



TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

การศึกษาการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียง ณ โรงพยาบาลรัฐแห่งหนึ่ง	79
อชฎา เหมะจันทร, สุภาพร คชายังยืน, ภารดี มาคมาลัย, เทพนรินทร์ ช่างประเสริฐ, นครินทร์ อุตระพงษ์	

บทความ Medication Safety

Chloroquine- and hydroxychloroquine-induced retinopathy: Review and case report.....	91
ภัทรภา ขุนศักดิ์โยดม	

บทความพิษวิทยา

กรณีศึกษาภาวะพิษจากสารหนู	103
พรชนก มนแก้ว	

บทความโรคและยาใหม่

Canagliflozin กับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2.....	118
ศิรฎา สุนเจริญ	

บทความปริทัศน์ (Review Article)

ความสัมพันธ์ของยาในกลุ่ม fluoroquinolones กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด	136
พิชญ์ภา พยงพันธ์, กนกกร เกิดผล	

การเตรียมยาโดยใช้ elastomeric pump สำหรับบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้าน	153
ปดมากรณ์ ตั้งธีระคุณ	

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education).....

ยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจ	166
วรพงศ์ เรืองสงค์	
รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-08-2562	



วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

- วัตถุประสงค์** : เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการ วิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิก
- บรรณาธิการที่ปรึกษา (Editorial Consultants)** : ญ.รศ. ชิดา นิงสานนท์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ญ. ปราณีย์ ภิญญวัฒน์ยากร สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
- บรรณาธิการ (Editor)** : ญ.รศ.ดร. บุชบา จินดาวิจักษ์ณ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
- รองบรรณาธิการ (Vice-editor)** : ภก.ผศ. ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
- กองบรรณาธิการ (Editorial Board & Peer Reviewers)** : ญ.รศ.ดร. โปยม วงศ์ภูวรักษ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภก.รศ.ดร. ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ภก.รศ. ปรีชา มณฑกานติกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ภก.รศ.ดร. อรัญชัย เจริญญาณเมธา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ภก.รศ.ดร. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ภก.ผศ.ดร. จิรพงศ์ สุขศิริวงษ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ภก.ผศ.ดร. เข็ดชัย สุนทรภาส คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ภก.ผศ. ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ญ.ผศ.ดร. พัทธวีภา สุวรรณพรหม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ญ.ผศ.ดร. ศิริตรี สุทธิจิตต์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ญ.รศ.ดร. วีรวรรณ อุชายภิชาติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ภก.ผศ.ดร. แสงว วัชรชนกิจ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ภก.ผศ. ศุภทัต ชุมนุมวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ภก. พีรวัฒน์ จินาทองไทย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ญ. ลักษณ์า สุวรรณน้อย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ญ. นวกรณ์ วิมลสาระวงศ์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
ญ. จันทิมา โยธาพิทักษ์ โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี
ญ.ดร. กฤตติกา ตัญญาแสนสุข สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ญ. วิมล อนันต์สกุลวัฒน์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ญ. 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 ปีละ 3 ฉบับ เผยแพร่สำหรับสมาชิกสมาคมฯ บนเว็บไซต์ www.thaihp.org

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

คำชี้แจงจากบรรณาธิการ

วารสารฉบับที่สองของปี พ.ศ. 2562 มีบทความน่าสนใจจำนวน 7 เรื่อง เริ่มต้นด้วย นิพนธ์ต้นฉบับเรื่อง การศึกษาการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียง ณ โรงพยาบาลรัฐแห่งหนึ่ง สารระสำคัญที่ผู้อ่านจะได้รับจากการอ่านบทความนี้คือ จากการศึกษาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาและสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ได้มีโครงการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผลร่วมกับการกำหนดเกณฑ์คุณภาพของการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะ ผู้วิจัยจึงทำการศึกษาการใช้ยาปฏิชีวนะในโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียง ว่ามีการใช้ที่เป็นไปตามแนวทางและไม่เป็นไปตามแนวทางที่กำหนดโดยหน่วยงานทั้งสอง ในสัดส่วนอย่างไร

เรื่องที่สองเป็นบทความ medication safety เรื่อง chloroquine- and hydroxychloroquine-induced retinopathy: review and case report บทความนี้ทบทวนข้อมูลยาและรายงานอันตรายจากการใช้ยา chloroquine และ hydroxychloroquine ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยรายหนึ่ง จากบทความนี้เภสัชกรจะช่วยเฝ้าระวังผู้ป่วยให้ได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยา

เรื่องที่สามเป็นบทความพิษวิทยา ซึ่งเป็นบทความปริทัศน์พร้อมกรณีศึกษาผู้ป่วย มีชื่อเรื่องคือ กรณีศึกษาภาวะพิษจากสารหนู ผู้ป่วยเกิดอาการทางผิวหนังที่บ่งชี้ว่าเป็นภาวะพิษแบบเรื้อรัง แต่ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่ชัดเจน ผู้ป่วยได้รับยาที่จับสารหนูเพื่อขับออกจากร่างกาย ซึ่งพบว่าเกิดอาการข้างเคียง จึงต้องหยุดยา และให้การเฝ้าระวัง นับเป็นตัวอย่างในการดูแลผู้ป่วยที่ต้องพิจารณาถึงประโยชน์ที่จะได้และอาการข้างเคียงที่จะเกิด

เรื่องที่สี่เป็นบทความเกี่ยวกับ canagliflozin ซึ่งเป็นยาเบาหวานชนิดใหม่ ที่มีข้อบ่งใช้ ข้อควรระวัง และอาการไม่พึงประสงค์ที่น่าสนใจ เภสัชกรจะติดตามข้อมูลยาใหม่นี้ได้จากบทความเรื่อง canagliflozin กับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2

เรื่องที่ห้าและหก เป็นบทความปริทัศน์ 2 เรื่อง ชื่อเรื่องความสัมพันธ์ของยาในกลุ่ม fluoroquinolones กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด และชื่อเรื่อง การเตรียมยาโดยใช้ elastomeric pump สำหรับบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้าน ซึ่งนำติดตามทั้งสองเรื่อง

เรื่องที่เจ็ด เรื่องสุดท้ายของเล่มนี้เป็นบทความการศึกษาต่อเนื่อง ในฉบับนี้เป็นเรื่อง ยาปีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจ เภสัชกรสามารถอ่านและตอบคำถามท้ายบทเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง โดยจะได้ 4 หน่วยกิต

เภสัชกรหญิง 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 ไดอะแกรม 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 ตลอดจนการแก้ไข 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. การประเมินการตรวจติดตามการใช้ยาเทียมในผู้ป่วยจิตเวช 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.* 4th 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.....



การศึกษาการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียง ณ โรงพยาบาลรัฐแห่งหนึ่ง

อชญา เหมะจันทร์, ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)*, สุภาพร คชายังยืน, ภ.บ.*, ภารดี มาศมาลัย, ภ.บ.*, เทพนรินทร์ ช่างประเสริฐ, ภ.บ.*, นครินทร์ อุดรพงษ์, ภ.บ.*

ผู้นิพนธ์หลัก: อชญา เหมะจันทร์

อชญา เหมะจันทร์, สุภาพร คชายังยืน, ภารดี มาศมาลัย, เทพนรินทร์ ช่างประเสริฐ, นครินทร์ อุดรพงษ์. การศึกษาการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียง ณ โรงพยาบาลรัฐแห่งหนึ่ง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2562;29(2):79-90.

ความเป็นมา: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้มีโครงการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดการใช้ยาปฏิชีวนะใน 3 โรคที่พบบ่อย

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาการใช้ยาปฏิชีวนะและผลการรักษาในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียง ณ แผนกตรวจโรคทั่วไปและแผนกประกันสังคม ที่ได้และไม่ได้รับการรักษาตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล

วิธีวิจัย: ทำการวิจัยเชิงพรรณนาแบบภาคตัดขวางในผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่แผนกตรวจโรคทั่วไปและแผนกประกันสังคม โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี ด้วยโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียง ในช่วงเดือนตุลาคม 2558 ถึงเดือนมกราคม 2559 เก็บข้อมูลยาปฏิชีวนะที่ผู้ป่วยได้รับ เปรียบเทียบกับแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล ติดตามผลหลังการรักษา 7 วัน วิเคราะห์ผลด้วยสถิติเชิงพรรณนาและไคสแควร์

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวน 381 ราย ร้อยละ 73.4 และ 78.3 ของผู้ป่วยในแผนกตรวจโรคทั่วไปและแผนกประกันสังคมตามลำดับ ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ มีอัตราการใช้ยาที่เป็นและไม่เป็นตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล อยู่ที่ร้อยละ 41.5 และ 38.3 ตามลำดับ หลังการรักษา 7 วันพบว่า ร้อยละ 94.3 และ 97.2 ของผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับการรักษาตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล หายเป็นปกติหรือมีอาการดีขึ้น โดยไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม ($P=0.2030$)

สรุปผล: อัตราการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียงที่เป็นและไม่เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล อยู่ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกันและมีค่าสูง จึงควรมีมาตรการดำเนินการที่เคร่งครัดเพื่อส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลต่อไป

คำสำคัญ: การใช้ยาปฏิชีวนะ, โรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบน

Hemachandra A, Kachayangyuen S, Masmalai P, Changprasert T, Uttaraphong N. Study of antibiotic usages in patients with acute upper respiratory tract infection and nearby organs in a government hospital. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2019;29(2):79-90.

Background: Food and Drug Administration adopted Antibiotic Smart Use (ASU) project in order to reduce antibiotic usage in 3 common diseases.

Objectives: To study antibiotic usage and treatment outcome in patients with acute upper respiratory tract infection (URI) and nearby organs in the General Practice Department and the Social Security Department who received or did not receive antibiotics in accordance to the ASU the guidelines.

Method: A cross-sectional study was conducted in patients with acute URI and nearby organs who visited the General Practice Department and the Social Security Department of Nopparatrajthane Hospital between October 2015 and January 2016. Antibiotics prescribed to patients were collected and compared with the ASU guidelines. Seven days later, patients were followed-up for the treatment outcome. Data were analyzed by descriptive statistics and chi-square.

Results: The 381 patients were enrolled in the study. Antibiotic was prescribed in 73.4% of patients in the General Practice Department and 78.3% of patients in the Social Security Department. Patients received antibiotics in concordance and non-concordance to the ASU guidelines was found to be 41.5% and 38.3%, respectively. At 7 days after starting the treatment, 94.3% and 97.2% of patients receiving antibiotics in concordance and non-concordance to the ASU guidelines, respectively were cured or became better. No significant difference was found between the two groups ($P=0.2030$).

Conclusion: Antibiotic usage in acute URI and nearby organs that was in concordance and non-concordance to the ASU guidelines was in similar and high rate. Therefore, action plan to strict to the ASU guidelines should be adopted.

Keywords: antibiotic usage, acute upper respiratory tract infection

บทนำ

โรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียง เป็นโรคที่พบบ่อยในผู้ป่วยนอกที่มารับบริการที่โรงพยาบาล แต่พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มักได้รับยาปฏิชีวนะแม้เมื่อเจ็บป่วยด้วยอาการเล็กน้อย เช่น ครั่นเนื้อครั่นตัว เจ็บคอ น้ำมูกไหล ไอ จาม ซึ่งเป็นอาการของโรคหวัด และยาปฏิชีวนะไม่มีผลต่อการดำเนินโรคแต่อย่างใด ความไม่มั่นใจในการวินิจฉัยแยกโรคร่วม

กับความคาดหวังของผู้ป่วยในการได้รับยาปฏิชีวนะ เป็นเหตุผลส่วนหนึ่งที่ทำให้แพทย์จ่ายยาปฏิชีวนะให้แก่ผู้ป่วยเกินความจำเป็น การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างพร่ำเพรื่ออาจก่อให้เกิดอันตรายจากการใช้ยา เป็นการสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายโดยไม่เกิดประโยชน์ และนำไปสู่ปัญหาเชื้อดื้อยาซึ่งนับวันจะทวีความรุนแรงยิ่งขึ้น¹

ปัจจุบันสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้มีโครงการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล

(antibiotic smart use, ASU) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดการใช้ยาปฏิชีวนะใน 3 โรคที่พบบ่อย ได้แก่ โรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory tract infection, URI) โรคท้องร่วง-ท้องเสีย และแผลฉีกขาด โดยนำหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์มาเป็นพื้นฐานในการสร้างแนวทางการรักษาโรคทั้งสามโดยไม่ต้องใช้ยาปฏิชีวนะ ร่วมกับกลวิธีที่จะช่วยประชาสัมพันธ์ให้ประชาชนปรับเปลี่ยนทัศนคติในการใช้ยาปฏิชีวนะ² และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ได้กำหนดเกณฑ์คุณภาพของการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะใน 2 โรคเป้าหมาย (กลุ่มโรค URI และโรคอุจจาระร่วงเฉียบพลัน) โดยการประเมินร้อยละของใบสั่งยาผู้ป่วย 2 โรคเป้าหมายที่ได้รับยาปฏิชีวนะ ควรน้อยกว่าร้อยละ 20 และไม่เกินร้อยละ 40 ซึ่งจะประเมินจากฐานข้อมูลการให้บริการผู้ป่วยนอก ข้อมูลการให้บริการสร้างเสริมสุขภาพและป้องกันโรครายบุคคล (OP/PP individual data) ระหว่างวันที่ 1 เมษายน 2555 ถึง 31 มีนาคม 2556³

จากข้อมูลใบสั่งยาของผู้ป่วยที่มารับยาที่โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี ในเดือนกรกฎาคม 2557 ถึง มิถุนายน 2558 พบว่าข้อมูลรวมของโรงพยาบาลมีการใช้ยาปฏิชีวนะในโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียง ร้อยละ 64.97 ในส่วนข้อมูลของแผนกห้องตรวจโรคทั่วไปและประกันสังคม พบว่ามีการใช้ยาปฏิชีวนะในโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียง ร้อยละ 73.48 (ในแผนกตรวจโรคทั่วไป) ร้อยละ 69.30 (ในแผนกตรวจโรคทั่วไป นอกเวลา) และร้อยละ 53.22 (ในแผนกประกันสังคม) ซึ่งเป็นอัตราการใช้ยาปฏิชีวนะที่สูงกว่าเกณฑ์ประเมินที่กำหนดโดย สปสช. นั่นคือควรน้อยกว่าร้อยละ 20 และไม่เกินร้อยละ 40 ในขณะที่ผู้ป่วยที่มาใช้บริการที่แผนกตรวจโรคทั่วไปและแผนกประกันสังคม ซึ่งเป็นแผนกตรวจโรคเบื้องต้น ควร

จะมีอาการเจ็บป่วยเพียงเล็กน้อยและอาจไม่จำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะ การวิจัยนี้จึงต้องการศึกษาการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคดังกล่าวที่มารับบริการที่ 2 แผนกนี้ เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการดำเนินนโยบายการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียง ณ แผนกตรวจโรคทั่วไปและแผนกประกันสังคม ในด้านอัตราการใช้ยาปฏิชีวนะ ชนิดของยาปฏิชีวนะที่ใช้ ชนิดของโรคที่ผู้ป่วยเป็นเมื่อมารับการรักษา ติดตามอาการของผู้ป่วยหลังการรักษา และเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาและความพึงพอใจระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลของโรงพยาบาลและกลุ่มที่ได้รับการรักษาไม่เป็นไปตามแนวทางดังกล่าว

วิธีวิจัย

โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาและรับรองจากคณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมวิจัย โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี เลขที่ 29/2558 วันที่ 3 สิงหาคม พ.ศ. 2558

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบภาคตัดขวาง (cross-sectional study) ศึกษาในผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่มารับการรักษาที่แผนกตรวจโรคทั่วไปและแผนกประกันสังคม ในเวลาราชการ และแพทย์วินิจฉัยว่าเป็นโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบน ในช่วงเดือนตุลาคม 2558 ถึงเดือนมกราคม 2559 ทั้งนี้ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมวิจัยและให้เบอร์โทรศัพท์ที่สามารถติดตามได้ ใช้เครื่องมือในการวิจัยคือแบบสัมภาษณ์ผู้ป่วยโครงการศึกษาการใช้ยาปฏิชีวนะ ในส่วน of ข้อคำถามตอน “การปฏิบัติตนและผลลัพธ์ของ

การรักษา” และ “ความพึงพอใจและความเห็นต่อการรักษา” ซึ่งนำมาจากคู่มือการดำเนินโครงการ ASU ของกองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

ในการศึกษานี้จะมีการพบผู้ป่วย 1 ครั้งและโทรศัพท์ติดตามผล 1 ครั้ง ในการพบผู้ป่วยครั้งแรก เภสัชกรสัมภาษณ์ผู้ป่วย ชี้แจงโครงการ ผู้ป่วยลงชื่อในใบยินยอม ขอเบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อได้ของผู้ป่วยเพื่อติดตามผล ให้เอกสารแนะนำโครงการ เภสัชกรบันทึกข้อมูลเบื้องต้นในแบบสัมภาษณ์ผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปและรายละเอียดการเจ็บป่วยในครั้งนี้ จากนั้นมีการโทรศัพท์ติดตามผลใน 7 วันต่อมา โดยเภสัชกรสอบถามผู้ป่วยและบันทึกข้อมูลในแบบสัมภาษณ์ผู้ป่วย ได้แก่ การปฏิบัติตามและผลลัพธ์ของการรักษา และความพึงพอใจและความเห็นต่อการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละและค่าเฉลี่ย ในส่วนการเปรียบเทียบผลการรักษาและความพึงพอใจในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลของโรงพยาบาลและกลุ่มที่ได้รับการรักษาไม่ปฏิบัติตามแนวทางดังกล่าว ใช้สถิติ chi-square test กำหนดระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติ $P < 0.05$

ในการศึกษานี้แบ่งกลุ่มของยาปฏิชีวนะเป็น 3 กลุ่มดังนี้ กลุ่มแรก คือ ยาหลักที่ระบุในแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลของโรงพยาบาล ได้แก่ amoxicillin และ penicillin กลุ่มที่ 2 คือยาที่ใช้ทดแทนกรณีแพ้ยาในกลุ่มที่ 1 ตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลของโรงพยาบาล ได้แก่ erythromycin และ roxithromycin และกลุ่มที่ 3 คือยาอื่น ๆ นอกเหนือจากแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล เป็นยาที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกว้าง หรือเหมาะสมในการใช้ในกรณีอื่นๆ ได้แก่ ciprofloxacin, doxycycline, cefactor, amoxi-cillin/clavulanate และยาอื่นๆ

ในส่วนการประเมินว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลของโรงพยาบาลหรือไม่ แบ่งได้ดังนี้

กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยได้รับการรักษาตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล ในโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียง โดยคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี (แผนภูมิที่ 1) ซึ่งจะมีทั้งผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะและไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ

กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยได้รับการรักษาไม่ปฏิบัติตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล หมายถึง (1) ผู้ป่วยไม่ควรได้รับยาปฏิชีวนะ แต่ได้รับยาปฏิชีวนะ (2) ผู้ป่วยควรได้รับยาปฏิชีวนะตามแนวทาง แต่ได้รับยาในกลุ่มอื่นที่ไม่ได้อยู่ในแนวทาง และ (3) ผู้ป่วยควรได้รับยาปฏิชีวนะตามแนวทาง แต่ไม่ได้รับยา

กรณีอื่นๆ ที่ไม่สามารถจัดเข้าในกลุ่มที่ 1 และ 2 ได้ เนื่องจากอยู่นอกเหนือจากแนวทาง ได้แก่

กลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยเคยได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนและอาการไม่ดีขึ้น ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างขึ้น ซึ่งอยู่นอกเหนือจากแนวทางหรืออาจมีปัญหาเชื้อดื้อยา

กลุ่มที่ 4 ผู้ป่วยมีโรคประจำตัว เช่น ภูมิแพ้ หรือรับประทานยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งอาจจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ หรือป้องกันไม่ให้อาการเจ็บป่วยรุนแรงมากขึ้น

กลุ่มที่ 5 ผู้ป่วยมารับการรักษาต่อเนื่อง หมายถึง ผู้ป่วยเคยได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนและอาการดีขึ้น แต่ยังไม่หายสนิท

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่สามารถติดตามได้มีจำนวน 381 ราย มีข้อมูลทั่วไปตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	135	35.4
หญิง	246	64.6
อายุ (ค่าเฉลี่ย 42.2 ± 16.05 ปี, ค่ามากที่สุด 83 ปี, ค่าต่ำสุด 18 ปี)		
18-30 ปี	108	28.3
31-45 ปี	118	31.0
46-60 ปี	97	25.5
มากกว่า 60 ปี	58	15.2
สิทธิการรักษา		
ประกันสังคม	195	51.2
ชำระเงิน	97	25.5
เบิกจ่ายตรง	68	17.8
บัตรทอง	21	5.5
ประวัติแพ้ยา (N=379)		
ไม่มี	340	89.7
แพ้ยากลุ่ม penicillin, amoxicillin	12	3.2
แพ้ยารื่นๆ	27	7.1
โรคประจำตัว		
ไม่มี	257	67.5
มีและเกี่ยวข้องกับโรคหวัด	33	8.7
มีแต่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคหวัด	91	23.9
ประวัติการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ (N=378)		
ไม่เคยฉีด หรือเคยฉีดนานกว่า 1 ปี	337	89.2
เคยฉีดภายใน 1 ปี	41	10.8
แผนกที่เข้ารับการรักษา		
ตรวจโรคทั่วไป	192	50.4
ประกันสังคม	189	49.6
โรคที่ได้รับการวินิจฉัย		
Acute respiratory tract infection	199	52.2
Pharyngitis	61	16.0
Bronchitis	36	9.4
Allergic rhinitis	31	8.1
Common cold	29	7.6
Tonsillitis	15	3.9
Acute laryngotracheitis	5	1.3
Sinusitis	3	0.8
Acute tracheitis	2	0.5
Otitis media	0	0.0

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป (ต่อ)

	จำนวน	ร้อยละ
ระยะเวลาที่ป่วย		
1-3 วัน	233	61.1
4-7 วัน	105	27.6
8-14 วัน	24	6.3
มากกว่า 14 วัน	19	5.0
การรักษาก่อนที่จะมาพบแพทย์		
ไม่ได้ไปรับการรักษาหรือซื้อยาจากที่อื่น	201	52.8
รับการรักษาหรือซื้อยาหรือรับประทานยาเอง แต่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ	103	27.0
รับการรักษาหรือซื้อยาหรือรับประทานยาเอง และได้รับยาปฏิชีวนะ	77	20.2

ในด้านอัตราการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะ พบว่ามีอัตราการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะ ร้อยละ 75.9 (289 ราย จาก 381 ราย) เมื่อพิจารณาตามแผนก พบว่ามีอัตราการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะในแผนกตรวจโรคทั่วไป ร้อยละ 73.4 (141 ราย จาก 192 ราย) และแผนกประกันสังคม ร้อยละ 78.3 (148 ราย จาก 189 ราย) และเมื่อพิจารณาข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะ พบว่าแพทย์ใช้ยากลุ่มต่างๆ ดังรายละเอียด

ในตารางที่ 2

จากการโทรศัพท์ติดตามผลหลังการรักษา 7 วันของผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่แผนกตรวจโรคทั่วไปและแผนกประกันสังคม และแพทย์วินิจฉัยว่าเป็นโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน จำนวน 381 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่หายดีเป็นปกติ จำนวน 190 ราย (ร้อยละ 49.9) รองลงมามีอาการดีขึ้น จำนวน 168 ราย (ร้อยละ

ตารางที่ 2 ชนิดของยาปฏิชีวนะที่แพทย์ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน ที่มารับการรักษาที่แผนกตรวจโรคทั่วไปและแผนกประกันสังคม

กลุ่มยาปฏิชีวนะ	จำนวน	ร้อยละ
	(แผนกตรวจโรคทั่วไป : แผนกประกันสังคม)	(แผนกตรวจโรคทั่วไป : แผนกประกันสังคม)
กลุ่มแรก (ยาหลักที่ระบุในแนวทางการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลของโรงพยาบาล ได้แก่ amoxicillin และ penicillin)	127 (43 : 84)	43.9 (30.5 : 56.7)
กลุ่มที่ 2 (ยาที่ใช้ทดแทนกรณีแพ้ยากลุ่มที่ 1 ตามแนวทางการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลของโรงพยาบาล ได้แก่ erythromycin และ roxithromycin)	67 (21 : 46)	23.2 (14.9 : 31.1)
กลุ่มที่ 3 (ยาอื่น ๆ นอกเหนือจากแนวทางการใช้จ่ายยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล เป็นยาที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกว้าง หรือเหมาะสมในการใช้ในกรณีอื่นๆ ได้แก่ ciprofloxacin, doxycycline, cefaclor, amoxicillin/clavulanate และยาอื่นๆ)	94 (77 : 17)	32.5 (54.6 : 11.5)
กลุ่มอื่นๆ (co-trimoxazole)	1 (0 : 1)	0.4 (0 : 0.7)
รวม	289 (141 : 148)	100.0 (100.0 : 100.0)

44.1) และผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้ไปรับการรักษาหรือซื้อยาจากที่อื่นๆ จำนวน 347 ราย (ร้อยละ 91.1) ดังรายละเอียดในตารางที่ 3

ในด้านข้อมูลความพึงพอใจของผู้ป่วยและความเห็นต่อการรักษา พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เห็นว่าแพทย์รักษาได้ถูกต้อง (333 ราย คิดเป็นร้อยละ 87.4) โดยรวมแล้วผู้ป่วยมีความพอใจกับผลการรักษา (340 ราย คิดเป็นร้อยละ 89.2) และถ้าครั้งหน้าถ้าผู้ป่วยไม่สบายแบบนี้ ก็อยากมารักษาที่นี่อีก (355 ราย คิดเป็นร้อยละ 93.2) ดังรายละเอียดในตารางที่ 4

จากการประเมินว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาตามแนวทางของโรงพยาบาล ในเรื่องการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลในโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียง หรือไม่นั้น พบว่า

มีผู้ป่วย 158 ราย (ร้อยละ 41.5) ที่ได้รับการรักษาตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล และ 146 ราย (ร้อยละ 38.3) ที่ได้รับการรักษาไม่เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล ดังรายละเอียดในตารางที่ 5

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล (กลุ่มที่ 1) และกลุ่มที่ได้รับการรักษาไม่เป็นไปตามแนวทางการดังกล่าว (กลุ่มที่ 2) พบว่าทั้งสองกลุ่มมีผลหลังการรักษา 7 วัน ไม่แตกต่างกัน และมีการแสวงหาคำปรึกษาเพิ่มเติมไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 6 และ 7) และเมื่อเปรียบเทียบความพึงพอใจของผู้ป่วยสองกลุ่มดังกล่าว พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความพึงพอใจในด้านต่างๆ ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 8)

ตารางที่ 3 ผลหลังการรักษา 7 วันและการแสวงหาคำปรึกษาเพิ่มเติมของผู้ป่วย

	จำนวน	ร้อยละ
ผลหลังการรักษา 7 วัน		
หายเป็นปกติ	190	49.9
อาการดีขึ้น	168	44.1
อาการคงเดิม	18	4.7
อาการแย่ลง	5	1.3
การแสวงหาคำปรึกษาเพิ่มเติม		
ไม่ได้รับการรักษาเพิ่มเติม	347	91.1
รับการรักษาตามนัด	8	2.1
รับการรักษาจากสถานที่อื่น	19	5.0
รับการรักษา ณ แห่งเดิมโดยไม่ได้นัดหมาย	7	1.8

ตารางที่ 4 ความพึงพอใจและความเห็นต่อการรักษาของผู้ป่วย

ความพึงพอใจและความคิดเห็น	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		
	เห็นด้วย/พอใจ	ไม่แน่ใจ/เฉยๆ	ไม่เห็นด้วย/ไม่พอใจ
1. ท่านคิดว่าหมอรักษาได้ถูกต้อง	333 (87.4)	46 (12.1)	2 (0.5)
2. โดยรวมแล้ว ท่านพอใจกับผลการรักษา	340 (89.2)	35 (9.2)	6 (1.6)
3. ถ้าครั้งหน้าท่านไม่สบายแบบนี้อีก ท่านอยากมารักษาที่นี่อีก	355 (93.2)	22 (5.8)	4 (1.0)

ตารางที่ 5 การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามการได้รับการรักษาตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลของโรงพยาบาล

การประเมิน	จำนวน	ร้อยละ
กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยได้รับการรักษาตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล	158	41.5
กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยได้รับการรักษาไม่เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล	146	38.3
กลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยเคยได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนและอาการไม่ดีขึ้น	48	12.6
กลุ่มที่ 4 ผู้ป่วยมีโรคประจำตัว เช่น ภูมิแพ้ หรือรับประทานยากดภูมิคุ้มกัน	5	1.3
กลุ่มที่ 5 ผู้ป่วยมารับการรักษาต่อเนื่อง (ผู้ป่วยเคยได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อนและอาการดีขึ้น แต่ยังไม่หายสนิท)	24	6.3
รวม	381	100.0

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบผลหลังการรักษา 7 วันของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามหรือไม่เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลของโรงพยาบาล

	ผลหลังการรักษา 7 วัน		
	หายเป็นปกติ/อาการดีขึ้น จำนวน (ร้อยละ)	อาการคงเดิม/แย่ลง จำนวน (ร้อยละ)	
กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยได้รับการรักษาตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล	149 (94.3)	9 (5.7)	$\chi^2 = 1.6203$ Pearson
กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยได้รับการรักษาไม่เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล	142 (97.2)	4 (2.8)	Chi-square P=0.2030

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบการแสวงหาการรักษาเพิ่มเติมของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามหรือไม่เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลของโรงพยาบาล

	การแสวงหาการรักษาเพิ่มเติม		
	ไม่ได้ไปรับการรักษาที่อื่น/ กลับไปพบแพทย์ตามนัด จำนวน (ร้อยละ)	ไปรับการรักษาที่อื่น/ กลับไปพบแพทย์โดยไม่ได้นัด จำนวน (ร้อยละ)	
กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยได้รับการรักษาตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล	148 (93.7)	10 (6.4)	$\chi^2 = 0.7497$ Pearson
กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยได้รับการรักษาไม่เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล	140 (95.9)	6 (4.1)	Chi-square P=0.3865

ตารางที่ 8 เปรียบเทียบความพึงพอใจของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามหรือไม่เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลของโรงพยาบาล

	ความพึงพอใจ		
	เห็นด้วย/พอใจ จำนวน (ร้อยละ)	ไม่เห็นด้วย/เฉยๆ และ ไม่เห็นด้วย/ไม่พอใจ จำนวน (ร้อยละ)	
1. ท่านคิดว่าหมอรักษาได้ถูกต้อง			
กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยได้รับการรักษาตามแนวทาง การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล	145 (91.8)	13 (8.3)	$\chi^2 = 0.9955$ Pearson
กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยได้รับการรักษาไม่เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล	129 (88.4)	17 (11.6)	Chi-square P=0.3184
2. โดยรวมแล้วท่านพอใจกับผลการรักษา			
กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยได้รับการรักษาตามแนวทาง การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล	144 (91.1)	14 (8.9)	$\chi^2 = 0.6418$ Pearson
กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยได้รับการรักษาไม่เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล	129 (88.4)	17 (11.7)	Chi-square P=0.423
3. ถ้าครั้งหน้าท่านไม่สบายแบบนี้อีก ท่านอยากมารักษาที่นี้อีก			
กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยได้รับการรักษาตามแนวทาง การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล	149 (94.3)	9 (5.7)	$\chi^2 = 0.00675$ Pearson
กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยได้รับการรักษาไม่เป็นไปตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล	138 (94.5)	8 (5.5)	Chi-square P=0.9345

อภิปรายผล

ผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่ 2 แผนกนี้ ส่วนมากมีอาการป่วยมา 1-3 วัน (ร้อยละ 61.1) และก่อนหน้าที่จะมาพบแพทย์ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้ไปรับการรักษาหรือซื้อยาจากที่อื่นๆ (ร้อยละ 52.8) แต่มีผู้ป่วยจำนวนถึงเกือบครึ่งหนึ่งที่ได้รับการรักษาจากที่อื่นๆ หรือรับประทานยาเองที่บ้านมาก่อน (ร้อยละ 47.2) โดยมีทั้งที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะและได้รับยาปฏิชีวนะ (ร้อยละ 27.0 และร้อยละ 20.2 ตามลำดับ) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยบางส่วนอาจมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรคที่เป็นต่อเนื่องและอาจมีอาการที่รุนแรงขึ้น จึงทำให้แพทย์ต้องให้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างและครอบคลุม และอยู่นอกเหนือจากแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลของโรงพยาบาล

ในด้านอัตราการใช้ยาปฏิชีวนะ ในการวิจัยนี้พบว่าข้อมูลรวมของทั้งสองแผนกมีการใช้ยาปฏิชีวนะร้อยละ 75.9 โดยเมื่อพิจารณาตามแผนก พบว่าแผนกตรวจโรคทั่วไปมีการใช้ยาปฏิชีวนะร้อยละ 73.4 และแผนกประกันสังคมร้อยละ 78.3 เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลใบสั่งยาของผู้ป่วยโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียง ในเดือนกรกฎาคม 2557-มิถุนายน 2558 พบว่าอัตราการใช้ยาปฏิชีวนะของแผนกตรวจโรคทั่วไปไม่แตกต่างจากเดิม (เดิมร้อยละ 73.48) แต่พบว่าอัตราการใช้ยาปฏิชีวนะของแผนกประกันสังคมเพิ่มสูงขึ้นกว่าเดิม (เดิมร้อยละ 53.22) ซึ่งอาจเป็นเพราะมีการเปลี่ยนแพทย์ที่ทำการรักษา โดยมีแพทย์ที่ลาออกไปและแพทย์ที่เข้ามาใหม่ ซึ่งอาจมีแนวทางในการรักษาที่ต่างกันอย่าง

ในส่วนของชนิดของยาปฏิชีวนะที่ใช้ พบว่าแพทย์ใช้ยาในกลุ่มแรกซึ่งเป็นยาหลักที่ระบุในแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลของโรงพยาบาล ได้แก่ amoxicillin และ penicillin มากที่สุด (ร้อยละ 43.9) รองลงมา คือ ยาในกลุ่มที่ 3 ซึ่งเป็นยาอื่นๆ นอกเหนือจากแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล เป็นยาที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกว้าง หรือเหมาะสมในการใช้ในกรณีอื่นๆ ได้แก่ ciprofloxacin, doxycycline, cefaclor, amoxicillin/clavulanate และยาอื่นๆ (ร้อยละ 32.5) ตามด้วยยาในกลุ่มที่ 2 ซึ่งเป็นยาที่ใช้ทดแทนกรณีแพ้ยาในกลุ่มแรกตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลของโรงพยาบาล ได้แก่ erythromycin และ roxithromycin (ร้อยละ 23.2) ทั้งนี้ตามแนวทางกำหนดให้ใช้ยา erythromycin และ roxithromycin เฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยแพ้ยาในกลุ่มแรกคือ penicillin และ amoxicillin เท่านั้น ซึ่งในการศึกษาพบว่ามีเพียงร้อยละ 4.5 ของผู้ป่วยที่ได้ erythromycin และ roxithromycin มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มแรกคือ penicillin และ amoxicillin (3 รายจาก 67 ราย) และจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ายาในกลุ่ม ciprofloxacin, amoxicillin clavulanate และยาอื่นๆ ควรเป็นยาที่สงวนไว้ใช้ในกรณีที่เชื้อดื้อยา หรืออาจมีความเหมาะสมในการรักษาโรคอื่นๆ มากกว่า⁴⁻¹¹

เมื่อเปรียบเทียบผลหลังการรักษา 7 วันและการแสวงหาคำปรึกษาเพิ่มเติม ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลของโรงพยาบาล และกลุ่มที่ได้รับการรักษาไม่เป็นไปตามแนวทางดังกล่าว พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีผลหลังการรักษา 7 วันไม่แตกต่างกัน และมีการแสวงหาคำปรึกษาเพิ่มเติมไม่แตกต่างกัน และเมื่อเปรียบเทียบความพึงพอใจของผู้ป่วย 2 กลุ่มดังกล่าว พบว่าผู้ป่วยมีความพึงพอใจไม่แตกต่างกัน ทั้งในด้านความคิดเห็นว่าแพทย์รักษาได้ถูกต้อง ความพึงพอใจต่อผลการรักษา และการกลับมารักษาหากเจ็บป่วยครั้งต่อไป แสดงให้เห็นว่ามี

ความเป็นไปได้ที่จะนำแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลมาใช้ในโรงพยาบาล

ในการวิจัยอื่นๆ ก่อนหน้านี้ มักจะมีการนำนโยบายการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลมาปรับใช้ในหน่วยงานโดยใช้กลวิธีต่างๆ เช่น การอบรมบุคลากรทางการแพทย์ การกำหนดเป็นนโยบายของโรงพยาบาล การร่วมกันกำหนดแนวทางการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะ การจัดทำสื่อเพื่ออธิบายทำความเข้าใจกับผู้ป่วยเกี่ยวกับโรคและการปฏิบัติตนโดยไม่ต้องใช้ยาปฏิชีวนะ และมีการประเมินผลหลังจากการนำนโยบายมาปรับใช้ เช่น คะแนนความรู้และทัศนคติต่อการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะของบุคลากรทางการแพทย์ที่เพิ่มขึ้น ร้อยละของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะที่เพิ่มขึ้น อัตราการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะที่ลดลง มูลค่าการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะที่ลดลง การติดตามผลการรักษาของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ¹²⁻²⁰ แต่ในการวิจัยนี้ยังไม่ได้มีการนำนโยบายการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลมาปรับใช้ เป็นเพียงการศึกษาข้อมูลเบื้องต้นหลังการกำหนดแนวทางเท่านั้น จึงไม่สามารถเปรียบเทียบผลการศึกษากันได้

