$  15% ในช่วงการติดตามการรักษาอย่างน้อย 6 เดือน

### ปฏิกริยาระหว่างยา<sup>5</sup>

#### ปฏิกริยาระหว่างยาที่ยา nintedanib เป็น object drug

ยา nintedanib เป็นสารตั้งต้น (substrate) ของ P-glycoprotein (P-gp) ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญที่ทำให้เกิดปฏิกริยาระหว่างยาอื่นๆ กับยา nintedanib แต่ในส่วนกระบวนการของ cytochrome P (CYP pathways) พบว่ายา nintedanib เกี่ยวข้องกับ CYP pathways เล็กน้อย โดยผ่านทาง CYP3A4

การได้รับยา nintedanib ร่วมกับยาที่เป็นตัวยับยั้ง P-gp และ CYP3A4 อย่างแรงเช่น ketoconazole, erythromycin หรือ cyclosporine จะสามารถเพิ่มปริมาณยา nintedanib ได้ถึง 1.83 เท่าของค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด ( $C_{max}$ ) จึงต้องเฝ้าระวังผลข้างเคียงของยา nintedanib แต่หากได้รับร่วมกับยาที่เป็นตัวกระตุ้น P-gp และ CYP3A4 อย่างแรงเช่น rifampicin, carbamazepine, phenytoin และ St. John's Wort จะสามารถลดระดับยา nintedanib เหลือร้อยละ 60.3 ของค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุดเมื่อเทียบกับการให้ยา nintedanib เพียงอย่างเดียว

ในสภาวะ pH ที่เป็นกรด (ค่า pH น้อยกว่า 3) พบว่ายา nintedanib มีค่าการละลายที่ดีแต่จากการศึกษาการใช้ยา nintedanib ร่วมกับยาลดกรด เช่น proton pump inhibitors หรือ histamine H2 antagonists ไม่ได้มีผลต่อระดับยา nintedanib

ยา pirfenidone เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรค IPF เช่นเดียวกับยา nintedanib หากนำมาใช้ร่วมกันพบว่าจะทำให้ระดับยา nintedanib ลดลงเหลือร้อยละ 59.2 ของค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด ( $C_{max}$ ) แต่ในการศึกษาพบว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา nintedanib ดังนั้นสามารถให้ยา nintedanib ร่วมกับ

ยา pirfenidone ในการรักษาโรค IPF ได้

**ปฏิกริยาระหว่างยาที่ยา nintedanib เป็น precipitant drug**

ยา nintedanib เพิ่มความเสี่ยงของการมีเลือดออกได้ เนื่องจากยา nintedanib เป็น VEGFR inhibitor จึงเพิ่มผลของยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulation) หากได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดร่วม ต้องติดตามภาวะเลือดออกอย่างใกล้ชิดและหากมีความจำเป็นต้องใช้ร่วมกันอาจต้องปรับลดขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือด

**การศึกษาทางคลินิก<sup>4,8-9</sup>**

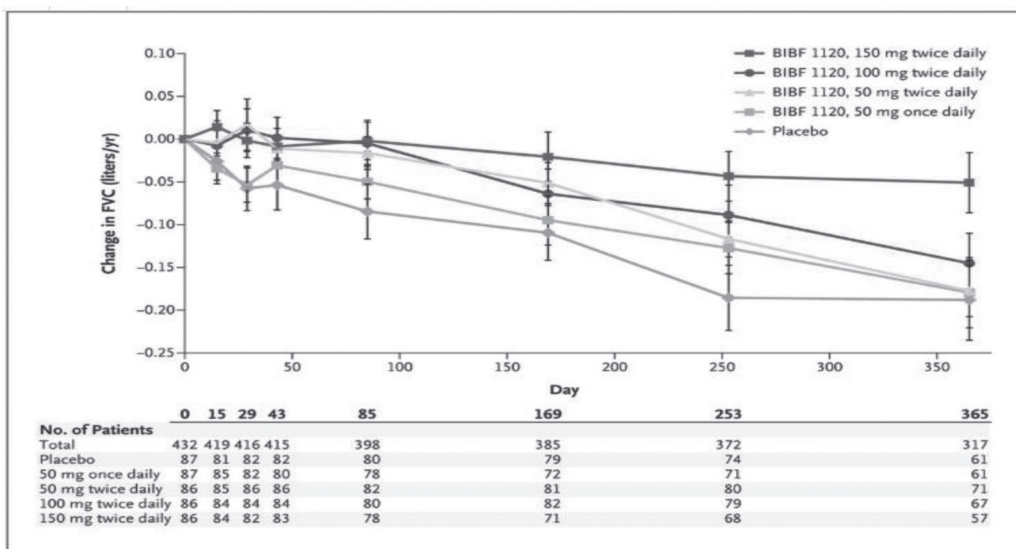
การศึกษาทางคลินิกที่สนับสนุนการใช้ยา nintedanib ในโรค IPF มี 3 การศึกษาหลัก รายละเอียดดังต่อไปนี้

**การศึกษา TOMORROW<sup>2,5,9</sup>**

TOMORROW trial เป็นการศึกษา phase II เพื่อหาขนาดยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา nintedanib มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 432 ราย (ค่า

เฉลี่ยอายุอยู่ที่ 65 ปี) การศึกษานี้เป็นแบบสุ่ม (randomized) และมีกลุ่มควบคุมที่ใช้ยาหลอก เป็นการศึกษาแบบอำพรางระยะเวลาการรักษา (blinded treatment period) ระยะเวลาในการศึกษา 52 สัปดาห์ ทำการศึกษาขนาดยา nintedanib 4 ขนาด คือ 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง, 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง, 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง, และ 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับยาหลอกที่ใช้ในการรักษาโรค IPF

จากการศึกษานี้พบว่า ผู้ที่ได้รับยา nintedanib ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งและขนาด 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ทำให้เกิดการลดลงของค่า forced vital capacity (FVC) และลดการกำเริบเฉียบพลันของโรคได้อย่างมีนัยสำคัญในขณะที่ขนาดยาอื่นๆ ให้ผลการลด FVC ไม่ต่างกับยาหลอก (รูปที่ 3) อีกทั้งยังเพิ่มคุณภาพชีวิตโดยพบว่าการใช้ยา nintedanib 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง มีอัตราการลดลงของค่า FVC คือ 0.06 ลิตรต่อปี (95% CI -0.14 ถึง 0.02) เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่ลดเพียงแค่ 0.19 ลิตรต่อปี (95% CI -0.26 ถึง -0.12) ความแตกต่างโดยประมาณ คือ



รูปที่ 3 แผนภาพแสดงการลดลงของค่า forced vital capacity (FVC) โดยรวมทั้งการศึกษา<sup>2</sup>

0.131 ลิตรต่อปี (95% CI 0.027 ถึง 0.235) มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ( $p$ -value = 0.0136) ส่วนคุณภาพชีวิตใช้แบบประเมิน St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) มาประเมิน (ประเมินจากระดับ 0 ถึง 100 โดยคะแนนต่ำกว่าบ่งชี้คุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น) พบว่า ผู้ที่ได้รับยา nintedanib มีโอกาสเกิดการกำเริบของโรคเฉียบพลันน้อยกว่ากลุ่มยาหลอกร้อยละ 84 (RR = 0.16; 95% CI 0.04 ถึง 0.71;  $p$ -value = 0.0054) มีค่าคะแนน SGRQ เท่ากับ -0.66 แสดงว่ามีสุขภาพที่มั่นคงมีคุณภาพชีวิตที่เพิ่มขึ้น ในขณะที่กลุ่มยาหลอก คะแนน SGRQ เท่ากับ 5.46 ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยโดยประมาณ คือ -6.12 (95%CI -10.57 ถึง -1.67;  $p$ -value = 0.0071)

ในการศึกษานี้ได้ศึกษาความปลอดภัยของยา nintedanib พบว่าอาการข้างเคียงที่พบบ่อย คือ อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องเสีย (โดยพบอุบัติการณ์ของอาการนี้มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งนำไปสู่การหยุดการใช้ยา nintedanib ในกลุ่มที่ได้รับยา nintedanib 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) นอกจากนี้ยังพบระดับ เอนไซม์ในตับเพิ่มมากขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา nintedanib

#### การศึกษา INPULSIS<sup>3,5,10-12,16</sup>

INPULSIS trials เป็นการศึกษาที่ต่อเนื่องจาก TOMORROW trial โดยผลจากการศึกษาครั้งนั้น ทำให้เกิดการออกแบบ INPULSIS trials ขึ้น โดย INPULSIS trials (ทั้ง INPULSIS-1 และ INPULSIS-2) เป็นการศึกษา phase III โดยใช้การศึกษาแบบสุ่มแบบอำพรางสองฝ่ายและมีกลุ่มควบคุม (two randomized, double-blind, placebo-controlled) ระยะเวลาในการศึกษา 52 สัปดาห์ จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,061 ราย จาก 24 ประเทศทั่วโลก สุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาให้ได้รับยา nintedanib และ ยาหลอก ในอัตราส่วน 3:2