สรุปผลการวิจัย

อัตราการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียง ณ แผนกตรวจโรคทั่วไปและแผนกประกันสังคม โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี พบว่ายังมีอัตราการใช้ยาปฏิชีวนะที่สูง ในขณะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ก็มีอาการป่วยที่ไม่มาก เช่น มีอาการมา 1-3 วัน และไม่ได้รับการรักษาจากที่อื่นมาก่อน เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาและความพึงพอใจของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลและกลุ่มที่ได้รับการรักษาไม่เป็นไปตามแนวทางดังกล่าว พบว่าไม่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่จะพัฒนาการนำแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลมาปรับใช้ในโรงพยาบาล เพื่อลดอัตราการใช้ยาปฏิชีวนะ

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. แนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล: โรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียง ท้องร่วงเฉียบพลัน แผลเลือดออก. [สืบค้นเมื่อ 6 มิถุนายน 2558]. สืบค้นจาก: <http://newsser.fda.moph.go.th/rumthai/userfiledownload/asu173dl.pdf>
2. โครงการ Antibiotics Smart Use กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. คู่มือการดำเนินโครงการ Antibiotic Smart Use. [สืบค้นเมื่อ 6 มิถุนายน 2558]. สืบค้นจาก: <http://newsser.fda.moph.go.th/rumthai/asu.php>
3. กองทุนจ่ายตามเกณฑ์คุณภาพบริการ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. เกณฑ์คุณภาพบริการและแนวทางการประเมิน เอกสารประกอบการดำเนินการ งบกองทุนฯ ที่จัดสรรตามเกณฑ์คุณภาพบริการ ปีงบประมาณ 2553. (เอกสารอัดสำเนา)
4. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Black D, Freedman DO, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2015. 45th ed. United States: Antimicrobial Therapy; 2015. 238 p.
5. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook 2008-2009. 17th ed. United States: Lexi-Comp; 2009.
6. สุพยาน ลาเต๊ะ. ยา ciprofloxacin hydrochloride tablet. [สืบค้นเมื่อ 17 มีนาคม 2559]. สืบค้นจาก: http://www.pharmacying.com/uploadz/Ciprofloxacin_Hydrochloride%20Tablet_n_DUE%20form1.pdf
7. Biaxin bid[®], Biaxin[®] XL, Biaxin[®] product monograph [Internet]. [cited 2015 April 9]. Available from: <http://www.abbott.ca/docs/BIAXIN-PM-E.pdf>
8. MICROMEDEX[®] [Database on the internet]. Colorado: Thomson Reuters (Healthcare); c 1974-2009. Free drug reference, azithromycin. [cited 2016 Mar 17]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>. Subscription required to view.
9. Pfizer Canada Inc. Zithromax[®] (azithromycin monohydrate) product monograph [Internet]. [cited 2016 Mar 17]. Available from: <http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201411/Zithromax.pdf>
10. MICROMEDEX[®] [Database on the internet]. Colorado: Thomson Reuters (Healthcare); c 1974-2009. Free drug reference, clarithromycin. [cited 2016 Mar 17]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>. Subscription required to view.
11. MICROMEDEX[®] [Database on the internet]. Colorado: Thomson Reuters (Healthcare); c 1974-2009. Free drug reference, cefaclor; [cited 2016 March 17]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>. Subscription required to view.
12. กัญญดา อุนวงศ์ และคณะ. รายงานฉบับสมบูรณ์การประเมินโครงการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล antibiotics smart use ในจังหวัดสระบุรี. [สืบค้นเมื่อ 6 เมษายน 2559]. สืบค้นจาก: http://www.pharmacying.com/uploadz/ASU_in%20PCU.pdf
13. นิธิมา สุ่มประดิษฐ์ และคณะ. รายงานการวิจัยเรื่องโครงการการศึกษาการขยายโครงการ antibiotics smart use. [สืบค้นเมื่อ 21 มีนาคม 2559]. สืบค้นจาก: <http://newsser.fda.moph.go.th/rumthai/userfiledownload/asu121dl.pdf>
14. คณะกรรมการระบบยา เภสัชกรรมและการบำบัด (MMS/PTC). การดำเนินโครงการ antibiotics smart use โรงพยาบาลเชียงใหม่. [สืบค้นเมื่อ 6 เมษายน 2559]. สืบค้นจาก: <http://www.srisangworn.go.th/depart/pharmacy/download.pdf>
15. ปชนน อนุพงศานุกุล. การประเมินประสิทธิภาพของการใช้แนวทางการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนที่ส่งผลต่อการสั่งใช้ยาปฏิชีวนะ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2554;21:203-12.
16. การใช้ยาด้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล โรงพยาบาลทรายมูล จังหวัดยโสธร. [สืบค้นเมื่อ 6 เมษายน 2559]. สืบค้นจาก: http://www.โรงพยาบาลทรายมูล.com/v1/KM/Paper/Paper_02.pdf
17. วิชญ ธรรมลิขิตกุล, ปรีชา ศิริทองถาวร, อธิรัฐ บุญญาศิริ และคณะ. การส่งเสริมการใช้ยาด้านจุลชีพอย่างสมเหตุผลที่โรงพยาบาลศิริราชตามแนวคิด antibiotics smart use (ASU). [สืบค้นเมื่อ 6 เมษายน 2559]. สืบค้นจาก: <http://www1.si.mahidol.ac.th/km/sites/default/files/u5680/star2555-092.pdf>
18. วนิตา บัวแย้ม และ นันทยากร เต็มคลัง. การพัฒนาเครือข่ายงานส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผลในจังหวัดนครศรีธรรมราช. วารสารเภสัชกรรมคลินิก. 2556;20:53-62.
19. สันติส กิจปรีชา. สรุปผลงานประจำปีงาน antibiotic smart use การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค ปีงบประมาณ 2556. [สืบค้นเมื่อ 6 เมษายน 2559]. สืบค้นจาก: <http://www.soidao.go.th/upload/10.pdf>
20. ทิพวรรณ วงเวียน. ความรู้เกี่ยวกับการใช้ยาปฏิชีวนะในโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนของผู้ป่วยนอกที่เป็นโรคดังกล่าวในโรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา. วารสารเภสัชกรรมไทย [online]. 2557. [สืบค้นเมื่อ 6 เมษายน 2559]. สืบค้นจาก: <http://tjpp.pharmacy.psu.ac.th/wp-content/uploads/2014/11/final57-6.pdf>

กรณีที่ไม่ต้องให้ยาปฏิชีวนะ
<p>หวัด-เจ็บคอ (Common Cold) คออักเสบ (Pharyngitis)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ตาแดง น้ำตาไหล ไอ ท้องเสีย (ในเด็ก) - เสียงแหบ น้ำมูกใส น้ำมูกมาก จามบ่อย - มีไข้ต่ำหรือไม่มีไข้ - เจ็บคอไม่มาก มีผื่น มีแผลในช่องปาก - การมีไข้สูงร่วมกับอาการข้างต้น

กรณีที่ต้องให้ยาปฏิชีวนะ		
ต่อมทอนซิลอักเสบหรือคอหอยอักเสบ จากเชื้อ Group A beta hemolytic streptococcus (GABSH)	หูชั้นกลางอักเสบ	ไซนัสอักเสบ
<ul style="list-style-type: none"> - มีไข้สูง เช่น 39°C ร่วมกับอาการเจ็บคอบ่อย - มีจุดขาวที่ต่อมทอนซิล ลิ้นไก่บวมแดง มีฝ้าขาวที่ลิ้น - ไม่มีอาการของโรคหวัด (เช่น น้ำมูก ไอ จาม ที่เด่นชัด) 	<ul style="list-style-type: none"> - การมีไข้ ปวดหู โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลังจากเป็นหวัดที่อาการไม่ดีขึ้นภายใน 72 ชั่วโมง 	<ul style="list-style-type: none"> - กรณีไซนัสอักเสบแบบเฉียบพลัน ที่อาการต่อเนื่องนานเกิน 7 วัน
<p>ให้ penicillin V หรือ amoxicillin 10 วัน</p> <p>ผู้ใหญ่</p> <ul style="list-style-type: none"> - Penicillin V 250 mg 2x4 ac หรือ - Amoxicillin 1.5-2 g/day แบ่งให้ 2-3 ครั้ง <p>เด็ก</p> <ul style="list-style-type: none"> - Penicillin V 25-50 mg/kg/day แบ่งให้ 2-3 ครั้ง หรือ - Amoxicillin 25-50 mg/kg/day แบ่งให้ 2-3 ครั้ง 	<p>ให้ amoxicillin 10-14 วัน</p> <p>ผู้ใหญ่</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amoxicillin 2-4 g/day แบ่งให้ 2-3 ครั้ง <p>เด็ก</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amoxicillin 80-90 mg/kg/day แบ่งให้ 2-3 ครั้ง 	<p>ให้ amoxicillin 10-14 วัน</p> <p>ผู้ใหญ่</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amoxicillin 2-4 g/day แบ่งให้ 2-3 ครั้ง <p>เด็ก</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amoxicillin 80-90 mg/kg/day แบ่งให้ 2-3 ครั้ง

<p>กรณีแพ้ penicillin ให้</p> <p>ผู้ใหญ่ Roxithromycin 150 mg 1x2 ac หรือ Erythromycin 1x4 pc</p> <p>เด็ก Roxithromycin 100 mg (5-8 mg/kg/day) 1x2 ac หรือ Erythromycin 30-50 mg/kg/day แบ่งให้ 2-4 ครั้ง pc หรือ Azithromycin 10 mg/kg/dose วันละครั้ง ac (x 5 วัน)</p>

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล ในโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและอวัยวะใกล้เคียง โดยคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

Chloroquine- and hydroxychloroquine-induced retinopathy: Review and case report

ภัทราภา ขุนศักดิ์โยดม, ภ.บ. (บริบาลเภสัชกรรม)*

บทคัดย่อ

Chloroquine และ hydroxychloroquine เป็นยาที่ใช้อย่างแพร่หลายในโรคมาลาเรียและโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน ในระยะหลังพบอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ในระบบต่างๆ เพิ่มขึ้น รวมทั้งความผิดปกติเกี่ยวกับตา ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่มีความสำคัญทางคลินิก โดยเฉพาะโรคจอประสาทตาผิดปกติ (retinopathy) และโรคจุดภาพชัดเสื่อม (maculopathy) หากมีการดำเนินโรคไปสู่ระยะที่รุนแรง เรียกว่า bull's eye maculopathy ผู้ป่วยจะสูญเสียการมองเห็นอย่างถาวรโดยที่ไม่สามารถฟื้นคืนเป็นปกติได้ ดังนั้นในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา chloroquine หรือ hydroxychloroquine จึงควรได้รับการตรวจคัดกรองทางจักษุเพื่อเฝ้าระวังพิษต่อตาและประเมินปัจจัยเสี่ยงต่างๆ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ใช้นยาเป็นเวลานานกว่า 5 ปี ใช้ขนาดยาที่สูง ไตบกพร่อง ได้ยา tamoxifen ร่วม และมีโรคจุดภาพชัดเสื่อมอยู่เดิม ซึ่งมีความสำคัญต่อการป้องกันหรือบรรเทาความรุนแรงของอาการไม่ให้เข้าสู่ความผิดปกติในการมองเห็นอย่างถาวร

คำสำคัญ: chloroquine, hydroxychloroquine, retinopathy, maculopathy

บทนำ

Chloroquine และ hydroxychloroquine เป็นยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines ซึ่งระยะแรกมีข้อบ่งใช้ในการรักษาและป้องกันโรคมาลาเรีย แต่ในปัจจุบันยากลุ่มนี้มีการใช้มากขึ้นในโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรค lupus erythematosus, Sjogren's syndrome และโรคอื่นๆ¹ ซึ่งเป็นกลุ่มโรคที่ต้องใช้ยารักษาเป็นระยะเวลานาน จึงทำให้พบอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์มากขึ้น โดยเฉพาะความผิดปกติต่อตาซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่โดดเด่นอาการหนึ่งของยากลุ่มนี้ โดยสามารถพบรายงานผลข้างเคียงต่อเนื้อเยื่อส่วนต่างๆ ในดวงตาได้ตั้งแต่ตำแหน่ง cornea, จอประสาทตา (retina), ciliary body, กล้ามเนื้อลูกตา

และเลนส์ตา² สำหรับโรคจอประสาทตาผิดปกติ (retinopathy) และโรคจุดภาพชัดเสื่อม (maculopathy) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความสำคัญทางคลินิกอย่างมาก โดยระยะเริ่มต้นผู้ป่วยอาจมีความผิดปกติต่อการมองเห็น เช่น ตาบอดตอนกลางคืน มีดวงมิดกลางลานเห็นตามัว เป็นต้น ซึ่งมักสามารถฟื้นคืนเป็นปกติได้หากหยุดยาที่สงสัย แต่หากมีการดำเนินโรคที่แยกลงจนถึงขั้นรุนแรง จะมีการทำลายของเยื่อบุที่มีสารรงควัตถุของจอประสาทตา (retinal pigment epithelium; RPE) ส่งผลให้ผู้ป่วยสูญเสียการมองเห็นอย่างถาวร ไม่สามารถฟื้นคืนเป็นปกติได้ เรียกว่า bull's eye maculopathy³⁻⁵

ข้อมูลทางระบาดวิทยาของโรคจอประสาทตาผิดปกติที่พบในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม 4-aminoquinolines

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

โดยรวมสามารถพบอุบัติการณ์ (incidence) ได้ตั้งแต่ร้อยละ 3-71⁶⁻⁸ สำหรับรายงานในยา hydroxychloroquine จากการศึกษาศึกษาของ Melles และคณะ พบความชุกโดยรวม (overall prevalence) ของโรคจอประสาทตาผิดปกติร้อยละ 7.59 และยังมีการศึกษาาระบาดวิทยาในเชื้อชาติต่างๆ เช่น ในผู้ป่วยเชื้อชาติกรีกพบความชุกของโรคจอประสาทตาผิดปกติประมาณร้อยละ 0.5 หลังจากใช้ยาเป็นเวลา 6 ปี¹⁰ ในผู้ป่วยเชื้อชาติอเมริกันพบความชุกร้อยละ 0.48 ในผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่า 6.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน¹¹ ส่วนการศึกษาในประเทศไทย พบอุบัติการณ์ได้ร้อยละ 3.28¹² นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า bull's eye maculopathy ซึ่งสัมพันธ์กับยา hydroxychloroquine พบรายงานในคนเชื้อชาติเอเชียมากถึงร้อยละ 50 ในขณะที่เชื้อชาติคอเคเซียนพบเพียงร้อยละ 2¹³

Chloroquine เป็นยาที่มีโครงสร้างทางโมเลกุลคล้ายคลึงกับ hydroxychloroquine มาก จึงมีกลไกการออกฤทธิ์ที่เหมือนกันและเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อตาที่คล้ายกับ hydroxychloroquine อย่างไรก็ตามในทางคลินิกมีการใช้ยา chloroquine ค่อนข้างน้อย เนื่องจาก chloroquine พบความชุกของโรคจอประสาทตาผิดปกติสูงกว่า hydroxychloroquine ค่อนข้างมาก โดย Finbloom และคณะ พบผู้ป่วยที่ได้รับยา chloroquine เกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติร้อยละ 19 ในขณะที่ผู้ที่ได้รับ hydroxychloroquine กลับไม่พบผู้ป่วยรายใดที่เกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ¹⁴ และยังมีรายงานของโรคจอประสาทตาผิดปกติสำหรับยา chloroquine ในการศึกษาอื่นๆ ซึ่งพบความชุกได้ตั้งแต่อ้อยละ 7.3-26.6¹⁵⁻¹⁸ สำหรับประเทศไทยพบรายงานอุบัติการณ์ร้อยละ 8.09¹² ส่วนรายงานการเกิด bull's eye maculopathy ในผู้ป่วยที่ได้รับยา chloroquine ทำการศึกษาโดย Neubauer และคณะ พบอุบัติการณ์ร้อยละ 3.9 (พบในผู้ป่วย 3 รายจากผู้ป่วยที่ได้รับยา chloro-

quine ทั้งสิ้น 77 ราย)¹⁹

การศึกษาหลายฉบับได้ชี้ให้เห็นว่ามีปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างที่มีสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อจอประสาทตาในยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines เช่น ขนาดยา ระยะเวลาที่ได้รับยา ภาวะไตบกพร่อง และยาที่ใช้ร่วม เป็นต้น⁴ ดังนั้นการตรวจคัดกรองอย่างเหมาะสมจึงมีความสำคัญอย่างมาก เพราะการตรวจจับความผิดปกติให้ได้อย่างรวดเร็วในขณะที่ผู้ป่วยยังมีการไม่รุนแรง จะสามารถป้องกันหรือลดความเสี่ยงต่อการเกิด bull's eye maculopathy ได้ บทความนี้จะนำเสนอการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับอัตราการเกิดโรค ปัจจัยเสี่ยง และคำแนะนำในการตรวจคัดกรอง พร้อมกรณีศึกษาในผู้ป่วยที่เกิด bull's eye maculopathy จากยา chloroquine และยา hydroxychloroquine

นิยามศัพท์²⁰

จอประสาทตา (retina) : ชั้นของเนื้อเยื่อด้านในที่สุดสุดของตาอันประกอบด้วยเซลล์ที่มีความไวต่อแสง

จุดภาพชัด (macula) : เนื้อเยื่อส่วนหนึ่งของจอประสาทตาที่มีลักษณะเป็นจุดสีเหลืองอยู่ส่วนหลังของลูกตา พบตำแหน่งอยู่ใกล้กับจุดกึ่งกลางของจอประสาทตา ซึ่งล้อมรอบด้วยเนื้อเยื่อ cone จำนวนมาก

โรคจอประสาทตาผิดปกติ (retinopathy) : ความผิดปกติใดๆ ก็ตามที่เกิดขึ้นที่จอประสาทตาซึ่งทำให้การมองเห็นบกพร่องไป

โรคจุดภาพชัดเสื่อม (maculopathy) : ความผิดปกติใดๆ ก็ตามที่เกิดพยาธิสภาพขึ้นในบริเวณจุดภาพชัด

ในบทความนี้จะมีการกล่าวถึง โรคจอประสาทตาผิดปกติ และโรคจุดภาพชัดเสื่อม เพื่อป้องกันความสับสนของ 2 คำนี้ จึงขออธิบายดังนี้

โรคจอประสาทตาผิดปกติ หมายถึง ความผิดปกติที่ชั้นเนื้อเยื่อจอประสาทตา ซึ่งเนื้อเยื่อชั้นนี้จะประกอบด้วยส่วนต่างๆ เช่น จุดภาพชัด, fovea และ optic disc

เป็นต้น ดังนั้น เมื่อก้าวถึงโรคจุดภาพชัดเสื่อม จึงหมายถึง เป็นการเน้นว่าเกิดความผิดปกติที่จุดภาพชัดซึ่งถือเป็นเนื้อเยื่อส่วนหนึ่งของจอประสาทตานั่นเอง