INPULSIS trials ศึกษาเพื่อประเมินบทบาทของ

ยา nintedanib เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยการศึกษานี้จะใช้ขนาดยา nintedanib คือ 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (ขนาดยาที่ได้จาก TOMORROW trial) เทียบกับยาหลอกในการรักษาโรค IPF ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค IPF ภายใน 5 ปี โดยจุดประสงค์หลักของการศึกษานี้ คือ เพื่อศึกษาสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมดของผู้ป่วยโรค IPF ผลการศึกษาพบว่ามีความสอดคล้องกับข้อมูลจาก TOMORROW trial กล่าวคือ พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างยา nintedanib กับยาหลอกของการลดลงของค่า FVC อย่างมีนัยสำคัญโดยยามีผลลดค่า FVC ถึง 113.9 มิลลิลิตรต่อปีใน INPULSIS-1 (95% CI 69.2 ถึง 158.5) และ 83.3 มิลลิลิตรต่อปีใน INPULSIS-2 (95% CI 37.6 ถึง 129.0) การลดลงของค่า FVC บ่งบอกว่ายา nintedanib ช่วยในการชะลอการลุกลามของโรคอย่างมีนัยสำคัญทั้ง INPULSIS-1 และ 2 ( $p$ -value <0.0001) จากการวิเคราะห์การศึกษา INPULSIS-1 และ 2 พบว่าประสิทธิภาพของยา nintedanib สามารถชะลอการลุกลามของโรคโดยไม่ขึ้นอยู่กับภาวะถุงลมโป่งพองที่พื้นฐานอีกทั้งสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับยา nintedanib โดยพบว่าอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยา nintedanib เกิดเพียงร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก (HR = 0.70; 95% CI 0.43 ถึง 1.12;  $p$  = 0.1399) แสดงว่า nintedanib สามารถลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวมลง

จากทั้งสามการศึกษา ที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา nintedanib และผลข้างเคียงของยา โดยทั้งสามการศึกษาสนใจวัดผลลัพธ์หลักจากค่า FVC สรุปได้ดังตารางที่ 1

#### อาการไม่พึงประสงค์<sup>1,4</sup>

มีรายงานข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ อาการที่พบได้บ่อยที่สุด คือ อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาของยา nintedanib<sup>2,10</sup>

	TOMORROW trial		INPULSIS-1 trial		INPULSIS-2 trial	
	Nintedanib (n=85)	Placebo (n=85)	Nintedanib (n=309)	Placebo (n=204)	Nintedanib (n=329)	Placebo (n=219)
<b>ประชากร</b>						
ช่วงอายุ (ปี) (ค่าเฉลี่ย)	65.4 (7.8)	64.8 (8.6)	66.9 (8.4)	66.9 (8.2)	66.4 (7.9)	67.1 (7.5)
เพศชาย (ร้อยละ)	76.5	74.1	81.2	79.9	77.8	78.1
สูบบุหรี่	70.6	67.1	77	75	68.7	67.6
<b>สมรรถภาพปอด</b>						
การเปลี่ยนแปลง FVC (ลิตร), (ค่าเฉลี่ย)	- 0.06 (0.37)	- 0.23 (0.37)	-0.0095 (0.22)	- 0.205 (0.22)	- 0.0095 (0.23)	- 0.205 (0.23)
pvalue	0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
การเปลี่ยนแปลง FVC (% predicted), (ค่าเฉลี่ย)	- 1.04 (9.1)	- 6.0 (9.4)	- 2.8 (6.2)	- 6.0 (6.2)	- 3.1 (6.99)	- 6.2 (6.99)
p value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<b>ผลข้างเคียง</b>						
ผลข้างเคียงอื่นๆ (ร้อยละ)	94.1	90.6	96.4	88.7	94.5	90.4
ท้องเสีย (ร้อยละ)	55.3	15.3	61.5	18.6	63.2	18.3
อาการลุกลามของโรค IPF (ร้อยละ)	4.7	12.9	10	10.3	10	18.3
อาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรง (severe adverse event) (ร้อยละ)	22.4	23.5	26.2	18.1	28.3	28.3
อาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (serious adverse event) (ร้อยละ)	27.1	30.6	31.1	27	29.8	32.9
อาการไม่พึงประสงค์ที่ถึงแก่ชีวิต (Fatal adverse event) (ร้อยละ)	1.2	14.1	3.9	4.9	7.6	9.6

FVC = forced vital capacity

ท้องเสีย (ร้อยละ 55-63), คลื่นไส้ (ร้อยละ 24-26), เบื่ออาหาร (ร้อยละ 8-13) น้ำหนักลด (ร้อยละ 10) และ จุกแน่นท้อง (ร้อยละ 12) เป็นต้น อาจพบการเพิ่มขึ้นของ liver enzyme ได้ประมาณร้อยละ 5 - 14 แต่ส่วนใหญ่ไม่รุนแรง และความดันโลหิตสูง

### ข้อแนะนำการใช้<sup>3,14</sup>

#### ผู้สูบบุหรี่

พบว่า การสูบบุหรี่สัมพันธ์กับการลดประสิทธิภาพการทำงานของยา nintedanib ซึ่งอาจเปลี่ยนประสิทธิภาพของยา nintedanib ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยา nintedanib ควรหยุดสูบบุหรี่ก่อนเริ่มการรักษา และแนะนำ

ให้หลีกเลี่ยงการสูบบุหรี่ในระหว่างการรักษาด้วยยา nintedanib

#### ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง

มีรายงานการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง (arterial thromboembolic events) ดังนั้นหากต้องการใช้ยา nintedanib ต้องระวังในการใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจที่สูงขึ้น เนื่องจากมีรายงานการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) ได้และยา nintedanib สามารถเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก (risk of bleeding) ประมาณร้อยละ 10 จากกลไกการยับยั้ง VEGFR เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

## บทสรุป

โรคปอดเป็นพังผืดไม่ทราบสาเหตุ (IPF) ยังเป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาด ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ย 2.5 - 3.5 ปี หลังการวินิจฉัย ปัจจุบันมีการนำยา nintedanib มาใช้ในการรักษาโดยพบว่ายาสามารถลดการทำงานของปอด (FVC) ลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวม และเพิ่มคุณภาพชีวิตได้จึงได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาในหลายประเทศ ให้ใช้ในการรักษาโรค IPF ขนาดยาที่แนะนำในการรักษา คือ 150

มิลลิกรัม ท่างกันประมาณ 12 ชั่วโมง แนะนำให้รับประทานยาหลังหรือพร้อมมื้ออาหาร ยา nintedanib ก่อนข้างปอดภัยในการใช้กับผู้ป่วยโรค IPF แม้จะต้องติดตามอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย แต่อาการเหล่านี้สามารถแก้ไขได้โดยการลดขนาดยาหรือหยุดยาชั่วคราว และการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ยาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางตับรุนแรง และไม่แนะนำให้ใช้ยา nintedanib ในเด็ก สตรีมีครรภ์และมารดาที่ให้นมบุตร

## เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมออร์เวซซ์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์. กลุ่มโรคปอดอินเตอร์สตีเซียลและโรคปอดจากการทำงานและสิ่งแวดล้อม (ILD assembly). [cited 2018 Nov 25]. Available from: [https://ildst.files.wordpress.com/2017/12/know-ipf\\_nurse-ipf-registry-dec-2017.pdf](https://ildst.files.wordpress.com/2017/12/know-ipf_nurse-ipf-registry-dec-2017.pdf)
2. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1079-87.
3. Fala L. Ofev (Nintedanib): First tyrosine kinase inhibitor approved for the treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Health Drug Benefits.* 2015;8:101-4.
4. Mazzei M, Richeldi L, Collard H. Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis.* 2015;9:121-9.
5. Center for drug evaluation and research. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review. [cited 2018 Nov 17]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/205832Orig1s000ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000ClinPharmR.pdf)
6. Center for drug evaluation and research. Pharmacology review(s). [cited 2018 Nov 17]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/97/019651s005pharmtoxpages\\_1\\_25.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/019651s005pharmtoxpages_1_25.pdf)
7. Center for drug evaluation and research. Summary review. [cited 2018 Nov 17]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/200603Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/200603Orig1s000SumR.pdf)
8. Hunninghake G. A New Hope for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370:2142-3.
9. Thorax. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. [cited 2018 Dec 19]. Available from: <http://thorax.bmj.com/>
10. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370:2071-82.
11. Richeldi L, Cottin V, Flaherty K, Kolb M, Inoue Y, Raghu G, et al. Design of the INPULSIS trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2014;108:1023-30.
12. Suissa S, Ernst P. The INPULSIS trials of idiopathic pulmonary fibrosis treatment: explaining further discrepancies on exacerbations. *EurRespir J.* 2016; 47:344-5.
13. Center for drug evaluation and research. Medical review(s). [cited 2018 Nov 17]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/205832Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205832Orig1s000MedR.pdf)
14. Center for drug evaluation and research. Labeling. [cited 2018 Nov 17]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/205832s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205832s000lbl.pdf)
15. Summary of product characteristics. Ofev, INN-Nintedanib. [cited 2019 Jan 10]. Available from: <https://>

[www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_en.pdf)

16. Jose Antonio Rodriguez-Porta. Efficacy and safety of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Drugs R D*. 2018;18:19–25.

## คำชี้แจงในการเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการ

ตามที่สภาเภสัชกรรมได้มอบอำนาจให้สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เป็นผู้ผลิต คุ้มครองและกำหนด กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ทั้งการจัดประชุมวิชาการ และบทความทางวิชาการทั้ง online และ off line ทางสมาคมฯ จึงได้จัดเสนอบทความทางวิชาการชนิด online ใน [www.cpethai.org](http://www.cpethai.org) และบทความทางวิชาการชนิด off line ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ฉบับละอย่างน้อย 1 เรื่อง โดยการเข้าร่วมกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องดังกล่าวมีเกณฑ์ดังนี้

### กรณีที่ท่านเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. เมื่ออ่านบทความทางวิชาการที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและตอบคำถาม ท้ายบทความในวารสารแล้ว ขอให้ส่งกระดาษคำตอบทางไปรษณีย์มายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

หากท่านตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะบันทึกจำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและส่งไป ยังสภาเภสัชกรรมทุก 3 เดือน ซึ่งท่านสามารถตรวจสอบคะแนนได้จาก web site ของสภาเภสัชกรรม ([www.cpethai.org](http://www.cpethai.org))

2. ท่านสามารถอ่านบทความทางวิชาการเรื่องเดียวกันนั้นที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อ เนื่องและตอบคำถามท้ายบทความใน web site ของสภาเภสัชกรรม ([www.cpethai.org](http://www.cpethai.org)) ทั้งนี้ถ้าตอบคำถามถูกต้อง ร้อยละ 70 ขึ้นไป หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความนั้นจะถูกส่งไปยังสภาเภสัชกรรมทันที และท่านสามารถตรวจสอบคะแนนสะสมได้ทันทีเช่นกัน ในกรณีนี้ท่านไม่ต้องส่งกระดาษคำตอบในวารสารของสมาคมฯ ที่เป็นบทความเรื่อง เดียวกันมายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) อีก

### กรณีที่ท่านเป็นเภสัชกร แต่ไม่ได้เป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. ท่านสามารถสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ และปฏิบัติตามคำชี้แจงข้างต้น

2. หากท่านไม่ต้องการสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ท่านยังสามารถอ่านบทความ และส่งกระดาษคำตอบมายัง สมาคมฯ เพื่อขอรับการตรวจได้ แต่สมาคมฯ จะเรียกเก็บค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนไปยังสภาเภสัชกรรมเป็นเงิน จำนวน 100 บาท/1 บทความ ไม่ว่าท่านจะตอบข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไปหรือไม่ ซึ่งท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบ นี้มาพร้อมกับกระดาษคำตอบ มิฉะนั้นสมาคมฯ จะไม่ตรวจกระดาษคำตอบหรือดำเนินการใดๆ ต่อไป

หลังจากนั้น สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) จะจัดส่งเอกสารแก่ท่านดังต่อไปนี้

1. กรณีที่ท่านทำข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะส่งเฉลยไปทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งในกระดาษ คำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจำหน่ายของถึงตัวท่านเองมาพร้อมกับ กระดาษคำตอบทุกครั้ง

2. กรณีที่ท่านทำข้อสอบไม่ผ่านตามเกณฑ์ สมาคมฯ จะแจ้งผลให้ท่านทราบทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งใน กระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจำหน่ายของถึงตัวท่านเองมา พร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

## บทความการศึกษาต่อเนื่อง

# สารสกัดใบแปะก๊วยในการรักษาโรคต่างขาบบนหลักฐานเชิงประจักษ์ และแนวทางการนำไปใช้ทางคลินิก



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ

ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-04-2562

จำนวน 2 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 30 เมษายน 2562

วันที่หมดอายุ : 29 เมษายน 2563

วรรษญา เอื้อวัฒนะสกุล, ภ.บ.

หน่วยจ่ายยาผู้ป่วยนอก งานเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

### บทคัดย่อ

โรคต่างขาบบนเป็นโรคที่มีความผิดปกติของการสร้างเม็ดสีผิว ทำให้เกิดการสูญเสียการสร้างเม็ดสีในบริเวณผิวหนัง ซึ่งเป็นได้จากหลายสาเหตุ เช่น ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน พันธุกรรม เซลล์สร้างเม็ดสี (melanocytes) รวมถึงความเครียดของเซลล์ที่เกิดจากการออกซิเดชัน (oxidative stress) เนื่องจากยาพื้นฐานที่ใช้ในการรักษาโรคต่างขาบบนอาจพบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ดังนั้น จึงมีแนวคิดในการนำสารสกัดใบแปะก๊วย (*Ginkgo biloba* leaf extract) มาเป็นทางเลือกในการรักษา เนื่องจากพบว่ามีส่วนสำคัญซึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับการลดการกระจายตัวของโรคได้ เช่น สารกลุ่ม flavonoids และ terpene trilactones โดยกลไกการออกฤทธิ์ยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่อาจเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory), ฤทธิ์ปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory) และฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) มีรายงานถึงประสิทธิภาพของสารสกัดใบแปะก๊วยในการเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างเม็ดสีเพิ่มขึ้น (repigmentations) บริเวณรอยโรค อาการไม่พึงประสงค์ของการใช้สารสกัดใบแปะก๊วยที่อาจพบได้ คือ ระบายระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal upset), ความผิดปกติของการย่อยอาหาร ปวดศีรษะ และอาการทางผิวหนัง (contact dermatitis) อย่างไรก็ตาม งานวิจัยที่ศึกษาความปลอดภัยในการใช้สารสกัดใบแปะก๊วยและการใช้ในระยะยาวเพื่อรักษาโรคต่างขาบบนอย่างเฉพาะเจาะจงยังมีไม่มากนัก ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

คำสำคัญ: *Ginkgo biloba*, สารสกัดใบแปะก๊วย, vitiligo, โรคต่างขาบบน

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้วผู้อ่านจะมีความสามารถดังนี้

1. ทราบข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นของสารสกัดใบแปะก๊วย (*Ginkgo biloba* leaf extract) และการนำไปใช้ในโรคต่างๆ ทางการแพทย์ในปัจจุบัน
2. ทราบเกี่ยวกับองค์ประกอบเคมีพื้นฐาน และสารสำคัญในการออกฤทธิ์ของสารสกัดใบแปะก๊วย
3. ทราบเกี่ยวกับข้อมูลเบื้องต้นของโรคต่างขาบบน และพยาธิสภาพเบื้องต้นในการเกิดโรคต่างขาบบน
4. อธิบายบทบาทของสารสกัดใบแปะก๊วยในการรักษาโรคต่างขาบบนได้
5. อธิบายเกี่ยวกับการค้นคว้าทางคลินิก และหลักฐานเชิงประจักษ์ทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับสารสกัดใบแปะก๊วยในการรักษาโรคต่างขาบบนได้

## บทนำ

สารสกัดใบแปะก๊วย (*Ginkgo biloba* leaf extract) ได้ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในการบำรุงสมอง ช่วยเพิ่มความจำ ลดภาวะอาการหลงลืม และช่วยเสริมในการรักษาโรคอัลไซเมอร์<sup>1</sup> รวมถึงโรคความผิดปกติของหลอดเลือด โรคการฟังผิดปกติ อาการวิงเวียน อาการหูอื้อ และความผิดปกติในการมองเห็น เนื่องด้วยสารสกัดใบแปะก๊วยมีฤทธิ์ช่วยเพิ่มอัตราการไหลเวียนของเลือดในสมอง มีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ นอกจากการใช้สารสกัดใบแปะก๊วยในข้อบ่งใช้ดังกล่าวข้างต้น มีการนำสารสกัดใบแปะก๊วยไปใช้สำหรับรักษาโรคต่างชาวนอีกด้วย

## ข้อมูลพื้นฐานของ *Ginkgo biloba*

แปะก๊วย (ginkgo) หรือ Maidenhair มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Ginkgo biloba* L. เป็นพืชในวงศ์ Ginkgoaceae ซึ่งเป็นพืชยืนต้นที่มีต้นกำเนิดมานานกว่าร้อยปีในประเทศจีน และมีการใช้ประโยชน์ทั้งเป็นอาหารและยามาเป็นเวลานาน มีสรรพคุณทางการแพทย์แผนจีนในด้านบำรุงการไหลเวียนของเลือด ปกป้องและบำรุงสมอง โดยสารสำคัญที่พบในแปะก๊วยซึ่งมีฤทธิ์บำรุงสมอง คือ สารที่สกัดได้จากส่วนของใบ<sup>2</sup>

ปัจจุบัน แปะก๊วยเป็นสมุนไพรที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย ซึ่งยืนยันได้จากตำราทางเภสัชภัณฑ์ European Pharmacopoeia ฉบับที่ 6.1 ซึ่งมี monograph ของ *G. biloba* extract และจาก United States Pharmacopoeia (USP) 32 มีการตีพิมพ์ monograph ของแปะก๊วยอยู่ในหมวดของ Powder Ginkgo extract, Ginkgo capsule และ tablets<sup>3</sup>

## องค์ประกอบทางเคมีพื้นฐานของสารสกัดใบแปะก๊วย

สารประกอบทางเคมีของสารสกัดใบแปะก๊วยแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ terpene trilactones และ Ginkgo flavone glycosides โดยกลุ่มสารสำคัญที่

พบมาก เช่น flavonoids, terpenes, trilactones, proanthocyanidines, ginkgolic acids, biflavone, polyflavones, ginkgotoxin<sup>4</sup> ซึ่งได้มีการกำหนดสารสำคัญที่ใช้ควบคุมคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยไว้ตั้งแต่แสดงในรูปแบบที่ 1<sup>3-4</sup> โดยมีรายละเอียดคือ

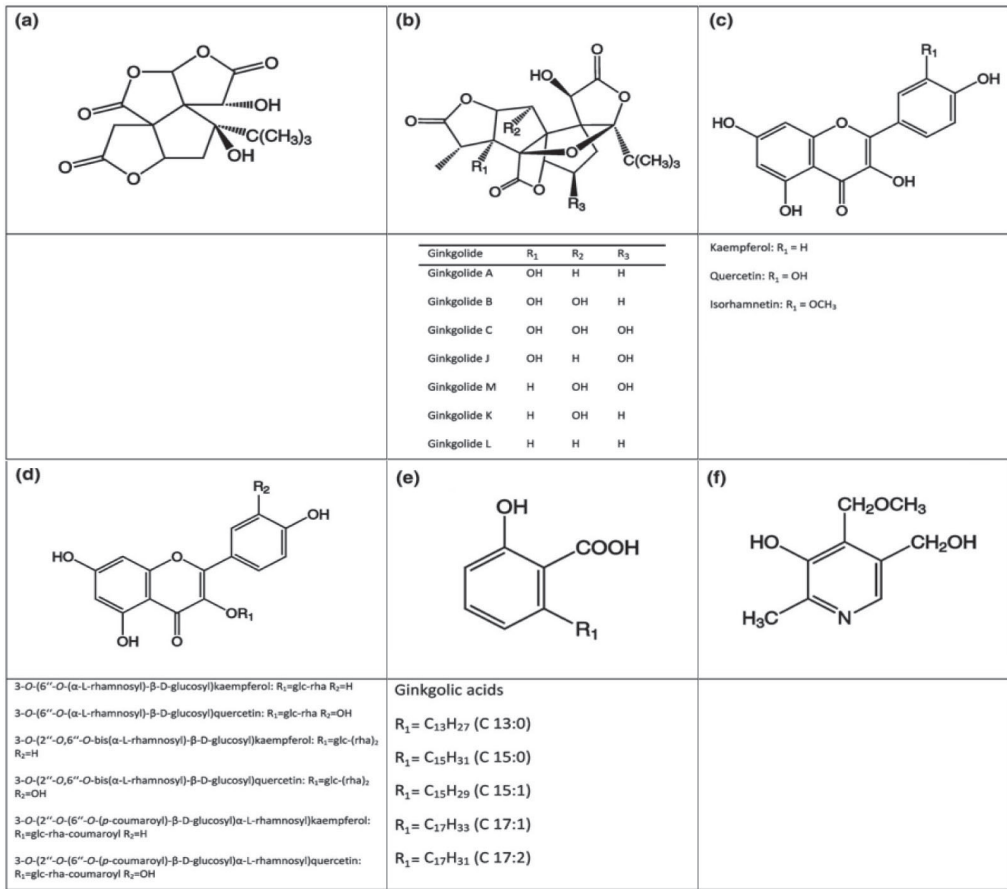
- ฟลาโวนไกลโคไซด์ (flavone glycosides): พบร้อยละ 22-27 ประกอบด้วยสารประกอบ quercetin, kaempferol และ isorhamnetin (แต่พบได้ในพืชหลายชนิด)