ระดับสายตา (visual acuity) : ระดับความชัดเจนของการมองเห็นที่คนหนึ่งจะสามารถแยกแยะรายละเอียดในการมองเห็นได้ โดยความชัดเจนของระยะการมองเห็นมักแสดงในรูปแบบของ Snellen score ซึ่งวัดจาก Snellen chart ที่มีลักษณะเป็นบรรทัดของตัวอักษรที่ใหญ่อยู่ด้านบนสุดและเล็กลงมาเป็นลำดับในบรรทัดต่อมาจนถึงตัวเล็กที่สุด คนทั่วไปที่มีระดับสายตาปกติจะสามารถอ่านตัวอักษรที่ระยะความไกล 36, 24, 18, 12, 9, 6 และ 5 เมตรตามลำดับ สำหรับการแปลผล ในสายตาปกติจะสามารถอ่านเห็นได้ชัดเจนที่ระยะ 6 เมตร แปลเป็น visual acuity 6/6 ในขณะที่ผู้ที่มีระดับสายตาผิดปกติ เช่น visual acuity 6/12 จะหมายถึง ผู้ถูกวัดระดับสายตาสามารถมองวัตถุได้ชัดเจนในระยะ 6 เมตร แต่คนปกติสามารถมองเห็นได้ชัดเจนในระยะ 12 เมตร เป็นต้น

ลานสายตา (visual fields) : ขอบเขตของการมองเห็นภาพด้านข้างเมื่อมองตรงออกไปโดยไม่ขยับลูก

ตา

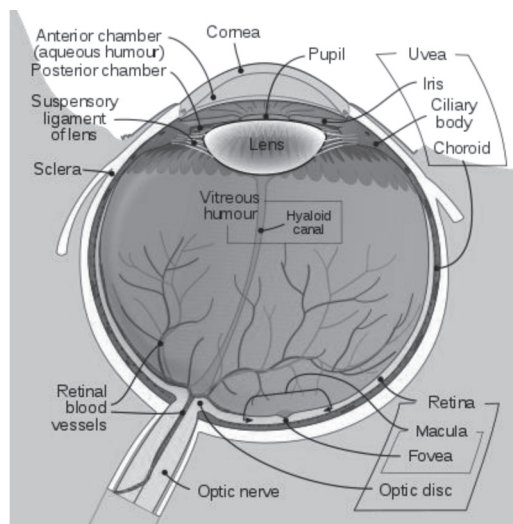
Amsler grid test : มีลักษณะเป็นตารางสี่เหลี่ยมสีดำหลายช่องบนพื้นสีขาว ใช้ตรวจหาความผิดปกติของจอประสาทตา เช่น ในผู้ป่วยที่มีโรคเกี่ยวกับจุดภาพชัดในระยะเริ่มแรกเมื่อมองตารางสี่เหลี่ยมจะเห็นภาพบิดเบี้ยวไป

Fovea : ส่วนตรงกลางจุดภาพชัด เป็นจุดเล็กที่เป็นลักษณะหลุมยุบตื้นๆ ที่จอประสาทตาในตำแหน่งส่วนหลังของลูกตา (แสดงดังรูปที่ 1 ภายวิภาคของลูกตา)

ระบาดวิทยาของโรคจอประสาทตาผิดปกติจากยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines

Chloroquine และ hydroxychloroquine เป็นยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines ซึ่งมีรายงานระบาดวิทยาของโรคจอประสาทตาผิดปกติจากหลายการศึกษา ดังต่อไปนี้

รายงานโรคจอประสาทตาผิดปกติโดยรวมในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 3-71⁶⁻⁸ อย่างไรก็ตาม ร้อยละ 40-86 ของผู้ป่วยโรคจอประสาทตาผิดปกติมักจะไม่แสดงอาการ



รูปที่ 1 ภายวิภาคของลูกตา²¹

โดยขึ้นอยู่กับระยะเวลาของโรค²²⁻²³

รายงานโรคจอประสาทตามืดปกติในยา chloroquine พบการศึกษาอุบัติการณ์ของโรคจอประสาทตามืดปกติในประเทศไทย ทำการศึกษาโดย Tangtavorn และคณะ รายงานอุบัติการณ์ร้อยละ 8.09 โดยผู้ป่วยที่ถูกคัดเข้าสู่การศึกษามีอายุระหว่าง 27-65 ปี ระยะเวลาที่ได้รับยาจนกระทั่งเกิดอาการมืดปกติระหว่าง 139-2,033 วัน มีขนาดยาสะสม 14.3-325.1 กรัม และขนาดยา 0.8-18.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน¹² สำหรับรายงานความชุกพบร้อยละ 7.3-26.6¹⁵⁻¹⁸

รายงานโรคจอประสาทตามืดปกติจากยา hydroxychloroquine จากการศึกษาโดย Tangtavorn และคณะ พบอุบัติการณ์ของโรคจอประสาทตามืดปกติจากยา hydroxychloroquine ร้อยละ 3.28 โดยผู้ป่วยที่ถูกคัดเข้าสู่การศึกษามีอายุระหว่าง 36-39 ปี ระยะเวลาที่ได้รับยาจนกระทั่งเกิดอาการมืดปกติระหว่าง 660-828 วัน มีขนาดยาสะสม 80-130 กรัม และขนาดยา 1.9-4.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน¹² นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Melles และคณะ พบความชุกโดยรวมร้อยละ 7.5 ซึ่งเป็นข้อมูลที่ได้จากการศึกษาขนาดใหญ่โดยรวบรวมผู้ป่วยที่เข้ายา hydroxychloroquine อย่างน้อย 5 ปี จำนวน 2,361 ราย และได้รับการประเมิน 10-2 visual fields หรือ spectral-domain optical coherence tomography⁹

อาการ อาการแสดง และการดำเนินโรคจอประสาทตามืดปกติ

อาการและอาการแสดงในระยะเริ่มต้น ในระยะแรกอาจไม่แสดงอาการ ระดับสายตาจะยังคงเป็นปกติไปจนกว่าโรคจะดำเนินถึงขั้นรุนแรงแล้ว แต่เมื่อตรวจลานสายตา optical coherence tomography (OCT) และ multifocal electroretinogram (mfERG) จะพบความผิดปกติได้ และสามารถพบอาการต่าง ๆ เช่น

อ่านหนังสือไม่ชัด (trouble reading) รบกวนการมองเห็น (visual disturbances) มีการล้าของตา (eyes tiredness) ตามืดตอนกลางคืน (nyctalopia) มีดวงมิดกลางลานเห็นเมื่อมองจอโทรทัศน์ (scotomata on a TV screen)³ ตามัว (dimness) เห็นแสงสีเหลืองวูบวาบ (flashing lights of yellow) เห็นรัศมีสีเขียวหรือแดง (green or red haloes) กล้ามเนื้อตาหย่อน (cycloplegia) เสียความสามารถในการมองเห็น (amblyopia) เห็นภาพซ้อน (diplopia) ตามืด (blindness) ตาสู้แสงไม่ได้ (photophobia) ตาค้าง (oculogyric crisis)^{3,5}

อาการและอาการแสดงในระยะที่อาการรุนแรง หากโรคจอประสาทตามืดปกติเข้าสู่ระยะรุนแรงจนเกิดภาวะที่เรียกว่า “bull’s eye maculopathy” ซึ่งมักตรวจพบในผู้ป่วยชาวเอเชีย¹³ เมื่อตรวจลานสายตาจะพบดวงมิดในลานเห็นด้านข้าง เนื่องจากมีการสูญเสียการทำงานของ RPE มากขึ้น มักตรวจพบการฝ่อ (atrophy) ของ RPE รอบจุดภาพชัด ผู้ป่วยจะมีระดับสายตาตกลง สูญเสียการมองเห็นด้านข้างและการมองเห็นตอนกลางคืนจะแย่งลง เมื่อเกิด bull’s eye maculopathy จะไม่สามารถหายกลับคืนเป็นปกติได้ (irreversible)⁴

การดำเนินโรคจอประสาทตามืดปกติแบ่งเป็น 3 ระยะ โดยระยะ premaculopathy และระยะ early maculopathy ผู้ป่วยทั้ง 2 ระยะนี้ยังสามารถฟื้นคืนเป็นปกติได้ ในขณะที่ผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติในระยะ advanced maculopathy จะไม่สามารถฟื้นคืนเป็นปกติได้ ซึ่งลักษณะที่แตกต่างกันในด้านต่างๆ แสดงดังตารางที่ 1

พยาธิสรีรวิทยา

กลไกการเกิดพิษจากยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines ยังไม่ทราบแน่ชัด สันนิษฐานว่าทั้งยา chloroquine และยา hydroxychloroquine มีความสามารถ

ตารางที่ 1 ลักษณะที่พบในโรคจอประสาทตาผิดปกติจากยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines แต่ละระยะ³

ลักษณะ	Premaculopathy	Early maculopathy	Advanced maculopathy
ลานสายตา (visual fields)	ดวงมืดในลานเห็น (scotoma) ในวัตถุที่มีสีแดงเท่านั้น	ดวงมืดในลานเห็นในวัตถุที่มีสีแดงหรือสีขาว	ดวงมืดในลานเห็นอย่างสมบูรณ์ต่อวัตถุที่มีสีขาว
ความถี่ที่พบรายงาน (frequency)	พบได้น้อย	พบบางครั้ง	พบได้บ่อย
ระดับสายตา (visual acuity)	ไม่มีผล	มีผลน้อย	มักมีผลต่อการมองเห็น แต่บางรายก็สามารถมองเห็นเป็นปกติได้เช่นกัน
ความเปลี่ยนแปลงต่อจุดภาพชัด (macula change)	มีรงควัตถุ (pigment) เป็นจุด หรือสูญเสีย foveal reflex ¹ หากเกิดในชั้นรุนแรงที่สุด แต่ส่วนใหญ่มักเป็นปกติ	มีรงควัตถุเป็นจุด หรือสูญเสีย foveal reflex ¹	Bull's eye lesion
ความสามารถในการหายเป็นปกติ (reversibility)	มักหายเป็นปกติได้	หายได้บางครั้ง	ไม่สามารถหายได้
มีการดำเนินโรคที่แยกลงหลังจากหยุดยาแล้ว (progression after cessation of drug)	พบได้น้อย	พบได้ไม่บ่อย	พบได้บ่อย

หมายเหตุ ¹ foveal reflex คือ การเห็นแสงสะท้อนเป็นจุด พบได้จากเครื่องตรวจ ophthalmoscopy

ในการจับเมลาโนอินที่อยู่ใน RPE และทำให้มีความเข้มข้นของยาสูง จึงเกิด oxidative stress ซึ่งมีผลทำให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระจำนวนมาก นำไปสู่การทำลาย RPE²⁴ มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายา chloroquine สามารถทำลายเนื้อเยื่อส่วนในและส่วนนอกของจอประสาทตาได้ แต่ปัจจุบันได้มีการศึกษาในมนุษย์พบว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษจากยา hydroxychloroquine นั้นเกิดการทำลายเนื้อเยื่อส่วนนอกของจอประสาทตามากกว่า²⁵⁻²⁶ ซึ่งในทางคลินิกการทำลายของ photoreceptor และการเสื่อมของเนื้อเยื่อส่วนนอก (outer nuclear layer) จะเป็นผลให้เกิดการทำลายของ RPE ต่อมา²⁷ ยาและเมแทบอลิต์ของยาสามารถสะสมในโครงสร้างที่มีรงควัตถุในลูกตาได้สูงกว่าเนื้อเยื่ออื่นและกำจัดออกได้ช้าจึงสามารถเกิดความผิดปกติต่อจอประสาทตาได้แม้หยุดยามาเป็นเวลานานแล้วก็ตาม²⁸ Rubin และคณะ

ได้ทำการศึกษาในยา chloroquine พบว่าหลังจากหยุดยาไปแล้วเป็นระยะเวลาตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป ยังสามารถตรวจพบปริมาณของยา chloroquine ในพลาสมา เม็ดเลือดแดง และปัสสาวะได้²⁹

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษจากยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines

มีหลายการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษของยาในยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines ซึ่งมีข้อมูลดังต่อไปนี้

ขนาดยา ตามคำแนะนำของ American Academy of Ophthalmology ปี ค.ศ.2016 ระบุว่าความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติสัมพันธ์กับขนาดยา และแนะนำให้ใช้ยา hydroxychloroquine ≥ 5.0 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักจริง และยา chlo-

roquine ≥ 2.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักจริง⁴

ระยะเวลาในการใช้ยา หากให้ยาตามขนาดยาที่แนะนำพบความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้ยามากกว่า 5 ปี⁴

โรคร่วม

- โรคไต : ยากลุ่ม 4-aminoquinolines มีการขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีโรคไตจะมีระดับยาในกระแสเลือดสูง ซึ่งมีข้อมูลว่าผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตที่ estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 50 mL/min/1.73 m² จะเพิ่มความเสี่ยงต่อพิษจากยาในกลุ่มนี้ได้³⁰ ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการปรับขนาดยาและมีการคัดกรองปัญหาทางตาให้บ่อยมากกว่า 1 ครั้งต่อปี⁴

- โรคเกี่ยวกับจอประสาทตาและจุดภาพชัด : ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับจอประสาทตาอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษมากขึ้น แม้ว่าจะไม่มีข้อมูลสนับสนุนที่ชัดเจนต่อข้อสันนิษฐานนี้ แต่คาดว่ายาที่เกิดพิษต่อจอประสาทตาอาจไปทำให้เกิดจอประสาทตาฝ่อและเกิดการเสื่อมสภาพอย่างมีนัยสำคัญ⁴

ยาที่ใช้ร่วม การใช้ยา tamoxifen ร่วมกับ hydroxychloroquine ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคมะเร็งเต้านมในระยะยาวเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติได้สูงถึง 5 เท่า แม้ไม่ทราบกลไกการเกิดความผิดปกติที่ชัดเจน แต่คาดว่าด้วยยา tamoxifen ที่มีพิษต่อจอประสาทตาอยู่แล้วสามารถเสริมฤทธิ์ของ 4-aminoquinolines ให้มากขึ้น^{4,9}

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่ได้มีการศึกษาว่ามีผลต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติ ได้แก่ อายุมาก โรคตับ และปัจจัยด้านกรรมพันธุ์ แต่ไม่พบความสัมพันธ์กันอย่างชัดเจนกับโรคจอประสาทตาผิดปกติ⁴

การตรวจคัดกรองโรคจอประสาทตาผิดปกติ⁴

การตรวจคัดกรองทางตาเป็นการตรวจจับการ

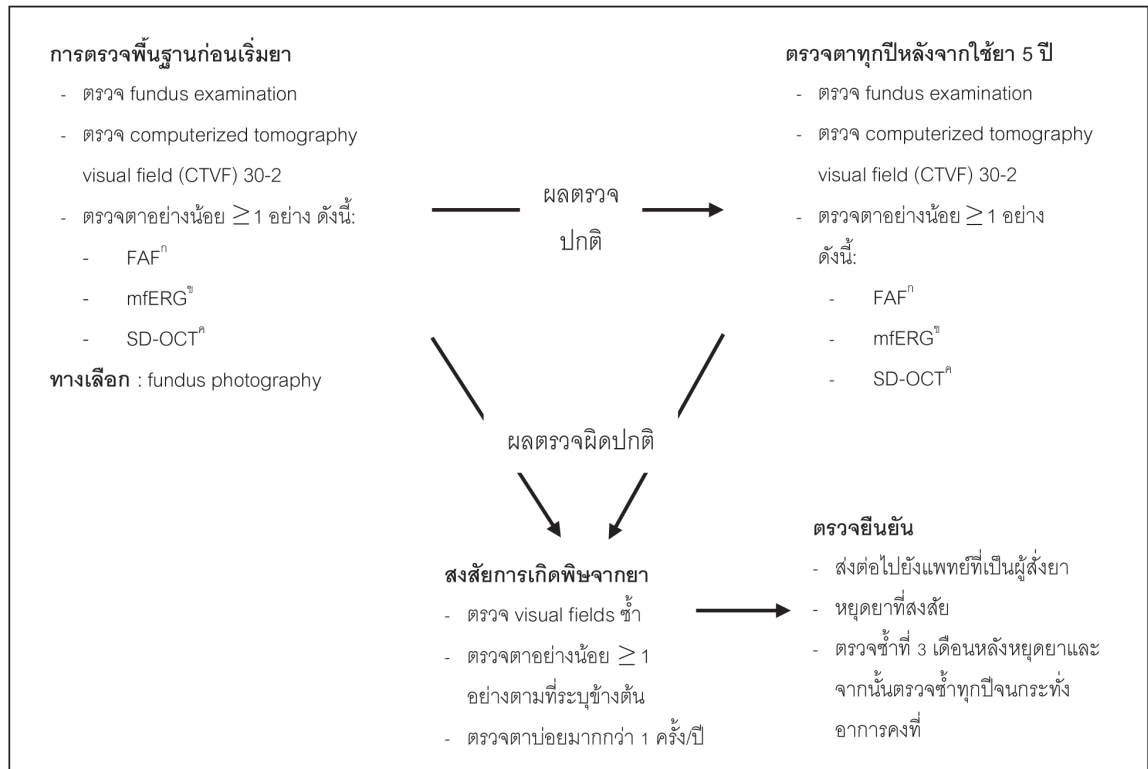
เกิดพิษจากยาก่อนที่จะมีผลต่อการมองเห็นอย่างมีนัยสำคัญ โดยก่อนเริ่มยาควรตรวจ fundus examination (หมายถึง การตรวจจอร์ับภาพซึ่งเป็นส่วนหลังสุดของลูกตาที่เห็นได้ด้วยการใช้กล้องส่อง) พื้นฐานของผู้ป่วยเพื่อประเมินว่ามีประวัติโรคจุดภาพชัดผิดปกติมาก่อนหรือไม่ และควรตรวจคัดกรองทุกปีเมื่อผู้ป่วยได้รับยาตั้งแต่ 5 ปีเป็นต้นไปในผู้ป่วยที่ได้ยาในขนาดปกติและไม่มีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ส่วนผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญควรมีการคัดกรองทางตาบ่อยกว่า 1 ครั้งต่อปี นอกจากนี้สิ่งที่สำคัญในการคัดกรองผู้ป่วย คือ การตรวจสอบขนาดยาตามน้ำหนักทุกครั้งที่มีผู้ป่วยมาพบแพทย์ และสอบถามเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของสภาพร่างกาย เช่น การมีน้ำหนักลดลงอย่างมาก การมีโรคไต หรือการใช้ยา tamoxifen เป็นต้น

การทดสอบเพื่อคัดกรองเริ่มแรกควรมีการตรวจ automated visual fields plus spectral-domain optical coherence tomography ซึ่งสามารถดูตรงกลางของจุดภาพชัดในคนเอเชียได้

ส่วน multifocal electroretinogram สามารถตรวจลานสายตาและ fundus autofluorescence เพื่อประเมินการทำลายของเนื้อเยื่อตาได้ อย่างไรก็ตามเมื่อพบผลตรวจที่ไม่ชัดเจนควรทำการตรวจซ้ำเพื่อป้องกันการหยุดยาโดยไม่จำเป็น แนวทางการเฝ้าระวังโรคจอประสาทตาผิดปกติในยากลุ่ม 4-aminoquinolines แสดงดังรูปที่ 2

การจัดการ⁴

ไม่มีอาหารหรือยาใดที่ได้รับการรับรองว่าใช้รักษาหรือป้องกัน หรือลดความเสี่ยงต่อโรคจอประสาทตาผิดปกติจากยา กลุ่ม 4-aminoquinolines ได้ แนะนำให้หยุดยาเท่านั้น อย่างไรก็ตามหลังหยุดยาก็ไม่สามารถลดการดำเนินโรคของโรคจอประสาทตาผิดปกติได้ในกรณีที่มีผู้ป่วยเข้าสู่ระยะการดำเนินโรคขั้นรุนแรง



หมายเหตุ

ⁿ fundus autofluorescence (FAF) : การถ่ายภาพโดยใช้ความสามารถในการเรืองแสงของสารฟลูออโรฟอร์ที่เกิดขึ้นในร่างกายตามธรรมชาติ (natural fluorophore) ภายใต้การกระตุ้นจากแสงที่มีความยาวคลื่นจำเพาะ, ^o multifocal electroretinogram (mfERG) : การตรวจการทำงานโดยรวมของจอประสาทตาแต่ละส่วนด้วยคลื่นไฟฟ้าโดยใช้แสงไฟกระตุ้น, ⁿ spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) : การถ่ายภาพตัดขวางของจอประสาทตาด้วยเทคนิคที่มีคุณภาพสูงแสดงเป็นภาพสามมิติ

รูปที่ 2 การตรวจคัดกรองโรคจอประสาทตาผิดปกติในยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines

(ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4 และ 31)

การให้คำปรึกษาด้านยา⁴

ผู้ป่วยและแพทย์ผู้สั่งยาควรได้รับทราบข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดพิษจากยา ขนาดยาที่เหมาะสม และความสำคัญในการตรวจคัดกรองเป็นประจำทุกปี

รายงานกรณีศึกษา bull’s eye maculopathy

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 60 ปี อาชีพแม่บ้าน ภูมิลำเนาอยู่ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร เมื่อ 32 ปีก่อน ใน พ.ศ. 2531 ขณะนั้นผู้ป่วยมีอายุ 29 ปี ได้รับการวินิจฉัยด้วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นครั้งแรก เริ่มรับการรักษาด้วย

ยา chloroquine phosphate ขนาด 250 มิลลิกรัม/เม็ด (คิดเป็น chloroquine base 155 มิลลิกรัม) 2.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน methotrexate 7.5 มิลลิกรัม/สัปดาห์ folic acid 5 มิลลิกรัม/วัน prednisolone 2.5 มิลลิกรัม/วัน diclofenac 75 มิลลิกรัม/วัน โดยผลตรวจตาพื้นฐานไม่พบความผิดปกติใดๆ ก่อนที่จะเริ่มยา และไม่เคยมีประวัติอาการตามัวหรือมีความผิดปกติทางด้านมมองเห็นมาก่อน หลังจากใช้ยาเป็นเวลา 8 ปี ใน พ.ศ.2539 ได้มีการหยุดยานี้ไปเนื่องจากได้รับการวินิจฉัยด้วยโรคจุดภาพชัดเสื่อมที่ตาทั้งสองข้าง อาการแสดงที่พบคือตามัว แต่ยังไม่พบอาการผิดปกติทางการ

มองเห็นอื่นๆ โดยขนาดยา chloroquine ที่ผู้ป่วยได้รับ อยู่ระหว่าง 1.8 -2.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

หลังจากหยุดยา chloroquine ในปี พ.ศ.2539 อาการตามัวเท่าเดิมโดยตลอด แต่ไม่ได้มีการติดตาม ผลตรวจทางตาอีก จนกระทั่งในปี พ.ศ. 2544 โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีอาการรุนแรงมากขึ้น จึงได้มีการเริ่มยา chloroquine อีกเป็นครั้งที่ 2 ซึ่งครั้งนี้ได้รับยา 1.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยไม่มีการตรวจตาพื้นฐานก่อน เริ่มยา แต่หลังจากนั้น 3 เดือนจึงมีการตรวจ fundus examination พบว่า RPE ปกติดี แต่พบ mild hyperpigmented fovea ส่วนผลตรวจระดับสายตา ตาข้างขวาเป็น 6/12 ตาข้างซ้าย 6/18 อาการตามัวยังเท่าเดิม แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นโรคจุดภาพชัดเสื่อมอีกครั้ง จึงให้หยุดยา chloroquine ไป

หลังหยุดยา chloroquine ไปแล้วในปี พ.ศ. 2544 อาการตามัวยังคงเดิมโดยตลอด ไม่ได้มีความรุนแรงมากขึ้นจนกระทั่งปี พ.ศ. 2547 (ปีที่ 3 หลังจากหยุดยา) มีอาการปวดข้อมากขึ้น แพทย์เพิ่มยา sulfasalazine 500-1,000 มิลลิกรัม/วัน และยังได้รับยาเดิมเป็น prednisolone, methotrexate, folic acid และ diclofenac อาการตามัวกลับเป็นมากขึ้นที่ข้างขวามากกว่าข้างซ้าย และเห็นแสงคล้ายแฟลชบางครั้ง ผู้ป่วยจึงมาตรวจ fundus examination ซ้ำพบว่า RPE ยังปกติดี พบ mild hyperpigmented fovea เช่นเดิม ผลตรวจระดับสายตาที่ตาข้างขวาแย่งเป็น 6/18 ตาข้างซ้ายเท่าเดิมที่ 6/18 และครั้งนี้ได้รับการตรวจ Amsler grid test พบความผิดปกติที่ตาขวาของผู้ป่วย โดยเห็นเส้นตรงเป็นเส้นหัก ส่วนตาซ้ายปกติดี

ในปี พ.ศ.2552 ผู้ป่วยได้รับยา chloroquine เป็นครั้งที่ 3 เนื่องจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์กำเริบขึ้น จึงได้รับยาขนาด 1.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นเวลา 6 เดือน จากนั้นลดขนาดเป็น 1.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน รับประทาน 3 ครั้ง/สัปดาห์ หลังจากนั้น 2 เดือนต่อมา พบ

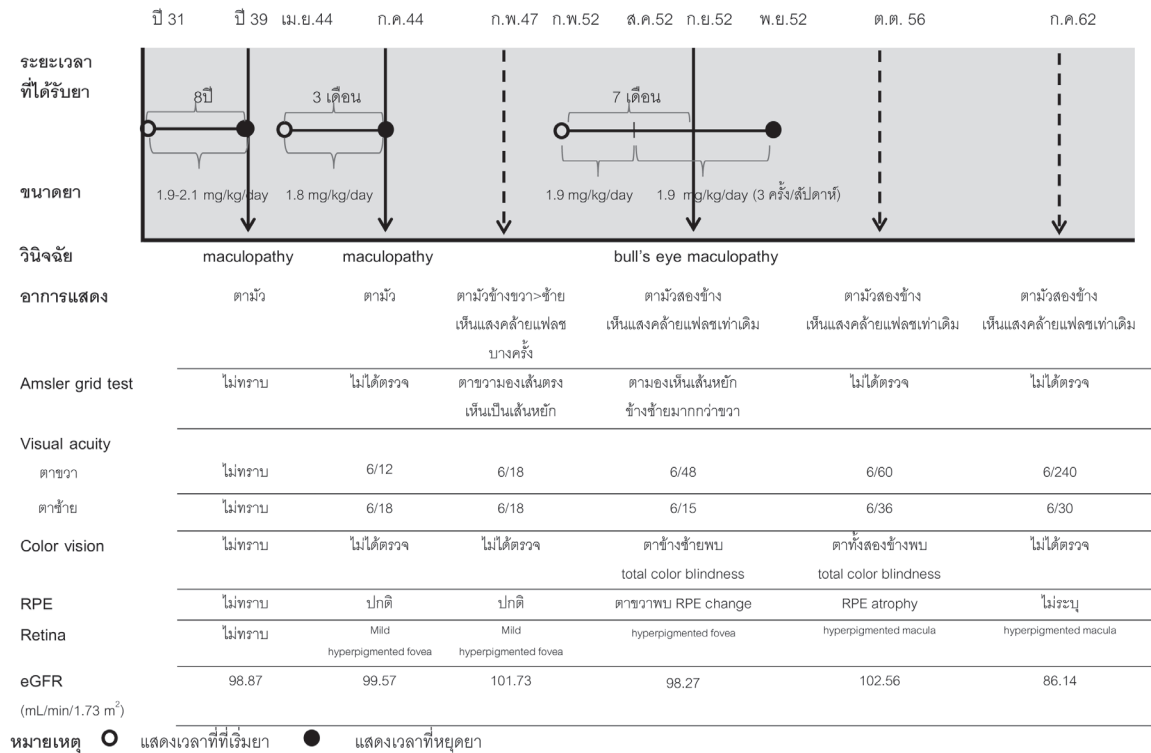
ตามัวมากขึ้น ตรวจ Amsler grid test พบเส้นหักที่ตาข้างซ้ายมากกว่าข้างขวา ตาข้างขวาพบการเปลี่ยนแปลงของ RPE แต่ยังไม่พบ scotoma ส่วนตาข้างซ้ายพบภาวะตาบอดสีอย่างสมบูรณ์ (total color blindness) ผลตรวจด้านระดับสายตา ตาข้างขวาเป็น 6/48 ตาข้างซ้ายเป็น 6/15 ผลตรวจจอประสาทตาพบ hyperpigmented fovea ที่ตาทั้งสองข้าง แพทย์ได้ให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะ bull's eye maculopathy ที่ตาทั้ง 2 ข้าง และได้รับการหยุดยาในเวลาต่อมา

ผลการติดตามอาการทางตาในปี พ.ศ.2556 ตาทั้ง 2 ข้างยังคงมัวเท่าเดิมและพบภาวะตาบอดสีอย่างสมบูรณ์อยู่ มีภาวะ RPE atrophy และภาวะ hyperpigmented macula รวมทั้งยังมีค่าระดับสายตาแย่งต่ำกว่าเดิม โดยตาข้างขวาเป็น 6/60 ตาข้างซ้ายเป็น 6/36

ในปี พ.ศ.2562 มีการติดตามครั้งล่าสุด ตายังคงมัวทั้ง 2 ข้างเท่าเดิม ระดับสายตาแย่งอย่างมาก โดยตาข้างขวาเป็น 6/240 ตาข้างซ้ายเป็น 6/30 ยังคงพบ hyperpigmented macula เช่นเดิม แต่ไม่ได้ตรวจ color vision และ RPE ช่วงเวลาและผลตรวจที่แสดงการดำเนินโรค bull's eye maculopathy แสดงดังรูปที่ 3

วิจารณ์กรณีศึกษา

สำหรับกรณีศึกษาผู้ป่วยที่เกิด bull's eye maculopathy จากยา chloroquine รายนี้ มีช่วงใช้ยาและหยุดยาทั้งสิ้น 3 ช่วง โดยการรับยาครั้งแรกใช้ยานาน 8 ปีจึงหยุดยาไป เนื่องจากตรวจพบ maculopathy เป็นครั้งแรก จากนั้น 5 ปีต่อมาจึงเริ่มใช้ยา chloroquine อีกครั้ง หลังใช้ยาเป็นเวลา 3 เดือนต้องหยุดยาไปเป็นครั้งที่ 2 เนื่องจากตรวจพบจุดภาพชัดเสื่อมอีกครั้ง ในครั้งนี้เริ่มพบ mild hyperpigmented fovea มีระดับสายตาแย่งเล็กน้อย โดยทั้ง 2 ครั้งผู้ป่วยอยู่ในระยะโรค



รูปที่ 3 ช่วงเวลาและการดำเนินโรค bull's eye maculopathy ของผู้ป่วย

early maculopathy ซึ่งในระยะนี้ตามรายงานพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อาการสามารถฟื้นคืนเป็นปกติได้หลังหยุดยา อย่างไรก็ตามใน 3 ปีต่อมา แม้ไม่ได้รับยา chloroquine แล้วแต่ผู้ป่วยยังมีการดำเนินโรคที่แย่งลง ทั้งในด้านอาการตามัว ระดับสายตาสายตาที่แย่งลง พบความผิดปกติจาก Amsler grid test และพบ mild hyperpigmented fovea ในขณะที่ RPE ยังปกติอยู่ จากนั้นในปีที่ 8 ปีหลังหยุดยา chloroquine ครั้งที่ 2 ได้เริ่มรับยาอีกเป็นครั้งที่ 3 ซึ่งได้รับยาเป็นเวลา 7 เดือน หลังตรวจตาพบว่า การดำเนินโรครุนแรงมากขึ้นเข้าสู่ระยะ advanced maculopathy ตรวจพบ bull's eye maculopathy ในที่สุด ซึ่งพบตามัวมากขึ้น ระดับสายตาสายตาที่แย่งลงอย่างมาก พบความผิดปกติจาก Amsler grid test และพบ hyperpigmented fovea แต่พบ RPE เปลี่ยนแปลงและภายหลังการติดตามใน 4 ปีและ 9 ปีหลังหยุดยา พบว่าการดำเนินโรครยังคงแย่งลงอย่างต่อเนื่อง ทั้ง

ด้านระดับสายตาสายตา ตามัว ตาบอดสี และยังพบ RPE atrophy รวมด้วย

American Academy of Ophthalmology ได้ระบุปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติจากยา chloroquine ได้แก่ ขนาดยา chloroquine ที่สูงเกินกว่า 2.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน การใช้ยาเป็นระยะเวลานานกว่า 5 ปี อัตราการกรองของไตต่ำกว่าปกติ การใช้ยาร่วมกับ tamoxifen และการที่ผู้ป่วยมีโรคเกี่ยวกับความผิดปกติของจุดภาพชัดมาก่อน⁴ สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิด bull's eye maculopathy ในผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่ การใช้ยาเป็นระยะเวลานานกว่า 5 ปี แม้ผู้ป่วยจะมีการใช้และหยุดยาหลายครั้ง และครั้งล่าสุดพบผลตรวจ bull's eye maculopathy ในขณะที่ยังใช้ยาในครั้งที่ 3 ก็ตาม แต่คาดว่า การดำเนินโรคที่นำไปสู่ภาวะ bull's eye maculopathy น่าจะสัมพันธ์กับการใช้ยาเป็นเวลานาน 8 ปีตอนที่ผู้ป่วย

ได้รับยาในครั้งแรกมากกว่า เนื่องจากพบแนวโน้มของอาการแสดงของโรคที่รุนแรงมากขึ้นนำมาก่อนจะตรวจพบภาวะ bull's eye maculopathy ในครั้งที่ 3 ที่เริ่มยาใหม่ นอกจากนั้นใน 9 ปีต่อมาหลังจากหยุดยาก็ยังมีการดำเนินโรคที่แย่ลงอย่างต่อเนื่องจากทั้งการมองเห็นและตรวจวัดโดยเครื่องมือทางจักษุ ข้อมูลสนับสนุนจากหลายรายงานต่างก็พบผู้ป่วยที่เกิดอาการหลังจากใช้ยาเป็นเวลานานเกิน 5 ปีโดยที่อาจจะเกิดอาการขณะใช้ยาหรือหยุดยาไปแล้วนานหลายปีก็ได้

รายงานผู้ป่วยที่เกิดโรคจอประสาทตาผิดปกติขณะที่ยังใช้ยา เช่น การศึกษาของ Mavrikakis และคณะ พบผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับยา แล้วเกิดโรคจุดภาพชัดเสื่อมที่สัมพันธ์กับยา hydroxychloroquine หลังจากใช้ยานาน 8 ปี และ 6 ปีตามลำดับ และเมื่อมีการติดตามผลที่ระยะ 7 ปีและ 9 ปีหลังหยุดยาแล้ว ผู้ป่วยยังมีอาการทางตาตางที่¹⁰ Lai และคณะพบว่าหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา chloroquine นาน 10 ปีจึงตรวจพบภาวะ bull's eye maculopathy และทำให้ต้องหยุดยาไป³² ในขณะที่รายงานภาวะ bull's eye maculopathy ที่เกิดอาการหลังจากหยุดยาแล้วนานหลายปี พบได้จากการศึกษาของ Jain และคณะ โดยพบผู้ป่วยหญิงที่มีโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หลังจากรักษาด้วยยา chloroquine เป็นระยะเวลา 5 ปีก็ต้องหยุดยาเนื่องจากพบโรคจุดภาพชัดเสื่อมและกระจกตาผิดปกติ (corneal keratopathy) แต่หลังจากนั้นยังมีการดำเนินโรคจุดภาพชัดเสื่อมที่รุนแรงขึ้น โดยในปีที่ 12 หลังจากหยุดยาได้ตรวจพบภาวะ bull's eye maculopathy ในที่สุด³³ Shinjo และคณะพบว่า ผู้ป่วยที่เกิด bull's eye maculopathy จำนวน 8 ราย ได้รับยาเป็นเวลาเฉลี่ย mean±SD 10.4±6.7 ปี และเกิด bull's eye maculopathy หลังจากหยุดยาแล้วเป็นเวลาเฉลี่ย mean±SD 5.7±2.7 ปี³⁴

ข้อสันนิษฐานเกี่ยวกับการเกิดพิษต่อจอประสาท

ตาที่สามารถเกิดได้แม้จะหยุดยาไปแล้วหลายปี พบได้จากการศึกษาของ Rubin และคณะระบุว่ายา chloroquine สามารถตรวจพบได้ในพลาสมา เม็ดเลือดแดง และปัสสาวะของมนุษย์ แม้จะหยุดยามานานมากกว่า 5 ปี ซึ่งอาจจะเกิดจากระดับยาในเนื้อเยื่อที่สูงและการเกิดการสะสมของยาเป็นเวลานาน ดังนั้นถึงแม้หยุดยาแล้วแต่การดำเนินโรคก็ยังสามารถแย่ลงได้²⁹ ส่วน Mavrikakis และคณะระบุว่ายาและเมแทบอลิต์ของยาสามารถสะสมในโครงสร้างที่มีรงควัตถุในลูกตาได้สูงกว่าเนื้อเยื่ออื่นและกำจัดออกได้ช้าจึงสามารถเกิดความผิดปกติต่อจอประสาทตาได้แม้หยุดยาแล้วก็ตาม²⁸