- เทอร์พีนไตรแลคโตน (terpene trilactone, TT): พบร้อยละ 5.4–6.6 จะพบเฉพาะใน *Ginkgo biloba* ประกอบด้วยสารประกอบ ginkgolides A, B และ C (ร้อยละ 2.8-3.4) และสารประกอบ bilobalide (พบได้ร้อยละ 2.6-3.2)

- กรดกิงกอลิก (ginkgolic acids) โดยไม่ควรมีเกิน 5 ส่วนในล้านส่วน (5 ppm)

โดยสารสกัดใบแปะก๊วยในรูปแบบสารสกัดมาตรฐาน (standard preparation) หรือที่รู้จักในชื่อ EGb 761<sup>®</sup> และ LI1370<sup>®</sup> ได้ถูกนำมาใช้เป็นตัวอย่างหรือเป็นสารมาตรฐานในการควบคุมคุณภาพของสารสกัดใบแปะก๊วยในท้องตลาด

สารประกอบสำคัญในสารสกัดใบแปะก๊วยที่ออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือดและเกี่ยวข้องกับการรักษาโรคหรือสภาวะต่างๆ คือ สารกลุ่ม flavonoids<sup>4</sup> โดยข้อมูลเกี่ยวกับการใช้สารสกัดใบแปะก๊วย พบว่า สามารถเพิ่มการไหลเวียนของเลือดบริเวณสมองและหลอดเลือดส่วนปลาย ลดสภาวะการซึมผ่านของผนังหลอดเลือด (vascular permeability) ซึ่งเป็นสาเหตุของการหดตัวของหลอดเลือด ลดความตึงของหลอดเลือดดำ (improve venous tone), ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ phosphodiesterase type 4, ออกฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อเรียบผ่านทางกลไกของ nitric oxide<sup>3</sup>



รูปที่ 1 องค์ประกอบทางเคมีพื้นฐานของ *Ginkgo biloba*<sup>4</sup>

ดังนั้น จึงมีการศึกษาผลของสารสกัดใบแปะก๊วย ในโรคสมองเสื่อม (dementia), โรคเกี่ยวกับหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease), หลอดเลือดสมองขาดเลือด (ischemic stroke), ภาวะเลือดไปเลี้ยงสมองไม่พอ (cerebral blood flow insufficiency), เพิ่มกระบวนการรู้คิด (cognition), โรคของหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular disease, PVD), อาการมีเสียงในหู (tinnitus), โรคบ้านหมุน (vertigo), จอประสาทตาเสื่อม (macular degeneration) และ Raynaud's disease<sup>3,5</sup> นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาการใช้สารสกัดใบแปะก๊วย ในโรคต่างชา (vitiligo) อีกด้วย

**โรคต่างชา (vitiligo)**

โรคต่างชาเป็นโรคที่มีความผิดปกติของการสร้างเม็ดสีผิว ทำให้เกิดการสูญเสียการสร้างเม็ดสีในบริเวณผิวหนัง เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นรอยโรคสีขาวที่มีขอบเขตชัดเจน อันเป็นผลเนื่องจากการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีในชั้นหนังกำพร้าผิดปกติ โรคต่างชาพบได้ในทุกเชื้อชาติ โดยมีอุบัติการณ์ทั่วโลกประมาณร้อยละ 0.5-4<sup>6</sup> ความชุกของโรคในเพศชายและเพศหญิงใกล้เคียงกัน แต่ผู้ป่วยที่มากพบแพทย์เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย เนื่องจากโรคต่างชาเป็นโรคที่สัมพันธ์กับความงาม<sup>5</sup> โรคนี้พบได้ทุกช่วงอายุ ส่วนใหญ่จะเริ่มมีอาการช่วงอายุ 20-30 ปี มักพบรอยโรค ตั้งแต่ช่วงเด็กหรือวัยรุ่น

ทั้งนี้ โรคต่างชาวนมีความสำคัญ เพราะมีการศึกษาว่าสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติทางอารมณ์ (psychiatric comorbidity) เช่น ภาวะวิตกกังวล นอนไม่หลับ เกิดความคิดในการฆ่าตัวตาย การไม่พบปะผู้คน การหลีกเลี่ยงตัวเองจากสังคม ซึ่งพบได้สูงถึงร้อยละ 16-35 นอกจากนี้ โรคต่างชาวนอาจสัมพันธ์กับการเกิดโรคร่วมต่างๆ ได้อีกด้วย เช่น โรคไทรอยด์ที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันตนเอง (Hashimoto's thyroiditis), การเกิดโรคหัวล้าน (alopecia areata), โรคเบาหวานชนิดที่ 1, Guillain-Barre syndrome และโรคโลหิตจางอย่างร้าย (pernicious anemia)<sup>6-9</sup>

ในทางการแพทย์ สามารถแบ่งชนิดของโรคต่างชาวนตามลักษณะการกระจายโรค<sup>10</sup> ได้เป็นดังนี้

#### 1. Localized vitiligo (segmental vitiligo)

เป็นโรคต่างชาวนที่พบเฉพาะบริเวณใดบริเวณหนึ่งของร่างกาย ไม่ค่อยขยายขนาด เป็นต่างชาวนที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม ยังแบ่งออกเป็น

1.1 Focal vitiligo พบรอยโรคเป็นจุดเล็กๆ เกิดอยู่บริเวณเดียว

1.2 Unilateral vitiligo รอยชาวนเป็นกลุ่มเรียงตามทางเดินของเส้นประสาท และอยู่ข้างเดียวกันของร่างกาย

1.3 Mucosal vitiligo พบรอยโรคเฉพาะบริเวณเยื่อเมือกภายในอวัยวะต่างๆ เช่น ในช่องปาก

#### 2. Generalized vitiligo (non-segmental vitiligo)

เป็นต่างชาวนที่เกิดทั่วร่างกาย และมีการขยายขนาดรอยโรคได้ตลอดเวลา เกิดจากสูญเสียการทำงานของ melanocytes ทำให้เกิด melanocytes ที่ผิดปกติ และเกิดความแตกต่างของเม็ดสีผิว ทั้งขนาด สี และรูปร่าง ส่วนใหญ่จะพบรอยโรคเท่าๆ กันทั้งสองด้านของร่างกาย ซึ่งแบ่งได้เป็น

2.1 Acrofacial vitiligo พบรอยต่างชาวนตามหน้า ปลายรยางค์ส่วนล่าง (เช่น นิ้วมือ นิ้วเท้า)

2.2 Vulgaris vitiligo รอยชาวนกระจายตามส่วนต่างๆ ทั่วไป พบในผู้ใหญ่ มีโอกาสขยายลามกว้างมากขึ้น และรักษาได้ค่อนข้างยาก

2.3 Mixed type สามารถพบรอยโรคได้ทั้งสองแบบ คือ acrofacial และ vulgaris

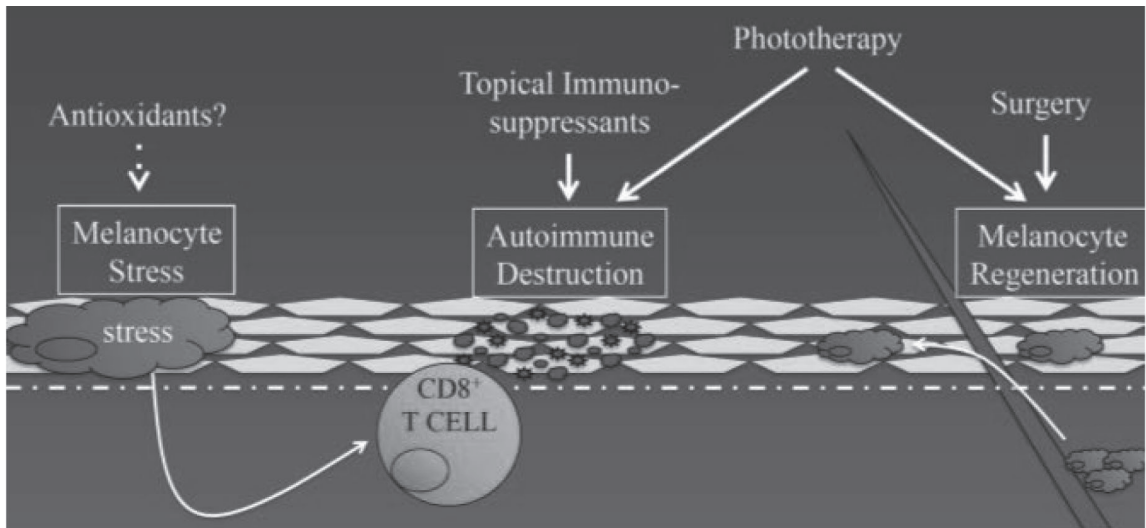
3. Universal vitiligo พบรอยโรคที่บริเวณส่วนต่างๆ ในร่างกายเกือบทั้งตัว อาจเหลือสีผิวปกติเพียงเล็กน้อย