ดังนั้น ในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา chloroquine หรือ hydroxychloroquine จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องได้รับการตรวจทางตาเพื่อเฝ้าระวังพิษต่อตา โดยคำแนะนำของ American Academy of Ophthalmology แนะนำให้มีการตรวจ fundus examination และ automated visual fields with white 30-2 protocol ร่วมกับตรวจตาอย่างน้อย 1 อย่าง ได้แก่ FAF mfERG SD-OCT ทั้งก่อนเริ่มยาและหลังได้รับยาเป็นเวลา 5 ปีขึ้นไป ทั้งในรายที่ยังใช้ยาอยู่หรือหยุดยาไปแล้วก็ตาม หากมีความผิดปกติควรมีการติดตามตรวจตาให้บ่อยมากกว่า 1 ครั้ง/ปี⁴ และควรหยุดยาเมื่อผู้ป่วยมีการตรวจยืนยันว่าเกิดความผิดปกติทางตาอย่างชัดเจน ซึ่งในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคที่ไม่รุนแรง เช่น ในระยะ premaculopathy หากหยุดยาได้เร็ว พบว่ากว่าร้อยละ 92.2 ความผิดปกติทางตาสามารถหายได้หลังหยุดยา³ นอกจากนั้นบุคลากรทางการแพทย์ยังควรให้คำแนะนำเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการสูญเสียการมองเห็นซึ่งขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคจอประสาทตาเสื่อมเพื่อให้ผู้ป่วยสังเกตตนเองขณะได้รับยา ซึ่งจะช่วยให้สามารถตรวจจับความผิดปกติได้อย่างรวดเร็วและลดความรุนแรงของความผิดปกติทางตาได้

สรุป

โรคจอประสาทตาผิดปกติจากยาในกลุ่ม 4-aminoquinolines หากพบในระยะที่โรครุนแรงแล้วไม่มีวิธีการรักษา และมักไม่สามารถหายกลับเป็นปกติแม้หยุดยาแล้วแต่สามารถเกิดการดำเนินโรคที่แย่ลงอย่างต่อเนื่องได้นานหลายปี จึงควรติดตามการตรวจทางตาเป็นประจำทุกปีแม้หยุดยานานมากกว่า 5 ปีแล้วก็ตาม บทบาทของเซลล์ขั้วจึงมีความสำคัญต่อการป้องกันและเฝ้าระวังการ

เกิดโรคโดยการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับพิษจากยารวมถึงความสำคัญในการตรวจคัดกรองโรคอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ไข้ยาเป็นเวลานานกว่า 5 ปี ขนาดยาที่สูง ไตบกพร่อง ได้ยา tamoxifen และมีโรคของ maculopathy อยู่เดิม เพื่อหยุดยั้งการดำเนินโรคไม่ให้เข้าสู่ระยะรุนแรงที่เรียกว่า bull's eye maculopathy อันเกิดจากการเสื่อมของ RPE และนำไปสู่ความผิดปกติในการมองเห็นอย่างถาวรได้

เอกสารอ้างอิง

- Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol.* 1997; 36:799-805.
- Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J.* 2006;12:294-304.
- Browning DJ. Natural history of hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy. In: *Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy.* New York: Springer, 2014:107-31.
- Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology.* 2016;123:1386-94.
- Roque MR, Roque BL. Chloroquine and hydroxychloroquine toxicity [Internet]. [cited 2019 July 19]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1229016-overview>.
- Henkind P, Rothfield NF. Ocular abnormalities in patients treated with synthetic antimalarial drugs. *N Engl J Med.* 1963;269:434-9.
- Bray VJ, Enzenauer RJ, Enzenauer RW, West SG. Antimalarial toxicity in rheumatic disease. *J Clin Rheumatol.* 1998;4:168-9.
- Mititelu M, Wong BJ, Brenner M, Bryar PJ, Jampol LM, Fawzi AA. Progression of hydroxychloroquine toxic effects after drug therapy cessation: new evidence from multimodal imaging. *Arch Ophthalmol.* 2013;131:1187-97.
- Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:1453-60.
- Mavrikakis I, Sfrikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology.* 2003;110:1321-6.
- Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1482-6.
- Tangtavorn N, Yospaiboon Y, Ratanapakorn T, Sinawat S, Sanguansak T, Bhoomibunchoo C, et al. Incidence of and risk factors for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy in Thai rheumatologic patients. *Clin Ophthalmol.* 2016;10: 2179-85.
- Melles RB, Marmor MF. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology.* 2015;122:110-6.
- Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol.* 1985;12:692-4.
- Chiochanwisawakit P, Nilganuwong S, Srinonprasert V, Boonprasert R, Chandranipapongse W, Chatsiri-charoenkul S, et al. Prevalence and risk factors for chloroquine maculopathy and role of plasma chloroquine and desethylchloroquine concentrations in predicting chloroquine maculopathy. *Int J Rheum Dis.* 2013;16:47-55.
- Puavilai S, Kunavisarut S, Vatanasuk M, Timpatanapong P, Sriwong ST, Janwitayanujit S, et al. Ocular toxicity of chloroquine among Thai patients. *Int J Dermatol.* 1999;38:934-37.
- Leecharoen S, Wangkaew S, Louthrenoo W. Ocular side effects of chloroquine in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus

- and scleroderma. *J Med Assoc Thai.* 2007;90:52-8.
18. Elman A, Gullberg R, Nilsson E, Rendahl I, Wachtmeister L. Chloroquine retinopathy in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1976; 5:161-6.
 19. Neubauer AS, Samari-Kermani K, Schaller U, Welge-Lüssen U, Rudolph G, Berninger T. Detecting chloroquine retinopathy: electro-oculogram versus colour vision. *Br J Ophthalmol* 2003;87:902-8.
 20. Martin E, editor. *Concise medical dictionary.* 9th ed. Oxford: Oxford university press, 2015.
 21. Wikipedia. Schematic diagram of the human eye [Internet]. [cited 2019 July 9]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/File:Schematic_diagram_of_the_human_eye_en.svg.
 22. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:30-9.
 23. Easterbrook M. Long-term course of antimalarial maculopathy after cessation of treatment. *Can J Ophthalmol.* 1992;27:237-9.
 24. Dayhaw-Barker P. Retinal pigment epithelium melanin and ocular toxicity. *Int J Toxicol.* 2002; 21:451-4.
 25. Lee MG, Kim SJ, Ham DI, Kang SW, Kee C, Lee J, et al. Macular retinal ganglion cell inner plexiform layer thickness in patients on hydroxychloroquine therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;56:396-402.
 26. de Sisternes L, Hu J, Rubin DL, Marmor MF. Localization of damage in progressive hydroxychloroquine retinopathy on and off the drug: inner versus outer retina, parafovea versus peripheral fovea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:3415-26.
 27. Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:461-9.
 28. Mavrikakis I, Mavrikakis E. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine. *Ophthalmology.* 2003; 110:1321-26.
 29. Rubin M, Bernstein HN, Zvaifler NJ. Studies on the pharmacology of chloroquine: recommendations for the treatment of chloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1963;70:474-81.
 30. Lotery AJ, Yusuf IH. Requirement for retinal screening in patients taking hydroxychloroquine and chloroquine. *Br J Gen Pract.* 2018;68:120. doi: 10.3399/bjgp18X694985.
 31. Hansen MS, Schuman SG. Hydroxychloroquine-Induced Retinal Toxicity.[Internet]. [cited 2019 July 9]. Available from: <https://www.aao.org/eyenet/article/hydroxychloroquine-induced-retinal-toxicity>.
 32. Lai WW, Lam DS. Chloroquine-induced bull's eye maculopathy. *Hong Kong Med J.* 2005;11:55-7.
 33. Jain S, Jain NG. Delayed progression of bull's eye maculopathy. *BMJ Case Rep.* 2017;357:9-13.
 34. Shinjo SK, Maia OO, Tizziani VA, Morita C, Kochen JA, Takahashi WY et al. Chloroquine-induced bull's eye maculopathy in rheumatoid arthritis: related to disease duration?. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1248-53.

กรณีศึกษาภาวะพิษจากสารหนู

พรชก มนแก้ว, ภ.บ.*

บทคัดย่อ

สารหนู (arsenic, As หรือ อาร์เซนิก) เป็นธาตุชนิดหนึ่งที่พบการเกิดพิษได้แพร่หลายในโลก โดยพบว่าสารหนูชนิดอนินทรีย์เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดพิษมากที่สุด การกินและการสูดดมเป็นทางหลักของการรับสารเข้าสู่ร่างกาย ซึ่งอาจเกิดจากความตั้งใจ อุบัติเหตุ หรือจากการปนเปื้อนในแหล่งน้ำ ในสารเคมี หรือแม้แต่ในยาสมุนไพรพื้นบ้าน เมื่อสารหนูเข้าไปในร่างกายแล้ว จะทำให้การสร้างและการสะสมพลังงานของเซลล์เกิดความเสียหาย นำมาซึ่งความผิดปกติของระบบต่างๆ ในร่างกาย อาการพิษเฉียบพลันมักนำมาด้วยเรื่องคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง และท้องเสียอย่างรุนแรง ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้ทันทีหลังกิน ในขณะที่อาการพิษเรื้อรัง จะมีอาการอย่างค่อยเป็นค่อยไป อาจใช้เวลานานหลายเดือนถึงหลายปี แล้วจึงแสดงอาการ เช่น ทางระบบผิวหนัง (เช่น Mee's line, keratosis) ทางระบบประสาทส่วนปลาย หรือระบบอื่นๆ ขึ้น ในการรักษาด้วยการให้สารที่ใช้ในการคีเลชัน เช่น dimercaprol, succimer ช่วยเพิ่มการขับสารหนูออกจากร่างกายได้ อย่างไรก็ตาม ขั้นตอนที่มีความสำคัญมาก นั่นคือการหยุดการสัมผัสสารหนูเพิ่มเติมเพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพมากที่สุด

คำสำคัญ: สารหนู, dimercaprol, keratosis, Mee's line, succimer

บทนำ

การปนเปื้อนของสารหนูในสิ่งแวดล้อมพบได้ในหลายประเทศทั่วโลก เช่น การปนเปื้อนในแหล่งน้ำที่ประเทศอินเดีย ปากีสถาน บังคลาเทศ เป็นต้น ในประเทศไทยมีรายงานครั้งสำคัญในปี พ.ศ.2530 พบประชาชนจำนวนมากในอำเภอรัตนวาปี จังหวัดนครศรีธรรมราช เกิดพิษเรื้อรังจากสารหนู (ชาวบ้านเรียกว่า “ใช้ดำ”) จากการปนเปื้อนของสารหนูที่ใช้ในการทำเหมืองออกมาทางแหล่งน้ำ ในปัจจุบัน แม้ว่าจะมีกฎหมายเข้ามาควบคุมการปล่อยสารหนูออกสู่สิ่งแวดล้อม ทำให้ช่วยลดปัญหาลงได้ แต่ยังคงมีผู้ที่ประสบปัญหานี้ อยู่ อาการผิดปกติที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาลมีความแตกต่างกันระหว่างผู้ที่เกิดพิษเฉียบพลันและพิษเรื้อรัง

ซึ่งบุคลากรทางการแพทย์ต้องมีความเข้าใจ สามารถสืบหาสาเหตุ และให้การรักษาอย่างเหมาะสมได้ หนึ่งในวิธีการรักษาพิษจากโลหะหนักคือการคีเลชัน (chelation) ซึ่งช่วยขับสารพิษออกจากร่างกายเป็นวิธีการรักษาที่พบได้ไม่บ่อย ดังนั้นในบทความนี้จึงนำเสนอข้อมูลและขนาดการใช้สารคีเลชันชนิดต่างๆ เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลสำหรับการสืบค้นแก่ผู้ที่สนใจ รวมถึงได้รวบรวมข้อมูลพิษจากสารหนูซึ่งจะกล่าวถึงเฉพาะสารหนูอนินทรีย์เท่านั้น เพราะทำให้เกิดพิษมากที่สุด และเน้นที่การเกิดพิษจากการกินเป็นหลัก

คุณลักษณะของสารหนู²⁻⁶

สารหนูเป็นธาตุชนิดหนึ่งซึ่งเกิดขึ้นเองตาม

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ธรรมชาติ พบได้ทั่วไปในสิ่งแวดล้อม ไม่มีกลิ่น ไม่มีรส อยู่ในสิ่งแวดล้อมได้นานไม่เสื่อมสภาพ จำแนกเป็นสารประกอบของสารหนู 3 ชนิดใหญ่ ได้แก่ อนินทรีย์ อินทรีย์ และแก๊สอาร์ซีน (arsine gas) แต่ละชนิดมีความเป็นพิษที่แตกต่างกัน โดยชนิดที่ทำให้เกิดพิษมากที่สุดคือ สารหนูอนินทรีย์ ซึ่งมี 2 รูปแบบที่สำคัญคือ trivalent arsenic (As^{3+} , arsenite) และ pentavalent arsenic (As^{5+} , arsenate) โดย As^{3+} มีความเป็นพิษรุนแรงกว่า As^{5+} ถึง 60 เท่า อย่างไรก็ตามยังมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อความเป็นพิษด้วย เช่น ความสามารถในการละลาย สถานะทางกายภาพและความบริสุทธิ์ อัตรการดูดซึม และการกำจัดสาร สำหรับสารหนูอนินทรีย์ที่พบในสาหร่ายและสิ่งมีชีวิตในทะเล (fish arsenic) ไม่ทำให้เกิดพิษแก่มนุษย์และถูกขับออกทางปัสสาวะได้ในเวลาประมาณ 2 วัน ส่วนแก๊สอาร์ซีน ไม่มีสี แต่ที่ความเข้มข้นสูงอาจมีกลิ่นคล้ายกระเทียม มีฤทธิ์ทำให้เม็ดเลือดแดงแตกได้

แหล่งที่พบ^{1-2,6-7}

สารหนูพบได้ในธรรมชาติทั่วไป เช่น ดิน หิน ภูเขาไฟระเบิด อากาศ แหล่งน้ำตามธรรมชาติ และจากสิ่งที่มีมนุษย์สร้างขึ้นซึ่งมีมากกว่าจากธรรมชาติถึง 3 เท่า เช่น สารรักษาเนื้อไม้ (ใช้ chromated copper arsenate, CCA) สารกำจัดแมลง (เช่น calcium arsenate) สารปราบวัชพืช สารที่ใช้ในกระบวนการผลิตแก้ว ทำอัลลอยด์ หลอมโลหะ ชุบโลหะ ถลุงแร่ ใช้ผลิตสารกึ่งตัวนำ (gallium arsenide) อุตสาหกรรมผลิตสี เครื่องปั้นดินเผา เป็นต้น

น้ำใต้ดินหรือน้ำบาดาล มีแนวโน้มปนเปื้อนสารหนูได้มากกว่าแหล่งน้ำชั้นพื้นผิวทั่วไป เพราะมีการปนเปื้อนสะสมจากฝีมือของมนุษย์ เช่น การจัดการน้ำที่ไม่เหมาะสมจากการเกษตรกรรม การกำจัดศัตรูพืช การชะล้างไม้ที่ใช้ CCA การทำเหมืองแร่ เป็นต้น อีกทั้งยังทำให้

พื้นดินบริเวณนี้มีความเข้มข้นของสารหนูสูงตามไปด้วย ซึ่งเสี่ยงต่อการเกิดพิษในเด็กเล็กที่ชอบหยิบจับสิ่งต่างๆ เข้าปาก ยาพื้นบ้านหรือยาสมุนไพรพบการปนเปื้อนสารหนูได้บ่อยโดยเฉพาะในประเทศแถบเอเชีย เช่น จีน อินเดีย และไทย วงการแพทย์ใช้ arsenic trioxide ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดที่พบได้ไม่บ่อย (acute promyelocytic leukemia)

การรับสารหนูเข้าสู่ร่างกาย²

สารหนูเข้าสู่ร่างกายได้ 3 ทาง คือ การกิน การสูดดม (เช่น ควันจากโรงงาน โรงถลุง การเผาไม้ที่มี CCA) และการดูดซึมผ่านผิวหนัง (มีการดูดซึมเล็กน้อย) อย่างไรก็ตามสารหนูเกิดการสะสมในร่างกายได้ไม่ว่าจะรับมาทางใด ทารกในครรภ์อาจได้รับสารหนูผ่านทางรกของมารดา เด็กเล็กอาจได้รับสารหนูจากเครื่องเล่นไม้ที่ใช้ CCA หรือเล่นบริเวณพื้นดินที่มีสารหนูปริมาณสูง คนทำงานอาจได้รับสารหนูจากการจัดการสารหนูในสิ่งแวดล้อมอย่างไม่เหมาะสม การทราบถึงวิถีทางรับสัมผัสสาร สามารถช่วยป้องกันการรับสารหนูเพิ่มเติมซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการรักษาอย่างยิ่ง

การดูดซึม^{2,4,8}

สารหนูถูกดูดซึมได้ 3 ทาง ดังนี้

- ทางเดินอาหาร: As^{3+} และ As^{5+} ถูกดูดซึมได้ประมาณร้อยละ 90 โดยที่ As^{3+} มีความสามารถในการละลายและถูกดูดซึมได้ดีกว่าจึงทำให้เกิดพิษได้มากกว่า

- ทางการหายใจ: ปริมาณ As ที่ถูกดูดซึมได้ คาดว่าอยู่ในช่วงร้อยละ 60-90 อนุภาคสารยิ่งเล็ก ยิ่งเข้าไปในทางเดินหายใจส่วนที่ลึกได้ดีกว่า

- ทางผิวหนัง: ผิวหนังดูดซึมสารหนูได้ไม่ดี เว้นแต่เป็นการสัมผัสเรื้อรังที่อาจเกิดการดูดซึมได้ทีละน้อย

การกระจาย^{2,4,8}

สารหนูที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดจะถูกจับโดยเซลล์เม็ดเลือดแดงและกระจายสู่น้ำเยื่อต่างๆ ได้อย่างรวดเร็ว โดยระยะเวลาที่ได้ระดับสารหนูสูงสุดในเลือดคือประมาณ 30 - 60 นาทีหลังกินสารหนู 1 ครั้ง

สารหนูมีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) สูงจึงเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี เช่น ตับ ไต กล้ามเนื้อ ผิวหนัง และผ่านรกได้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีค่าระบุชัดเจน เนื้อเยื่อส่วนใหญ่กำจัดสารหนูได้อย่างรวดเร็วยกเว้นเนื้อเยื่อที่มีเคราติน (keratin) เป็นส่วนประกอบ เช่น ผิวหนัง ผม และเล็บ ที่พบว่าเกิดการสะสมของสารหนูได้

การเปลี่ยนแปลงสภาพ⁹

สารหนูถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดย 2 กระบวนการสำคัญคือ

1. Reduction/ oxidation: เปลี่ยน As^{5+} เป็น As^{3+}
2. Methylation: เปลี่ยน As^{3+} เป็น monomethylarsonic acid (MMA) และ dimethylarsinic acid (DMA)

ร่างกายมนุษย์มีความสามารถในการเปลี่ยนสารหนูอนินทรีย์ให้เป็นสารหนูอินทรีย์ (กระบวนการ methylation) แล้วขับออกได้ทางปัสสาวะ อย่างไรก็ตาม กระบวนการนี้มีแนวโน้มเกิดการอิ่มตัว (saturation) ได้ถ้าสารหนูปริมาณสูง

การขับออก^{3-4,9}

สารหนูส่วนใหญ่ร้อยละ 45 - 85 ถูกขับออกทางปัสสาวะใน 1 - 3 วัน และส่วนที่เหลือจะมีการขับออกอย่างช้าๆ โดยมีค่าครึ่งชีวิตมากกว่า 1 เดือน ดังนั้นจึงยังตรวจพบสารหนูในปัสสาวะได้นาน 1 - 2 เดือนหลังจากได้รับสารหนูเข้าสู่ร่างกาย ในปัสสาวะนี้มีทั้งสาร