#### พยาธิสภาพของโรคต่างชาวน

มีการศึกษาถึงพยาธิสภาพของโรคต่างชาวนเป็นจำนวนมาก โดยสรุปเชื่อว่า มีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เช่น ระบบภูมิคุ้มกัน พันธุกรรม ความผิดปกติที่เซลล์สร้างเม็ดสี (melanocytes) รวมถึงความเครียดของเซลล์ที่เกิดจากการออกซิเดชัน (oxidative stress)

โดยทฤษฎีเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันของโรคต่างชาวน เริ่มต้นจากการที่เซลล์สร้างเม็ดสีมีการเปลี่ยนแปลง โดยเกิดการตอบสนองของเซลล์สร้างเม็ดสีที่มีความเครียดของเซลล์ที่สูงขึ้น เกิดการกระตุ้น cytotoxic T cell (TC, killer T cell) หรือ cytotoxic T lymphocyte (CTL) ซึ่งเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีแอนติเจนชนิด CD8+ บนผนังเซลล์ และมีหน้าที่ทำลายเซลล์ที่ผิดปกติ เมื่อ CD8+ T cell ปลั่งสารเคมีที่ทำให้เซลล์สร้างเม็ดสีถูกทำลาย ส่งผลให้เกิดการสูญเสียเม็ดสีบริเวณผิวหนัง จึงทำให้เกิดสีผิวไม่สม่ำเสมอขึ้น (focal depigmentation)<sup>11</sup> ดังรูปที่ 2

นอกจากนี้ ยังมีอีกทฤษฎีที่บอกว่า oxidative stress และ reactive oxygen species เช่น hydrogen peroxide ที่มีสะสมอยู่เป็นจำนวนมากในผู้ป่วยโรคต่างชาวนเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เซลล์สร้างเม็ดสีเกิดความผิดปกติ และส่งผลให้เกิดโรคต่างชาวนได้ โดย oxidative stress และ reactive oxygen species เหล่านี้จะเข้าไปทำลายระบบการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสี เช่น เข้าไปรวมตัวกับสารพันธุกรรม คือ ดีเอ็นเอ แล้วทำให้

รูปที่ 2 พยาธิสภาพของโรคต่างขา<sup>11</sup>

โมเลกุลของดีเอ็นเอเปลี่ยนแปลงไป หรือสาร reactive oxygen species เข้าไปกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของไขมันซึ่งเป็นองค์ประกอบของเยื่อเซลล์ เกิดเป็นสารเปอร์ออกไซด์ ( $H_2O_2$ ) ทำให้เยื่อเซลล์เสียหายและไม่สามารถทำหน้าที่ได้เหมือนปกติ ทั้งนี้ มีการศึกษาพบว่า oxidative stress สามารถถูกเหนี่ยวนำโดย  $H_2O_2$  ให้เกิดการเพิ่มของ reactive oxygen species ซึ่งส่งผลให้เกิดความไม่สมดุลของสารอนุมูลอิสระและสารต้านอนุมูลอิสระที่ชั้นผิวหนังของโรคต่างขา รวมทั้ง oxidative stress ยังกระตุ้นให้ CD8+ T cell ทำลายเซลล์สร้างเม็ดสีเพิ่มมากขึ้นด้วย<sup>11-13</sup>

### การรักษาโรคต่างขาในปัจจุบัน

โรคต่างขาเป็นโรคที่ไม่มีอันตรายถึงชีวิต แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องการรักษา เนื่องจากอาการแสดงของโรคมีผลต่อคุณภาพชีวิตและการเข้าสังคมของผู้ป่วย เนื่องจากรอยโรคมีความชัดเจนและเป็นจุดสังเกตได้ง่าย จึงส่งผลต่อการดำรงชีวิต ปัจจุบันมีการรักษาหลายวิธีซึ่งเหมาะกับโรคต่างขาแต่ละชนิดและสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย การรักษาส่วนใหญ่ต้องใช้ระยะเวลาานาน และบางครั้งมีผล

ข้างเคียงจากยาและการรักษา

เป้าหมายในการรักษาโรคต่างขา<sup>11,14</sup> คือ

1. ลดความรุนแรงและจำกัดการแพร่กระจายของรอยโรค โดยลดความเครียดในเซลล์สร้างเม็ดสีและกวดการทำงานของปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันตนเองของเซลล์สร้างเม็ดสี เพื่อหยุดการดำเนินไปของโรคในการสูญเสียเม็ดสีของผิวหนัง (depigmentation)
2. ทำให้สีผิวหนังกลับคืนมาเหมือนปกติด้วยการกระตุ้นเซลล์สร้างเม็ดสี (repigmentation) ที่บริเวณผิวหนังใกล้เคียง เพื่อให้เม็ดสีผิวกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอและกลับมามีเหมือนปกติ

ยากกลุ่มแรกที่น่าสนใจในการรักษาโรคต่างขา คือ ยากลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์รูปแบบทาภายนอก (topical corticosteroids) และยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่ม calcineurin inhibitors รูปแบบทาภายนอก (เช่น tacrolimus, pimecrolimus) การรักษารองลงมา คือ การใช้ยา psoralen ร่วมกับการฉายแสงอัลตราไวโอเล็ต (psoralen and ultraviolet A, PUVA) หรือเรียกวิธีการนี้ว่า photochemotherapy นอกจากนี้ยังมีการฉายแสงอาทิตย์เทียม อัลตราไวโอเล็ตชนิดคลื่นแคบ (narrow

band ultraviolet light B, NB-UVB) และการรักษาด้วยเลเซอร์ความยาวคลื่นสั้น (excimer laser) รวมถึงการใช้ยาเคมีคุ้มกันชนิดรับประทาน การใช้ยากุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์รูปแบบรับประทาน ยาในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามิน D3 และการผ่าตัดปลูกถ่ายผิวหนัง ซึ่งการรักษาเบื้องต้นดังกล่าวนี้ยังมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคต่างชาวนอยู่ในระดับที่จำกัด และอาจเกิดอันตรายจากการรับการรักษาได้ เนื่องจากมีงานวิจัยที่ระบุว่า การใช้ PUVA เป็นเวลานาน อาจเพิ่มอัตราการเกิดโรคมะเร็งผิวหนังหรือการใช้ยาเคมีคุ้มกันชนิดรับประทานแบบทาภายนอกทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อผิวหนัง เช่น ความรู้สึกเหมือนผิวไหม้ (burning sensation), การเป็นผื่นแดงของผิวหนัง (erythema), กล้ามเนื้อแฟบ ฝ่อลีบ (skin atrophy) ส่วนการใช้ UVB therapy ก็สามารถทำให้เกิดฝีที่ผิวหนัง (skin boil), ภาวะผิวไหม้ (burning) และภาวะไวต่อแสง (xerodermia) ได้เช่นกัน<sup>6,15-17</sup>

#### การรักษาทางเลือกในการรักษาโรคต่างชาวน

เนื่องจากการรักษาโรคต่างชาวนยังมีข้อจำกัด และผลข้างเคียงของการรักษาหลัก จึงมีการศึกษาวิจัยมากมายเกี่ยวกับสารจากธรรมชาติเพื่อช่วยเสริมการรักษาให้ดียิ่งขึ้น ไม่ว่าจะเป็นการใช้วิตามินหรือสารสำคัญจากสมุนไพรที่มีฤทธิ์ต่อต้านอนุมูลอิสระและต้านการอักเสบเพื่อนำมาใช้ในการรักษาโรคต่างชาวน เช่น วิตามินบี 12, วิตามินซี วิตามินดี วิตามินอี กรดโฟลิก แร่ธาตุสังกะสี, khelin และสารสกัดจากพืช เช่น *Phyllanthus emblica* L (emla fruit), curcumin, green tea และสารสกัด *Ginkgo biloba*<sup>13,18-19</sup>

#### การใช้ *Ginkgo biloba* ในการรักษาโรคต่างชาวน

ในปัจจุบัน มีการศึกษาการใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* ในการรักษาโรคต่างชาวนเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากพบว่าสารสำคัญ เช่น flavonoids ที่อาจมีความสัมพันธ์กับการลดการกระจายตัวของโรคต่างชาวนได้<sup>19</sup>

#### กลไกการออกฤทธิ์ในการรักษาโรคต่างชาวนของ *Ginkgo biloba*

- กลไกในการออกฤทธิ์ของ *Ginkgo biloba* ในโรคต่างชาวนยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่อาจเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory), ฤทธิ์ปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory) และฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant)<sup>13</sup>

- สารต้านอักเสบ (anti-inflammatory agent) สามารถลดการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase, interleukin 8 (IL-8) และ vascular endothelial growth factor (VEGF) เพิ่มการตอบสนองของ TNF- $\alpha$  ซึ่งเป็นสารในกลุ่มโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายและทำให้เกิดการอักเสบ<sup>18</sup> โดยมีงานวิจัยที่พบว่า สาร flavonoids สามารถยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase-2 ที่เป็นส่วนหนึ่งของการสังเคราะห์ prostaglandins ซึ่งเป็นสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบได้<sup>20</sup>

- สารควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน (immune regulating agent) คือ สารสกัด *Ginkgo biloba* มีประสิทธิภาพในการลดความเครียด (oxidative stress) ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นให้ CD8+ cytotoxic T cell ไปทำลายเซลล์สร้างเม็ดสี ในสภาวะปกติของโรคต่างชาวนั้น CD8+ cytotoxic T cell จะมีบทบาทในการทำให้รอยโรคแฉ่งจากการถูกทำลายของเซลล์เม็ดสีผ่านกระบวนการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน<sup>11</sup>

- สารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) จุดประสงค์ของการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ คือ ทำลายหรือยับยั้งอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้น และป้องกันการเกิดอนุมูลอิสระ ซึ่งพบว่า สารสกัด *Ginkgo biloba* สามารถทำลาย reactive oxygen species (ROS) เช่น hydroxyl radicals (OH $\cdot$ ), peroxy radical (ROO $\cdot$ ), superoxide anion radical (O $_2^{\cdot-}$ ), nitric oxide radical (NO $\cdot$ ), hydrogen peroxide (H $_2$ O $_2$ ), ferryl ion species และเพิ่มการ

ทำงานของ antioxidant enzymes เช่น superoxide distmutase (SOD), glutathione peroxidase และ catalase ที่ทำหน้าที่เป็น antioxidant ได้<sup>20</sup> มีการศึกษาพบว่า สาร bilobalide ในสารสกัด *Ginkgo biloba* สามารถป้องกันการเสื่อมสภาพของ mitochondria เนื่องจากหมตอายุ ช่วยเสริมสร้างการทำงานและการเผาผลาญพลังงานของ mitochondria<sup>18</sup> สารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) โดยสาร bilobalide ใน *Ginkgo biloba* ป้องกันการเสื่อมสภาพของ mitochondria เนื่องจากหมตอายุ ช่วยเสริมสร้างการทำงานและการเผาผลาญพลังงานของ mitochondria<sup>18</sup> โดยมีการศึกษาวิจัยในหลอดทดลอง (In vitro study) ที่สรุปว่า *Ginkgo biloba* สามารถลด oxidative stress ในเซลล์ macrophage ของสุนัข และยับยั้งกระบวนการ lipid peroxidation ในเซลล์หลอดเลือดแดงที่ปอดได้<sup>21</sup> สารประกอบสำคัญในสารสกัด *Ginkgo biloba* ที่ส่งผลดีต่อการรักษาโรคต่างชาวม คือ bilobalide ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง hydrogen peroxide ที่เป็นสารซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์ และยับยั้งเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เพื่อลดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันร่างกายจากการทำลายเซลล์ melanocyte ได้<sup>22</sup> อีกทั้งยังมีงานวิจัยที่พบว่า สาร ginkgolide ทั้ง B, C, J, M และ bilobalide ทำหน้าที่เป็น superoxide scavenger นำไปสู่การลดลงของ ROS ได้<sup>23</sup>

ด้วยเหตุผลทั้งหมดที่กล่าวมา จึงทำให้ *Ginkgo biloba* อาจเป็นทางเลือก และความหวังในการรักษาโรคต่างชาวมที่มีความปลอดภัย และมีประสิทธิภาพในการรักษาได้

#### งานวิจัยเกี่ยวกับการใช้ *Ginkgo biloba* ในโรคต่างชาวม

จากการสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นระบบพบว่า มีการศึกษาวิจัย 2 การศึกษาที่รายงานถึงประสิทธิภาพของ *Ginkgo biloba* ในการเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้าง

เม็ดสีเพิ่มขึ้น (repigmentations) ในโรคต่างชาวม โดยการศึกษาแรกเป็นการศึกษาวิจัยทางคลินิกของ Parsad D และคณะ<sup>24</sup> ได้ทำการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม โดยมีกลุ่มควบคุมและ ปกปิดผู้เข้าร่วมโครงการและผู้ประเมินผลลัพธ์ เปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัด *Ginkgo biloba* ขนาด 40 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง หลังอาหารเช้า กลางวัน เย็น เปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก ในผู้ป่วยโรคต่างชาวมจำนวน 52 คน ที่มีการแพร่กระจายของรอยโรคช้า (limited, slowly spreading) โดยทำการศึกษาเป็นเวลา 6 เดือน พบว่า กลุ่มที่ได้รับสารสกัด *Ginkgo biloba* มีการหยุดการดำเนินไปของโรคในการสูญเสียเม็ดสีของผิวหนัง (cessation of depigmentation) ได้มากกว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.006$ ) ทั้งนี้ พบว่า ผู้ที่ใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* ทั้งหมด 25 คน มีการตอบสนองต่อการรักษามากถึง 20 คน (คิดเป็นร้อยละ 80 ของจำนวนคนที่ได้รับสารสกัดทั้งหมด) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีการตอบสนองต่อการรักษาเพียง 8 คนจากทั้งหมด 22 คน (คิดเป็นร้อยละ 36.6 ของจำนวนคนที่ได้รับยาหลอก) โดยกลุ่มที่ได้รับสารสกัด *Ginkgo biloba* จำนวน 10 ราย มีการสร้างเม็ดสีเพิ่มขึ้นอย่างสมบูรณ์ (complete repigmentation) มีการสร้างเม็ดสีเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 75 ของรอยโรคทั้งหมดบนร่างกาย ส่วนกลุ่มยาหลอกมีเพียง 2 ราย ที่มีการสร้างเม็ดสีเพิ่มขึ้นโดยสมบูรณ์

อีกการศึกษาหนึ่งทำโดย Szczurko และคณะ<sup>7</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยโรคต่างชาวมชนิดที่มีรอยขาวกระจายอยู่ตามส่วนต่างๆ ทั่วไป (vitiligo vulgaris) โดยใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* ขนาด 60 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้าและเย็น เป็นเวลา 12 สัปดาห์ แล้ววัดค่า VASI score (vitiligo area scoring index score) และ VETF (vitiligo European Task Force) โดยค่า VASI score หมายถึง พื้นที่ผิวทั้งหมดของรอยโรคคูณกับร้อยละของการเกิด

การสูญเสียเม็ดสี หากมีคะแนนสูงแสดงว่ามีรอยโรคที่รุนแรง ส่วนค่า VETF score หมายถึง ค่าที่วัดจากผลรวมขอบเขตของรอยโรค ระยะของการเกิดโรค (มีค่าตั้งแต่ 0 คือ ไม่เกิดการสูญเสียเม็ดสีผิว [depigmentation] ถึง 4 คือ เกิดการสูญเสียเม็ดสีผิวโดยสมบูรณ์และเกิดการเปลี่ยนสีของผบบนศีรษะเป็นสีขาว) และการแพร่กระจายของรอยโรค (มีค่าตั้งแต่ 1 คือ มีการเพิ่มขึ้นของรอยโรค ถึง -1 คือ มีการลดลงของรอยโรค โดยวัดจากแสงจาก wood's lamp และการวัดแสงจากเครื่องกำเนิดไฟฟ้าในห้องมืด)<sup>25</sup> ผลการศึกษาพบว่า ผู้ที่ได้รับสารสกัด *Ginkgo biloba* ในสัปดาห์ที่ 12 มีค่า VASI score ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเข้ารับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.021$ ) นอกจากนี้ ผู้ที่ได้รับสารสกัด *Ginkgo biloba* ยังพบค่า VETF score ที่ประเมินการกระจายของรอยโรคเมื่อคำนวณจากพื้นที่ทั้งหมดของอวัยวะต่าง ๆ ที่เกิดต่างชาวลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเข้ารับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.001$ )

ในด้านความปลอดภัยของการใช้ยาจากทั้ง 2 การศึกษา ไม่พบว่ามีรายงานเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงของการใช้ยา แต่ในการศึกษาของ Szczurko และคณะ<sup>7</sup> พบผู้ป่วย 1 ราย เกิดอาการถ่ายเหลว แต่มีอาการดีขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง นอกจากนี้ ในการศึกษาของ Szczurko และคณะ<sup>7</sup> ได้ทำการติดตามค่า activated partial thromboplastin time (aPTT), จำนวนเกล็ดเลือด (platelet count) และค่า international normalized ratio (INR) ของผู้ป่วยในสัปดาห์ที่ 12 และก่อนเข้ารับการรักษา ซึ่งพบว่า ค่า aPTT มีแนวโน้มลดลง ค่า platelet count มีแนวโน้มมากขึ้น ส่วนค่า INR ยังอยู่ในเกณฑ์เดิม

#### ข้อควรระมัดระวังในการใช้สารสกัด

ผลข้างเคียงของการใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* ส่วนใหญ่ไม่รุนแรง เกิดชั่วคราว และกลับเป็นซ้ำได้อีก ผลข้างเคียงทั่วไปที่สามารถพบได้ คือ ระบายระบบทางเดิน

อาหาร (gastrointestinal upset), ความผิดปกติของการย่อยอาหาร ปวดศีรษะ และอาการทางผิวหนัง (contact dermatitis) เมื่อรับประทานในขนาดที่สูงมาก อาจเกิดการระวนระวาย ท้องร่วง และคลื่นไส้ อาเจียน

มีงานวิจัยพบผลข้างเคียงที่รุนแรงของการใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* คือ การเกิดภาวะเลือดออกในสมอง<sup>6</sup> และเกิดภาวะเลือดออกในลูกตาอย่างเฉียบพลัน (hyphema) เมื่อใช้ร่วมกับยา aspirin ขนาด 325 มิลลิกรัม และภาวะเลือดออกใต้สมอง (subdural hematoma)<sup>3,26</sup> เนื่องจากสารสกัด *Ginkgo biloba* มีกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลาย คือ มีฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด และมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมแทบอลิซึมยา จึงอาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาแผนปัจจุบันหลายชนิดแบบ pharmacokinetic drug interactions อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่แสดงให้เห็นถึงความเกี่ยวข้องของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของสารสกัด *Ginkgo biloba* กับยาอื่นอย่างเห็นได้ชัด แต่มีข้อมูลเพียงเล็กน้อยที่แสดงให้เห็นว่า การใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* เกินขนาดที่แนะนำ (คือ 240 มิลลิกรัมต่อวัน) เพียงเล็กน้อย สามารถพบฤทธิ์เป็น weak inducer ของเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) isoform 2C19 และเป็น weak inhibitor ของ CYP3A4 อย่างไรก็ตาม ก็ยังสามารถใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* ร่วมกับยาอื่นได้ในระยะยาว ถ้าใช้ในขนาดมาตรฐานที่แนะนำต่อวัน<sup>27</sup>

มีการรวบรวมรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอื่นกับสารสกัด *Ginkgo biloba* ในระหว่างปี ค.ศ. 2005-2010 พบว่า ในการศึกษาทั้งหมด 47 การศึกษา พบยา 21 ชนิด ที่มีความเป็นไปได้ (possible) ในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับสารสกัด *Ginkgo biloba* (รูปที่ 3) ทั้งนี้ โอกาสในการเกิดผลเสียที่รุนแรงน้อยมาก ซึ่งอาจจะต้องใช้เวลาในการศึกษาและวิจัยในอนาคตต่อไป<sup>28</sup>



### การใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* ในระยะยาว

พบว่ามีการศึกษาวิจัยทางคลินิกของ Vellas B และคณะ<sup>33</sup> ได้ทำการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม โดยมีกลุ่มควบคุมและปกปิดผู้เข้าร่วมโครงการและผู้ประเมินผลลัพธ์ เปรียบเทียบการได้รับสารสกัด *Ginkgo biloba* ในการป้องกันการเกิดโรคอัลไซเมอร์ ในงานวิจัยนี้แม้จะไม่พบประสิทธิภาพในการป้องกันโรคอัลไซเมอร์ได้ แต่แสดงให้เห็นว่า ไม่พบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* ขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวัน ในระยะยาว ทั้งในเรื่องของสัญญาณชีพ (vital signs) และการทำงานทางร่างกาย และระบบประสาท (physical functional & neurological functional)

### การใช้สารสกัดในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

มีงานวิจัยที่กล่าวว่า การใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* อาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดไหลไม่หยุดในระหว่างการคลอด เนื่องจากฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (antiplatelet activity) ทั้งนี้ สารสกัด *Ginkgo biloba* จัดอยู่ใน pregnancy risk category C อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลในการใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* ในหญิงให้นมบุตร ดังนั้น จึงควรระมัดระวังการใช้สารสกัดในหญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร โดยควรศึกษาข้อมูลหรือปรึกษาแพทย์ก่อนตัดสินใจรับประทาน<sup>5,34</sup>

### บทสรุป

*Ginkgo biloba* อาจมีผลต่อการชะลออาการ

และการดำเนินไปของโรคต่างชาวนไม่ให้ลุกลามมากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับกลไกการออกฤทธิ์ และผลการวิจัยทางคลินิกของสารสกัด *Ginkgo biloba* นอกจากนี้ ยังมีข้อสังเกตเพิ่มเติม คือ ปัจจุบันมีการใช้ *Ginkgo biloba* ในโรคต่างชาวนอย่างต่อเนื่อง แม้ว่าหลักฐานในงานวิจัยยังมีอยู่ไม่มากก็ตาม เนื่องจากมีความสะดวกในการเข้าถึงยา หาซื้อง่าย ผลิตรักษาเป็นรูปแบบเม็ด สะดวกในการรับประทาน ราคาถูกกว่าการรักษาแบบอื่น ผลข้างเคียงน้อย แต่ทั้งนี้จากงานวิจัยต่างๆ ที่รวบรวมมาข้างต้น ยังไม่แสดงหลักฐานที่แน่ชัดเพียงพอในการใช้ *Ginkgo biloba* ในการรักษาโรคต่างชาวนได้อย่างเห็นผลและมีประสิทธิภาพ อาจเนื่องจากหลายสาเหตุ เช่น การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างจำนวนของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ชนิดของสารสกัด *Ginkgo biloba*, ระยะเวลาในการติดตามผล และขนาดยาที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ซึ่งอาจจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

### กิตติกรรมประกาศ

บทความนี้สำเร็จได้โดยได้รับความอนุเคราะห์และช่วยเหลือจาก รองศาสตราจารย์ เกษัชกรหญิงรุ่งระวี เต็มศิริฤกษ์กุล ที่ให้คำแนะนำจนบทความนี้เสร็จสมบูรณ์ ผู้เขียนบทความขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูงและขอบพระคุณ เกษัชกรหญิงพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร และ เกษัชกรศักดิ์ เอียร์ไพศาล สำหรับการช่วยเหลือเรียบเรียงบทความ การพิสูจน์อักษร ตลอดจนคำแนะนำแนวทางต่างๆ ในการเขียนบทความ

### เอกสารอ้างอิง

1. Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of *Ginkgo biloba* extract EGb761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Clin Interv Aging 2014;9:2065-77.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some drugs and

herbal products 2016. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Outdoor Air Pollution 2016;108:91-115.

3. Dziwenka M, Coppock RW. *Ginkgo biloba*. In: Gupta RC, ed. Nutraceuticals: efficacy, safety and toxicity. Academic Press/Elsevier, Amsterdam 2016. p 681-91.
4. Ude C, Schubert-Zsilavec M, Wurglics M. *Ginkgo biloba* extracts: A review of the pharmacokinetics

- of the active ingredients. Clin Pharmacokinet 2013;52:727-49.
5. IBM Micromedex. [Homepage on internet ]. *Ginkgo biloba*. 2019 [Cited on 11 Mar 2019]. Available from: [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/849596/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/8E4A07/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=ginkgo%20 biloba&UserSearchTerm=ginkgo%20biloba&Search Filter=filterNone&navitem=searchALL#](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/849596/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/8E4A07/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=ginkgo%20 biloba&UserSearchTerm=ginkgo%20biloba&Search Filter=filterNone&navitem=searchALL#).
  6. Forschner T, Buchholtz S, Stockfleth E. Current state of vitiligo therapy - Evidence-based analysis of the literature. J Dtsch Dermatol Ges 2007;5:467-75.
  7. Szczurko O, Shear N, Taddio A, et al. *Ginkgo biloba* for the treatment of vitiligo vulgaris: An open label pilot clinical trial. BMC Complement Altern Med 2011;11:21:1-9.
  8. Gill L, Zarbo A, Isedeh P, Jacobsen G, Lim HW, Hamzavi I. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: a cross-sectional study. J Am Acad Dermatol 2016;74:295-302.
  9. Abu Tamir M, Pramod K, Ansari SH, Ali J. Current remedies for vitiligo. Autoimmun Rev 2010;9:516-20
  10. Shivasaraun UV, Kumar SR, Karthika C, et al. Vitiligo: a review of its aspects and treatment modalities. Asian J Pharmaceutics 2018;12:21-30.
  11. Rashighi M, Harris JE. Vitiligo pathogenesis and emerging treatments. Dermato Clin 2017;35:257-65.
  12. Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, et al. The role of oxidants and antioxidants in generalized vitiligo. J Dtsch Dermatol Ges 2004;18:683-6.
  13. Grimes PE, Nashawati R. The role of diet and supplements in vitiligo management. Dermatol Clin 2017;35:235-43.
  14. Bishnoi A, Parsad D. Clinical and molecular aspects of vitiligo treatments. Int J Mol Sci 2018;19:1-15.
  15. Taieb A, Alomar A, Böhm M, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensuss. Br J Dermatol 2013;168:5-19.
  16. Szczurko O, Boon HS. A systematic review of natural health product treatment for vitiligo. BMC Dermatol 2008;8:1-12.
  17. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, Van Geel N. Vitiligo. Lancet 2015;386:74-84.
  18. Cohen BE, Elbuluk N, Mu EW, et al. Alternative systemic treatments for vitiligo: a review. Am J Clin Dermatol 2015;16:463-74.
  19. Di Nardo V, Barygina V, Franca K, Tirant M, Valle Y, Lotti T. Functional nutrition as integrated approach in vitiligo. Dermatol Ther 2018;32:e12625.
  20. Mahadevan S, Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of *Ginkgo biloba* L.: Chemistry, efficacy, safety, and uses. J Food Sci 2008;73:R14-9.
  21. Rong Y, Geng Z, Lau BH. *Ginkgo biloba* attenuate oxidative stress in macrophages and endothelial cells. Free Radi Biol Med 1996;20:121-7.
  22. Lu L, Wang S, Fu L, Liu D, Zhu Y, Xu A. Bilobalide protection of normal human melanocytes from hydrogen peroxide-induced oxidative damage via promotion of antioxidant expression and inhibition of endoplasmic reticulum stress. Clin Exp Dermatol 2016;41:64-73.
  23. Scholtyssek H, Damerau W, Wessel R, Schimke J. Antioxidative activity of ginkgolides against superoxide in anaprotic environment. Chem Biol Interact 1997;106:183-90.
  24. Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Effectiveness of oral *Ginkgo biloba* in treating limited, slowly spreading vitiligo. Clin Exp Dermatol 2003;28:285-7.
  25. Taïeb A, Picardo M, VETF member. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. Pigment Cell Res 2007;20:27-35.
  26. Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. Ann Intern Med 2002;136:42-53.
  27. Unger M. Pharmacokinetic drug interactions involving *Ginkgo biloba*. Drug Metab Rev 2013;45:353-85.
  28. Stoimenova A, Savova A, Manova M, Draganov G, Petrova G, Zlatkov A. Medicine interactions with *Ginkgo biloba*. Pharmacia 2011;58:83-90.
  29. Kellermann AJ, Kloft C. Is there a risk of bleeding associated with standardized *Ginkgo biloba* extract therapy? A systematic review and meta-analysis. Pharmacotherapy 2011;31:490-502.
  30. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of *Ginkgo biloba* for dementia. JAMA 1997;278:1327-32.