หนูอนินทรีย์และสารหนูอินทรีย์ (MMA และ DMA) การศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่ดื่มน้ำปนเปื้อนสารหนูอนินทรีย์พบว่า มีสารหนูถูกขับออกทางปัสสาวะในรูป DMA เป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 79 - 85) และส่วนน้อยเป็นสารหนูอนินทรีย์ (ร้อยละ 8 - 16) หรือ MMA (ร้อยละ 5 - 6) สารหนูส่วนน้อยขับออกทางอุจจาระ น้ำดี น้ำลาย เหงื่อ และน้ำนม

กลไกการเกิดพิษ⁸⁻⁹

สารหนูทำให้เกิดความเป็นพิษผ่านหลายกลไก ดังนี้

As^{5+} สามารถแย่งจับกับหมู่ฟอสเฟตในกระบวนการสร้างพลังงาน (adenosine triphosphate, ATP) ทำให้ ATP ถูกสร้างลดลงจึงส่งผลกระทบต่อการทำงานของเซลล์

As^{3+} สามารถจับกับหมู่ sulfhydryl (เช่น glutathione และ cysteine) ในเอนไซม์แล้วส่งผลให้เกิดการยับยั้งปฏิกิริยาต่างๆ เช่น ปฏิกิริยาการหายใจระดับเซลล์ (ยับยั้งเอนไซม์ pyruvate dehydrogenase ที่มีส่วนช่วยในการสร้าง ATP) การสร้างกลูโคส และการนำกลูโคสเข้าเซลล์ และการเปลี่ยนแปลงสภาพของ glutathione

พิษยังอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงสภาพของสารหนูได้ กล่าวคือ

As^{3+} ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงสภาพมาจาก As^{5+} มีความเป็นพิษมากกว่า

ตัวกลางที่เกิดขึ้นในกระบวนการ methylation ของ As^{3+} เช่น MMA^{3+} , DMA^{3+} ซึ่งน่าจะไม่มีฤทธิ์แล้วกลับมีผลทางชีวภาพมากขึ้น เป็นพิษต่อเซลล์ (MMA^{3+} เป็นพิษต่อเซลล์ตับ, epidermal keratinocytes, bronchial epithelial cells) และมีผลต่อสารพันธุกรรม (การศึกษาในหลอดทดลอง พบว่า MMA^{3+} , DMA^{3+} มีความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรม (genotoxicity)

และทำให้ DNA เสียหาย)

ยิ่งไปกว่านั้น การได้รับสารหนูเรื้อรังอาจก่อให้เกิดมะเร็งได้ซึ่งมีหลายกลไกเกี่ยวข้อง เช่น สารหนูเหนียวทำให้เกิดภาวะ oxidative stress ทำให้เกิดการสร้าง reactive oxygen species ที่อาจก่อให้เกิดโรคมะเร็งได้ สารหนูเป็นพิษต่อสารพันธุกรรม การศึกษาพบว่าสารหนูทำให้เกิดการขาดของสาย DNA (single-strand break) ทำให้เกิดการสูญเสียหรือเกิดความเสียหายต่อเบสภายในสาย DNA เกิด DNA-protein crosslink เกิดความผิดปกติของโครโมโซม เป็นต้น สารหนูทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ growth factor นำไปสู่การแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์ (cell proliferation) ซึ่งสุดท้ายแล้วกระตุ้นการก่อเกิดของมะเร็งได้ สารหนูทำให้การแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์ และการปกป้องเซลล์ (เช่น tumor suppressor gene P53) เปลี่ยนแปลง สารหนูยับยั้งการซ่อมแซม DNA เป็นต้น

ความเป็นพิษ^{3,5,10}

ชนิดของสารหนู ปริมาณการสัมผัส ความเข้มข้น ความถี่ของการสัมผัส และระยะเวลาที่สัมผัสล้วนแต่มีผลต่อความเป็นพิษของสารหนูทั้งสิ้น

สำหรับพิษสารหนูแบบเฉียบพลัน ขนาดความเป็นพิษที่ทำให้เสียชีวิตอยู่ในช่วง 100-300 มิลลิกรัม หรือ 0.6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ส่วนขนาดที่น้อยที่สุดที่ทำให้เกิดความเป็นพิษหรือผลเสียต่อร่างกายอย่างใดอย่างหนึ่งนั้นเป็นความผิดปกติที่กลับคืนได้ มีค่าอยู่ที่ประมาณ 0.05 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยขนาดยิ่งสูงอาการทางระบบทางเดินอาหารจะยิ่งมากขึ้น

มีรายงานการเสียชีวิตจากหัวใจเต้นผิดจังหวะ ภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้ยาเคมีบำบัด arsenic trioxide 0.15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นหลายวันถึงหลายสัปดาห์

การกินสารหนูหลายครั้งในปริมาณต่อวันที่เทียบเท่ากับ 0.04 มิลลิกรัม/กิโลกรัม นานหลายสัปดาห์ถึงหลายเดือนทำให้เกิดอาการทางระบบทางเดินอาหาร และระบบเลือดได้ และอาจเกิดปลายประสาทอักเสบ (peripheral neuropathy) หากยังคงได้รับสารต่อเนื่องเกิน 6 เดือน นอกจากนี้ การสัมผัสสารในปริมาณน้อย 0.01 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เป็นประจำทุกวันประมาณ 5-10 ปี ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของผิวหนัง เริ่มจากเป็นจุดสีคล้ำ (spotted pigmentation) แล้วตามด้วยผิวหนังบริเวณฝ่ามือฝ่าเท้าหนาตัวขึ้น (hyperkeratosis)

National Research Council ของสหรัฐอเมริกา ประมาณอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งว่า การดื่มน้ำปนเปื้อนสารหนูที่ความเข้มข้น 10 ไมโครกรัม/ลิตร แบบเรื้อรังเกิน 10 ปี สัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตลอดช่วงอายุ มากกว่าร้อยละ 0.1

สารหนูในอากาศที่มีความเข้มข้นมากกว่า 5 มิลลิกรัม/ลูกบาศก์เมตร ทำให้เกิดอันตรายต่อชีวิตและสุขภาพได้ทันที

อาการและอาการแสดง^{3,5,8-11}

สาเหตุของการเกิดพิษแบบเฉียบพลัน ส่วนใหญ่เกิดจากอุบัติเหตุ หรือ ตั้งใจกิน หรือ มีผู้นำมาปลอมปน ในขณะที่พิษแบบเรื้อรัง ส่วนใหญ่เกิดจากการได้รับสารหนูในปริมาณน้อยเป็นเวลานาน เช่น จากการทำงาน การใช้ยาแผนโบราณที่มีสารหนูเจือปน อาศัยอยู่ใกล้โรงงานหรือเหมืองแร่ที่มีการปล่อยสารหนูออกสู่สิ่งแวดล้อมอย่างไม่เหมาะสม ดื่มน้ำที่ปนเปื้อนสารหนู เป็นต้น

การได้รับสารหนูปริมาณมากครั้งเดียวก่อให้เกิดกลุ่มอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นได้เร็วในเวลาเป็นชั่วโมงถึงหลายสัปดาห์ แต่อาการอาจทำให้เกิดอาการช้ำออกไปได้นานหลายชั่วโมง ในผู้ที่กินสารหนูมาในระยะเวลาไม่นาน (1 - 2 วัน) การส่งตรวจสารหนูในปัสสาวะถือเป็น

ตัวบ่งชี้ที่ดีที่สุด แต่สำหรับผู้ที่ได้รับสารหนูแบบเรื้อรัง อาการผิดปกติเกิดขึ้นอย่างค่อยเป็นค่อยไปทำให้ยากต่อการวินิจฉัย ไม่สามารถระบุระยะเวลาที่ชัดเจนได้ ซึ่งอาจนานเป็นปีกกว่าความผิดปกติจะปรากฏขึ้น

ในการศึกษาของ Lai และคณะ ระยะเวลาสำหรับพิษเฉียบพลันที่น้อยกว่า 24 ชั่วโมง พิษกึ่งเฉียบพลันที่ 24 ชั่วโมงถึงน้อยกว่า 4 สัปดาห์ และพิษเรื้อรังที่มากกว่า 4 สัปดาห์ แต่หน่วยงาน The Agency for Toxic Substances and Disease Registry ของสหรัฐอเมริกา ร่วมกับ U.S. Environmental Protection Agency ได้ระบุประเภทการรับสัมผัสสารเป็นแบบเฉียบพลัน (1-14 วัน) แบบปานกลาง (15-364 วัน) และแบบเรื้อรัง

(≥365 วัน) เพื่อจัดทำค่า minimal risk levels ของสารอันตรายที่มักพบในโรงงานสำหรับการรับสัมผัสสารทางการหายใจและการกินเท่านั้น อย่างไรก็ตาม ในบทความนี้ ผู้เขียนได้แบ่งอาการพิษเป็น 2 ชนิดใหญ่ตามเอกสารที่นำมาอ้างอิง คือ อาการที่เกิดจากการได้รับสารหนูแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง (ตารางที่ 1) โดยไม่ระบุเวลาไว้เนื่องจากไม่มีคำนิยามที่ชัดเจน แต่ประวัติการรับสารหนูและอาการที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาลสามารถช่วยในการระบุชนิดของอาการพิษได้ ทั้งนี้พิษเฉียบพลันมักมีอาการเด่นที่ระบบทางเดินอาหารที่เกิดได้เร็วในหน่วยนาที่ถึงชั่วโมง¹⁰ ส่วนพิษแบบเรื้อรังมักมีอาการเด่นที่ผิวหนังและระบบประสาทส่วนปลายเสียมากกว่า⁴

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดง ของพิษสารหนูตามระบบต่างๆ ของร่างกาย ^{2-5,9,10-18}

อาการของผู้ที่ได้รับพิษสารหนูแบบเฉียบพลัน	อาการของผู้ที่ได้รับพิษสารหนูแบบเรื้อรัง
ระบบทางเดินอาหาร	
<ul style="list-style-type: none"> อาการเกิดเร็วในไม่กี่นาทีหรือชั่วโมง และดีขึ้นใน 24 - 48 ชั่วโมง แต่ผลกระทบต่อระบบอวัยวะอื่นยังเกิดตามมาได้ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสียเป็นน้ำหรือมีเลือดปน (hemorrhagic gastroenteritis) เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้เนื่องจากภาวะขาดน้ำรุนแรง เลือดไหลเวียนลดลง และตามมาด้วยระบบไหลเวียนเลือดล้มเหลว ผลรายงานจากผู้เสียชีวิตพบหลอดเลือดอักเสบ กระเพาะอาหารอักเสบ ภาวะไขมันพอกตับ 	<ul style="list-style-type: none"> อาการไม่รุนแรงเหมือนพิษแบบเฉียบพลัน เช่น หลอดอาหารอักเสบ กระเพาะอาหารอักเสบ ลำไส้อักเสบ ไม่สบายท้อง เบื่ออาหาร อาหารไม่ย่อย และ/หรือน้ำหนักลด ท้องเสียเกิดขึ้นได้แค่ช่วงสั้นๆ และอาจมีอาเจียนร่วมด้วย
ผิวหนัง	
<ul style="list-style-type: none"> ประมาณ 1 - 6 สัปดาห์ พบผิวหนังลอกมาก (desquamation) โดยเฉพาะที่ฝ่ามือและฝ่าเท้า ผื่น (maculopapular rash) กระจายทั่ว บวมที่รอบดวงตา (periorbital edema) และเกิดผื่นงูสวัดหรือหูด หลายเดือนต่อมาสามารถพบเส้นขวางสีขาวที่เล็บ เรียกว่า Mee's line 	<ul style="list-style-type: none"> ในช่วง 1 - 10 ปี ผิวหนังจะเกิดความผิดปกติขึ้นทีละน้อย ซึ่งโดยทั่วไป เริ่มด้วยจุดผิวหนังสีซีดสลับจุดผิวหนังสีคล้ำ (hypo-hyperpigmentation) ที่ลำตัวและแขนขา เรียกว่า raindrop pattern แล้วตามมาด้วย hyperkeratosis ที่ฝ่ามือฝ่าเท้า ในอีกหลายปีต่อมา 20 - 40 ปี อาจเกิดมะเร็งผิวหนังขึ้น เช่น มะเร็งผิวหนังชนิด squamous, basal cell และ Bowen's disease เกิดได้ทั่วตัว โดยเฉพาะบริเวณที่ไม่ถูกแสงอาทิตย์ Mee's line พบได้ทั้งที่นิ้วมือและนิ้วเท้า เกิดได้เนื่องจากสารหนูสะสมในเนื้อเยื่อที่มีเคราตินมาก

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดง ของพิษสารหนูตามระบบต่างๆ ของร่างกาย^{2-5,9,10-18} (ต่อ)

อาการของผู้ที่ได้รับพิษสารหนูแบบเฉียบพลัน	อาการของผู้ที่ได้รับพิษสารหนูแบบเรื้อรัง
ระบบหัวใจและหลอดเลือด	
<ul style="list-style-type: none"> • 30 นาทีหลังกินสารหนู พบคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติได้ และคงอยู่ได้นานถึง 8 สัปดาห์ • ประมาณ 1 - 6 วัน พบความผิดปกติของหัวใจ คือ congestive cardiomyopathy, หัวใจเต้นผิดจังหวะ, คลื่นไฟฟ้าหัวใจตรวจพบ QT interval prolongation ที่สัมพันธ์กับ torsade de pointes ventricular arrhythmia • ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ ช็อก และอาจเสียชีวิตได้ (ผลจากการเสียน้ำ) • ภาวะกรดจากเมแทบอลิซึม (metabolic acidosis) และกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) อาจเกิดขึ้น 	<ul style="list-style-type: none"> • ความดันโลหิตสูง และพบความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงโรคหัวใจขาดเลือดเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่สัมผัสสารหนูมาเป็นเวลานาน • สารหนูเป็นอันตรายต่อหัวใจ (direct myocardial injury, arrhythmias, cardiomyopathy) และมีผลต่อหลอดเลือดส่วนปลายทำให้เกิดเนื้อเน่าตายบริเวณปลายเท้าเรียกว่า Blackfoot disease
ระบบทางเดินหายใจ	
<ul style="list-style-type: none"> • ประมาณ 30 ชั่วโมง - 5 สัปดาห์ ระบบทางเดินหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน* • มีรายงานหลอดลมอักเสบจากการสูดดมสารหนูเข้าไปเฉียบพลัน 	<ul style="list-style-type: none"> • จมูก-คอหอย-กล่องเสียง เกิดการอักเสบ, ท่อลมและหลอดลมอักเสบ (tracheobronchitis), ปอดทำงานพร่อง (มีรอยแผลที่ถุงลม), โรคทางเดินหายใจอุดกั้น/ถูกจำกัดแบบเรื้อรัง (chronic restrictive/obstructive diseases)
ระบบประสาท	
<ul style="list-style-type: none"> • 2 - 6 วัน พบ delirium หรือ obtundation • พบน้อย: generalized seizure • 1 - 5 สัปดาห์ พบ peripheral neuropathy (อาการคงอยู่ได้นานถึง 2 ปี) ที่อาจนำไปสู่การเกิดกล้ามเนื้ออ่อนแรง (ascending weakness) ที่คล้ายกับ Guillain-Barré syndrome • Encephalopathy: จากการได้รับสารหนูขนาดสูงเฉียบพลัน (> 2mg As/kg/day) เริ่มแสดงอาการได้ใน 24-72 ชั่วโมง 	<ul style="list-style-type: none"> • Peripheral neuropathy พบได้บ่อยมาก โดยเริ่มจากการสูญเสียความรู้สึกบริเวณปลายมือปลายเท้า (glove and stocking anaesthesia) • พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง สับสน ความจำเสื่อม • ภาวะความสามารถของสมองบกพร่อง (cognitive impairment) มีรายงานมาจากผู้ที่สัมผัสควันสารหนูจากการทำไม้ 14 - 18 เดือน* • อาการของโรคหลอดเลือดสมอง (เช่น อ่อนแรงครึ่งซีก ปากเบี้ยว พูดไม่ชัด) โดยเฉพาะสมองขาดเลือดมีความชุกเพิ่มขึ้นในผู้ที่ได้รับสารหนูเรื้อรัง
ตับ	
<ul style="list-style-type: none"> • ประมาณ 1 - 2 วัน พบ hepatocellular injury, toxic hepatitis, liver failure ได้ในผู้ป่วยบางราย* • ภายใน 1 วันพบค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้นได้* 	<ul style="list-style-type: none"> • ตับโตร่วมกับเอนไซม์ตับสูงขึ้น นอกจากนี้ยังมี ตับแข็ง (cirrhosis), portal hypertension without cirrhosis, fatty degeneration • ประมาณ 1 - 15 ปี พบ hepatomegaly, non-cirrhotic portal fibrosis ในผู้ที่ดื่มน้ำปนเปื้อนสารหนู • Incomplete septal cirrhosis

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดง ของพิษสารหนูตามระบบต่างๆ ของร่างกาย^{2-5,9,10-18} (ต่อ)

อาการของผู้ที่ได้รับพิษสารหนูแบบเฉียบพลัน	อาการของผู้ที่ได้รับพิษสารหนูแบบเรื้อรัง
<p>ระบบโลหิตวิทยา</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 - 2 สัปดาห์พบภาวะพร่องเม็ดเลือดทุกชนิด (pancytopenia) โดยเฉพาะเม็ดเลือดขาว และเม็ดเลือดแดง แต่เม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง (eosinophilia) และสเมียร์เลือดพบ basophilic stippling 	<ul style="list-style-type: none"> • ไชกระดูกไม่เจริญ (bone marrow hypoplasia), โรคโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia), ภาวะเลือดจาง (anemia), เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia), เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia), การแตกกระจายของนิวเคลียส (karyorrhexis) • มีรายงานการเกิด intravascular hemolytic anemia ในผู้ที่กินยาของการแพทย์แผนจีนมา 12 ปี*
<ul style="list-style-type: none"> • ไต: มีความไวต่อสารหนูน้อยกว่าอวัยวะอื่น แต่อาจพบความผิดปกติได้บ้าง เช่น มีเลือดปน (hematuria), ปัสสาวะน้อย (oliguria), มีโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria), มีเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ (leukocyturia), มีน้ำตาลปนออกมาในปัสสาวะ (glycosuria), acute tubular necrosis, ไตวาย 	<ul style="list-style-type: none"> • ต่อมไร้ท่อ: เบาหวาน • มะเร็ง: การสัมผัสสารหนูเรื้อรังสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ เช่น มะเร็งปอด (โดยเฉพาะผู้ที่สูดดมสารหนูเรื้อรัง) มะเร็งผิวหนัง มะเร็งตับ มะเร็งไต มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

*ข้อมูลจากรายงานผู้ป่วย (case report)

การวินิจฉัย^{8,10}

ในการวินิจฉัยพิษจากสารหนูให้ใช้การซักประวัติ การตรวจร่างกาย และผลทางห้องปฏิบัติการร่วมกัน