31. Tan MS , Yu JT, Tan CC, et al. Efficacy and adverse effects of *Ginkgo biloba* for cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2015;43:589-603.
32. Mei N, Guo X , Ren Z, Kobayashi D, Wada K, Guo L. Review of *Ginkgo biloba*-induced toxicity, from experimental studies to human case reports. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2017;35:1-28.
33. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, et al. Long-term use of standardised *Ginkgo biloba* extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:851-9.
34. Dugoua JJ, Mills E, Perri D, Koren G, et al. Safety and efficacy of Ginkgo (*Ginkgo biloba*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2006;13:e277-e284.

## แบบทดสอบบทความทางการศึกษาต่อเนื่อง

### คำชี้แจง เลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงคำตอบเดียว

1. สารประกอบทางเคมีของแปะก๊วย ประกอบด้วย
  - ก. Terpene trilactones และ phenol compounds
  - ข. Terpene trilactones และ ginkgo flavone glycosides
  - ค. Phenol compounds และ ginkgo flavone glycosides
  - ง. Arsenic compounds และ ginkgo flavone glycosides
2. สารสกัดใบแปะก๊วยรูปแบบสารสกัดมาตรฐาน (standard preparation) ที่ใช้เป็นตัวอย่างอ้างอิงเป็นสารมาตรฐานในการควบคุมคุณภาพของสารสกัดใบแปะก๊วยในท้องตลาด คือ
  - ก. BNK48<sup>®</sup> และ GNK112<sup>®</sup>
  - ข. LI1370<sup>®</sup> และ GNK112<sup>®</sup>
  - ค. BNK48<sup>®</sup> และ LI1370<sup>®</sup>
  - ง. EGb 761<sup>®</sup> และ LI1370<sup>®</sup>
3. สภาวะ/โรคต่อไปนี้มีงานวิจัยทางคลินิกที่ใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* สนับสนุนใช้ในการรักษา ยกเว้น
  - ก. อาการมีเสียงในหู โรคบ้านหมุน และจ้อประสาทตาเสื่อม
  - ข. โรคของหลอดเลือดส่วนปลาย โรคติดเชื้อ และโรคสะเก็ดเงิน
  - ค. Raynaud's disease, โรคเกี่ยวกับหลอดเลือดแดงส่วนปลาย และโรคต่างขา
  - ง. โรคเกี่ยวกับหลอดเลือดแดงส่วนปลาย โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด และภาวะเลือดไปเลี้ยงสมองไม่พอ
4. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับโรคต่างขา
  - ก. โรคต่างขาพบได้เฉพาะวัยสูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปี เท่านั้น
  - ข. โรคต่างขาสัมพันธ์กับการเกิดโรคร่วมต่างๆ เช่น โรคความดันโลหิตสูง เบาหวานชนิดที่ 2 โรคไต
  - ค. เป็นโรคที่มีความผิดปกติของการสร้างเม็ดสีผิว ทำให้เกิดการสูญเสียการสร้างเม็ดสีในบริเวณผิวหนัง เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นรอยโรคสีขาว
  - ง. สามารถแบ่งชนิดของโรคต่างขาตามลักษณะการกระจายโรคได้เป็น localized vitiligo (segmental vitiligo) และ specialized vitiligo (non-segmental vitiligo)
5. ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับการรักษาโรคต่างขา
  - ก. การรักษาโรคต่างขาส่วนใหญ่ใช้เวลาระยะสั้นเห็นผลได้เร็ว และไม่ค่อยพบอาการข้างเคียงที่เกิดจากยา
  - ข. เป้าหมาย คือ ลดความรุนแรง จำกัดการแพร่กระจายของรอยโรค และทำให้สีผิวหนังกลับคืนมาเหมือนปกติ
  - ค. ผู้ป่วยโรคต่างขาส่วนใหญ่ต้องการรักษา เนื่องจากอาการแสดงของโรคมีผลต่อคุณภาพชีวิตและสังคมของคนไข้
  - ง. ยาที่ใช้ในการรักษา เช่น topical corticosteroids, topical calcineurin inhibitors เช่น tacrolimus, pimecrolimus

6. ข้อใด **ไม่ใช่** สารจากธรรมชาติที่มีรายงานว่านำมาใช้ในการรักษาโรคต่างชาวน
- Blacktea
  - วิตามินบี 12
  - สารสกัด *Ginkgo biloba*
  - Phyllanthus emblica* L (Emla fruit)
7. ข้อใด **ไม่ใช่** สารประกอบสำคัญในสารสกัด *Ginkgo biloba* ที่ส่งผลต่อการรักษาโรคต่างชาวน
- Ginkgolide B
  - Bilobalide
  - Flavonoids
  - Ginkgolic acids
8. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับฤทธิ์ของสารสกัด *Ginkgo biloba* ในการรักษาโรคต่างชาวน
- ฤทธิ์ต้านการอักเสบ ฤทธิ์ปรับภูมิคุ้มกัน และฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ
  - ฤทธิ์ต้านการอักเสบ ฤทธิ์ปรับภูมิคุ้มกัน และฤทธิ์ต่อจิตประสาทและสมอง
  - ฤทธิ์ปรับภูมิคุ้มกัน ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ และฤทธิ์ต่อจิตประสาทและสมอง
  - ฤทธิ์ปรับภูมิคุ้มกัน ฤทธิ์ต่อจิตประสาทและสมอง และฤทธิ์ลดการสูญเสียน้ำ
9. ข้อใด **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับการศึกษาวิจัยทางคลินิกของ Parsad D และคณะ
- ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคต่างชาวนจำนวน 52 คนที่มีการแพร่กระจายของรอยโรคอย่างรวดเร็ว
  - เป็นการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม โดยมีกลุ่มควบคุมและปกปิดผู้เข้าร่วมโครงการและผู้ประเมินผลลัพธ์
  - ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับสารสกัด *Ginkgo biloba* มีการหยุดการดำเนินไปของโรคในการสูญเสียเม็ดสีของผิวหนังได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก
  - ผู้ป่วยจำนวน 10 ราย ในกลุ่มที่ได้รับสารสกัด *Ginkgo biloba* มีการสร้างเม็ดสีเพิ่มขึ้นอย่างสมบูรณ์
10. ข้อใด **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับการศึกษาวิจัยทางคลินิกของ Szczurko และคณะ
- ค่าที่ใช้วัดผล คือ ค่า VASI score อย่างเดียว
  - เป็นการศึกษาทางคลินิกแบบ prospective open-label pilot trial
  - ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคต่างชาวนชนิดที่มีรอยขาวกระจายอยู่ตามส่วนต่าง ๆ ทั่วไป (vulgaris)
  - ผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัด *Ginkgo Biloba* ในสัปดาห์ที่ 12 มีค่า VASI score ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเข้ารับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

11. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ *Ginkgo biloba*
- มีฤทธิ์ช่วยในการการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด
  - มีฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมแทบอลิซึมยาอย่างเดียวนั้น
  - ไม่พบการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาด้านการแข็งตัวของเลือดกับสารสกัด *Ginkgo biloba*
  - ควรระมัดระวังในการใช้ยาร่วมกับยาแผนปัจจุบันหลายชนิด เพราะอาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากัน
12. ข้อใด **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับการใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ
- สารสกัด *Ginkgo biloba* จัดอยู่ใน pregnancy risk category A
  - ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลในการใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* ในหญิงให้นมบุตร
  - การใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* อาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดไหลไม่หยุดในระหว่างการคลอด
  - หญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร ควรปรึกษาแพทย์ก่อนตัดสินใจรับประทานสารสกัด *Ginkgo biloba*
13. ข้อใด **ไม่ใช่** ผลข้างเคียงของการใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* ที่พบในรายงานวิจัย
- นอนไม่หลับ
  - คลื่นไส้อาเจียน
  - เลือดออกในสมอง
  - เลือดออกในลูกตาอย่างเฉียบพลัน
14. ส่วนใดของสารสกัด *Ginkgo biloba* ที่มีรายงานว่าพบความเป็นพิษมากที่สุด
- กิ่ง
  - ใบ
  - เมล็ด
  - ลำต้น
15. ข้อใด **ไม่ใช่** เหตุผลเกี่ยวกับการใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* ในโรคต่างชาวกันอย่างต่อเนื่องในปัจจุบัน แม้ว่าหลักฐานในงานวิจัยยังมีอยู่ไม่มาก
- ความสะดวกในการเข้าถึงยา หาซื้อง่าย
  - ผลข้างเคียงมีความรุนแรงน้อย มีความปลอดภัย
  - ผลิตภัณฑ์เป็นรูปแบบเม็ด สะดวกในการรับประทาน
  - มีข้อมูลในการใช้สารสกัด *Ginkgo biloba* ในการรักษาโรคต่างชาวยาระยะยาว



ทำเครื่องหมายกากบาท ( X ) ในตัวเลือกเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อที่	ก	ข	ค	ง	จ
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

ข้อที่	ก	ข	ค	ง	จ
11					
12					
13					
14					
15					

ลายเซ็นของท่าน.....

ความคิดเห็นต่อบทความและคำถาม

เรื่อง สารสกัดใบแปะก๊วยในการรักษาโรคต่างขบวนการพื้นฐานเชิงประจักษ์ และแนวทางการนำไปใช้ทางคลินิก

ใส่เครื่องหมายกากบาท ( X ) ในช่องที่ท่านเลือก

	เห็นด้วย อย่างยิ่ง	เห็นด้วย	เฉยๆ	ไม่เห็น ด้วย	ไม่เห็น ด้วย อย่างยิ่ง
1. ท่านคิดว่าบทความเรื่องนี้ มีเนื้อหาเหมาะสม					
2. ท่านคิดว่าท่านได้ประโยชน์จากบทความนี้ ในการปฏิบัติงานของท่าน					
3. ท่านคิดว่าคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					
4. ท่านคิดว่าจำนวนคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					