- ผู้ป่วยที่ควรสงสัยว่าเป็นพิษแบบเฉียบพลัน: มีประวัติได้รับสารหนู มีอาการเกิดขึ้นอย่างทันทีทันใด โดยเฉพาะอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสียเป็นน้ำ ร่วมกับมีอาการตามมาเป็นรูปแบบที่เข้ากันได้ เช่น cardiac dysfunction, pancytopenia, peripheral neuropathy, delirium
- ผู้ป่วยที่ควรสงสัยว่าเป็นพิษแบบเรื้อรัง: ซักประวัติการทำงาน การใช้สมุนไพร พื้นที่อยู่อาศัย เพื่อระบุแหล่งที่มาของการสัมผัสและอาการที่สอดคล้องกัน มีการเปลี่ยนแปลงทางผิวหนัง สีผิวหนังที่เข้มขึ้นและจางลง พบรอยโรคแบบ hyperkeratosis, พบ Mees' lines ที่เล็บ และอาการทางระบบประสาท peripheral neuropathy และควรเก็บตัวอย่างจากแหล่งที่มาเพื่อส่งตรวจวัดต่อไป

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ^{3-4,8-10}

ระดับสารหนูสามารถส่งตรวจได้ทั้งในเลือด ปัสสาวะ เส้นผม โดยจะส่งชนิดไหนขึ้นกับว่าเป็นพิษแบบใด (ตารางที่ 2)

การตรวจในเลือด: มีประโยชน์ในช่วง 1 - 2 ชั่วโมงแรกหลังจากผู้ป่วยได้รับสารหนู จึงใช้ได้กับผู้ป่วยที่ได้รับพิษเฉียบพลันที่มาถึงโรงพยาบาลเร็ว ค่าปกติคือ น้อยกว่า 5 ไมโครกรัม/ลิตร ข้อจำกัดคือ ระดับสารหนูในเลือดมีความแปรปรวนสูง เนื่องจากสารหนูขับออกจากเลือดอย่างรวดเร็ว อาจพบว่าค่าอยู่ในช่วงปกติแล้วทั้งที่ผู้ป่วยมีอาการและระดับสารหนูในปัสสาวะสูงกว่าปกติ วิธีนี้จึงไม่นิยมใช้ในทางปฏิบัติ

การตรวจในปัสสาวะ: เป็นการวัดที่ดีที่สุดสำหรับการสัมผัสสารหนูมาไม่นานนัก ใช้ได้กับผู้ป่วยที่ได้รับพิษเฉียบพลันและเรื้อรัง เนื่องจากระดับสารหนูในปัสสาวะยังให้ผลเป็นบวกได้นาน 1 - 2 เดือน ข้อจำกัดคือ สามารถเกิดผลบวกหลวง (false positive) จากอาหารทะเลที่มี

การปนเปื้อนสารหนูอินทรีย์ที่ไม่ทำให้เกิดพิษต่อร่างกายได้ ดังนั้น ควรงดอาหารกลุ่มนี้อย่างน้อย 72 - 96 ชั่วโมงก่อนจะเริ่มเก็บปัสสาวะ (บางตำราให้งด 48 - 72 ชั่วโมง)

1. ปริมาณสารหนูในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง (24-hour urine As): สารหนูขับออกทางปัสสาวะในอัตราที่ไม่สม่ำเสมอ การเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงจะช่วยให้ได้ค่าที่น่าเชื่อถือมากขึ้น วิธีนี้จึงมีความน่าเชื่อถือมากที่สุดและใช้ในการวินิจฉัยยืนยัน (definitive diagnosis) ค่าปกติน้อยกว่า 100 ไมโครกรัม/วัน (บางตำรา น้อยกว่า 70 ไมโครกรัม/วัน) ข้อจำกัดคือ ใช้ระยะเวลานาน ไม่ทันต่อการตัดสินใจให้การรักษา

2. ปริมาณสารหนูในปัสสาวะวัดที่จุดใดจุดหนึ่ง (spot urine As): เป็นวิธีการรายงานผลที่เร็วและช่วยคัดกรองก่อนการเริ่มคีเลชันได้จึงมีประโยชน์โดยเฉพาะในผู้ที่ได้รับพิษแบบเฉียบพลัน ค่าปกติคือน้อยกว่า 50 ไมโครกรัม/กรัมครีเอตินิน ข้อจำกัดคือ แม่นยำน้อยกว่าวิธี 24-hour urine As และอาจไม่สัมพันธ์กับการสัมผัสสารแบบเรื้อรังจากการประกอบอาชีพ

การตรวจในเล็บหรือผม: มีประโยชน์ในแง่การศึกษาาระบาดวิทยาเพื่อประเมินผลกระทบของสารหนูอินทรีย์ด้านสิ่งแวดล้อมต่อประชากร ใช้กับผู้ป่วยที่ได้รับพิษสารหนูเรื้อรังที่สัมผัสสารหนูในช่วง 6 - 12 เดือนที่ผ่านมา โดยอาจตรวจพบ As ได้ในขณะที่ผล As ในปัสสาวะเป็นปกติแล้ว ค่าปกติในผมและเล็บ คือ น้อยกว่า 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ข้อจำกัด คือ ผู้ที่สัมผัสสาร

หนูมาแต่เป็นระดับต่ำ อาจตรวจไม่พบ As ในเล็บหรือผมได้ ผลตรวจบอกไม่ได้ว่าสัมผัสเมื่อไรและนานเท่าไร ใช้ทำนายอาการผิดปกติที่จะเกิดขึ้นไม่ได้ การแปลผลควรทำด้วยความระมัดระวังเนื่องจากการปนเปื้อนสิ่งแวดล้อมภายนอก และขาดมาตรฐานสำหรับการวิเคราะห์ การเก็บตัวอย่างเส้นผมควรเก็บจากบริเวณที่มีการเจริญเติบโตช้า เช่น ขนหัวหน่าว หรือตัวอย่างเล็บควรตัดให้ได้มากที่สุดจากทั้งเล็บมือและเล็บเท้า

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ: ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count), อิเล็กโทรไลต์ (electrolyte), เอนไซม์ตับ การทำงานของไต ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจเพื่อตรวจสอบ QTc interval, ภาพถ่ายทางรังสีวิทยา (สารหนูส่วนใหญ่ที่บรังสี (radio-opaque)) อาจช่วยยืนยันว่าเป็นพิษเฉียบพลันหรือไม่ และช่วยให้ตัดสินใจทำการลดการปนเปื้อนได้, smear basophilic stippling, creatine kinase, ปัสสาวะ (ตรวจ proteinuria, hematuria, pyuria), กรณิพิษเรื้อรัง อาจส่งตรวจ skin biopsy ตามที่บ่งชี้ซึ่งอาจพบ carcinomatous changes หรือ Bowen's disease ได้

การรักษาพิษจากสารหนู

ขั้นแรกของการรักษาคือ หยุดสัมผัสสารพิษเพิ่มเติมไม่ว่าจะเป็นพิษแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง^๑ แล้วให้การักษาแบบประคับประคอง ตามด้วยการรักษาในกรณี

ตารางที่ 2 การส่งตรวจระดับสารหนู

การส่งตรวจ	พิษเฉียบพลัน	พิษเรื้อรัง
สารหนูในเลือด	+/-	-
Spot urine As	+	+/-
24-hour urine As	+	+
สารหนูในเล็บหรือเส้นผม	-	+/-

หมายเหตุ: ในการส่งตรวจจริงอาจแตกต่างจากข้อมูลข้างต้นได้; + หมายถึง ส่งตรวจ; - หมายถึง ไม่ส่งตรวจ; +/- หมายถึง อาจส่งหรือไม่ส่งตรวจ

รับสารหนูโดยการกิน หรือการรักษาหากได้รับสารหนู มาโดยวิธีอื่นและเกิดอาการพิษแบบเฉียบพลัน

การรักษาโดยทั่วไปหรือแบบประคับประคอง: ให้การดูแลผู้ป่วยตามแนวทางการช่วยชีวิตขั้นพื้นฐาน ดูแลทางเดินหายใจ การระบายอากาศ (ventilation), ภาวะโคมา ช็อค หัวใจเต้นผิดปกติ (ถ้ามี) ให้สารน้ำทดแทนในผู้ที่ความดันโลหิตต่ำและสูญเสียน้ำ ให้ยาบีบหลอดเลือด (vasopressor) ตามความจำเป็น และเผื่อระวังภาวะแทรกซ้อนซึ่งอาจเกิดขึ้นตามมา¹⁰

การรักษากรณีรับสารหนูโดยการกิน

• **พิษจากสารหนูแบบเฉียบพลัน (acute poisoning)**^{2-4,8,10,19}

การลดการปนเปื้อน

การล้างสารพิษด้วยการใส่สายสวนกระเพาะอาหาร (gastric lavage) โดยทั่วไปจะทำภายใน 1 ชั่วโมงหลังได้รับสารพิษและผู้ป่วยไม่มีข้อห้าม เช่น ไม่ได้กินสารกัดกร่อนหรือสารไฮโดรคาร์บอนมาด้วย ในการล้างสารพิษสามารถใช้น้ำประปาหรือน้ำเกลือ (0.9% NaCl) ได้ กรณีที่ผู้ป่วยหมดสติหรือได้รับสารกดระบบประสาท จะต้องมีการใส่ท่อช่วยหายใจเพื่อป้องกันการสำลัก

ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) ประสิทธิภาพในการดูดซับสารหนูไม่ชัดเจน การศึกษาในหลอดทดลองที่จำลองสภาวะเหมือนกรดในทางเดินอาหาร พบว่าสารหนู (sodium arsenite 0.65 millimolar และ sodium arsenate 1.7 millimolar) ถูกดูดซับโดยผงถ่านกัมมันต์ในปริมาณที่น้อยมากในช่วงการทดสอบ 2 ชั่วโมงที่ 37 °C อย่างไรก็ตาม เนื่องจากความเป็นพิษที่รุนแรง จึงอาจมีผู้เชี่ยวชาญบางท่านพิจารณาให้ผงถ่านกัมมันต์แก่ผู้ป่วยได้ โดยประสิทธิภาพสูงสุดคือในช่วง 1 ชั่วโมงแรกหลังกินสารหนู ขนาดการใช้โดยทั่วไป เด็ก 1 กรัม/กิโลกรัม และผู้ใหญ่คือ 50 กรัม

การล้างสารพิษตลอดลำไส้ (whole bowel

irrigation) ทำในรายที่ได้รับสารหนูมาปริมาณมาก หรือมีผลเอกซเรย์ช่องท้องพบสารหนูตกค้างอยู่ วิธีนี้จะช่วยขับสารหนูออกจากทางเดินอาหารและช่วยลดการดูดซึมเพิ่มเติมได้ ขนาดการใช้ทั่วไปคือ polyethylene glycol balanced electrolyte solution เช่น CoLyte® ให้ผู้ป่วยกินเองหรือให้ผ่านสายให้อาหาร ในอัตราเร็ว 1.5 - 2 ลิตร/ชั่วโมง ในผู้ใหญ่ หรือ 1 ลิตร/ชั่วโมง ในเด็กอายุ 6 - 12 ปี หรือ 500 มิลลิลิตร/ชั่วโมง ในเด็กอายุ 9 เดือน - 6 ปี (เด็ก: 35 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง) จนกระทั่งอุจจาระใสหรือภาพถ่ายทางรังสีวิทยาไม่พบสิ่งตกค้าง

การลดการปนเปื้อนสามารถพิจารณาทำได้ทั้ง 3 วิธีหากผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ เช่น ผู้ป่วยกินสารหนูมาในปริมาณสูงมากและมาถึงโรงพยาบาลเร็ว ไม่เกิน 1 ชั่วโมง โดยจะเริ่มจากการทำ gastric lavage จากนั้นให้ activated charcoal และหลังจากผู้ป่วยไปเอกซเรย์ช่องท้อง พบว่ายังมีสารหนูตกค้างในทางเดินอาหาร ก็เริ่มทำ whole bowel irrigation ต่อได้ แต่ถ้าผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลช้า คือมากกว่า 1 ชั่วโมงหลังกิน อาจพิจารณาทำเฉพาะการให้ activated charcoal และดูผลเอกซเรย์ช่องท้องเพื่อพิจารณาการทำ whole bowel irrigation หรือหากผู้ป่วยกินสารหนูมาในปริมาณน้อย อาจไม่ทำการลดการปนเปื้อนวิธีใดเลยก็เป็นได้

การเร่งการขับสารพิษออก

การฟอกเลือด (hemodialysis) อาจมีประโยชน์ในรายที่มีภาวะไตวายร่วมด้วย พิจารณาทำหรือไม่เป็นรายบุคคล

การทำคีเลชัน

การทำคีเลชันเป็นการให้สารประกอบอินทรีย์เข้าไปเพื่อไปจับ (สร้างพันธะ) กับโลหะหนักแล้วเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนใหม่ซึ่งสามารถขับออกจากร่างกายได้

ผู้ป่วยที่ได้รับสารหนูแบบเฉียบพลันที่มาในกรณี

ถูกฉีดยา ปริมาณที่กินมีนัยสำคัญ และอาการรุนแรง ให้ส่ง spot urine As แล้วเริ่มคีเลชันได้เลย โดยไม่ต้องรอผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อลดเวลาในการรอเริ่มยาเพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีระดับสารหนูในปัสสาวะหลายพันไมโครกรัมต่อลิตรและบางครั้งการรายงานผลก็ใช้เวลานานหลายวัน ในระหว่างการรักษา ให้เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อติดตามระดับสารหนูที่ขับออกมาด้วย การใช้ยาจะเริ่มด้วยยาฉีด (เช่น dimercaprol) และเมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้น สามารถกินเองได้ค่อยปรับเป็นยากิน (เช่น succimer) ขนาดยาและอาการข้างเคียงแสดงดังตารางที่ 3

• พิษจากสารหนูแบบเรื้อรัง (chronic poisoning)^{4,8}

ขั้นแรกของการรักษา คือ การระบุแหล่งที่มาของการได้รับสารและหยุดการสัมผัสเพิ่มเติม

การคีเลชัน

ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษแบบเรื้อรัง แนะนำให้รอผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนจะเริ่มยา

การใช้คีเลชันในภาวะนี้มีข้อมูลสนับสนุนเรื่อง

ประสิทธิภาพของสารคีเลชันน้อย แม้ว่าการทำจะเพิ่มการขับสารหนูและลดความเข้มข้นของสารหนูในบางเนื้อเยื่อได้ แต่ผลต่ออาการเจ็บป่วย (morbidity) หรือเสียชีวิต (mortality) นั้นยังไม่ชัดเจน ดังนั้นการใช้ยาจึงควรให้ในรายที่หยุดการสัมผัสสารหนูแล้ว ต้องการจะเพิ่มการขับออกของสารหนูอย่างรวดเร็ว สภาวะผู้ป่วยไม่ได้เป็นข้อห้ามใช้ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการถูกประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญอย่างเหมาะสมแล้ว

ยาที่เป็นตัวเลือกแรก คือ ยากิน succimer ซึ่งมีความสะดวกกว่าการใช้ยาฉีดอื่น ขนาดยาที่ใช้ อาศัยข้อมูลจากการศึกษาในเด็กที่ได้รับพิษตะกั่วซึ่งคำนวณขนาดยาเป็น มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทำให้ผู้ใหญ่ที่น้ำหนักตัวมาก ขนาดยาจะมากตามไปด้วย แต่เนื่องด้วยยังขาดข้อมูลการศึกษา บางแหล่งจึงแนะนำขนาดยาสูงสุดในผู้ใหญ่ที่เกิดพิษตะกั่วที่มีอาการเล็กน้อยที่ 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (ขนาดยาช่วง 2 สัปดาห์) และขนาดยานี้ได้นำมาใช้กับผู้ป่วยที่เกิดพิษสารหนูด้วย จึงใช้ยาในขนาดนี้จนกว่าจะมีข้อมูลการศึกษาที่มากพอ ขนาดยาและอาการข้างเคียงแสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สารสำหรับคีเลชัน ขนาดที่ใช้ และผลข้างเคียง^{3,4,8,10}

สารสำหรับคีเลชัน	ขนาดใช้ยา	ผลข้างเคียง
Dimercaprol (British Anti-Lewisite, BAL)		
<ul style="list-style-type: none"> มีประโยชน์ในพิษแบบเฉียบพลันและรุนแรง ดัชนีการรักษาแคบ ตำรับยาอยู่ในน้ำมัน (oil) แม้ว่าจะทำให้สารหนูขับออกเร็วขึ้น และอาจจะช่วยยังอาการพิษบางอย่างได้ แต่ไม่ชัดเจนว่าจะช่วยป้องกันการเกิดปลายประสาทอักเสบได้ (peripheral neuropathy) 	<ul style="list-style-type: none"> ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ความแรง 100 มิลลิกรัม/ 2 มิลลิลิตร ให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อลึกๆ (deep intramuscular) 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 4 ถึง 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 2 วัน หลังจากนั้นปรับเป็นทุก 12 ชั่วโมง (7 - 10 วัน) หากเป็นผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ขนาดยาเริ่มต้นอาจจะให้ที่ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ได้และเมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้น ให้ปรับเป็นยากิน 	<ul style="list-style-type: none"> ความดันโลหิตสูง ไข้ เหงื่อออกมาก คลื่นไส้ อาเจียน น้ำลายไหลมาก น้ำตาไหลมาก น้ำมูกไหล ปวดศีรษะ ปวดบริเวณที่ฉีด เป็นฝี (abscess) บริเวณที่ฉีด เกิดเม็ดเลือดแดงแตกในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G-6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency) ขับโลหะที่จำเป็นออก (เมื่อให้ยาเป็นเวลานาน)
Dimercaptosuccinic acid (DMSA, succimer)		
<ul style="list-style-type: none"> เป็นอนุพันธ์ที่ละลายในน้ำของ BAL ดัชนีการรักษากว้างกว่า BAL 	<ul style="list-style-type: none"> ยากินแคปซูล ความแรง 200 มิลลิกรัม/แคปซูล 	<ul style="list-style-type: none"> คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง เอนไซม์ตับและเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตส

ตารางที่ 3 สารสำหรับคีเลชัน ขนาดที่ใช้ และผลข้างเคียง^{3-4,8,10} (ต่อ)

สารสำหรับคีเลชัน	ขนาดใช้ยา	ผลข้างเคียง
Dimercaptosuccinic acid (DMSA, succimer) (ต่อ)		
<ul style="list-style-type: none"> เริ่มให้เมื่อผู้ป่วยสามารถกินได้และอาการเริ่มดีแล้ว 	<ul style="list-style-type: none"> ให้ยาครั้งละ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 วัน หลังจากนั้น 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ (ในรายที่ยังมีอาการหรือระดับสารหนูในปัสสาวะยังสูงอยู่ อาจจะต้องพิจารณาให้ยาต่อ) 	<ul style="list-style-type: none"> (alkaline phosphatase, ALP) สูงขึ้น (ชั่วคราว) มีผื่น (rash), คัน เจ็บคอ น้ำมูกไหล ง่วงซึม มีความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (paresthesia), ภาวะเกล็ดเลือดมาก (thrombocytosis), มีเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลในเลือดสูง มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia)
Dimercapto-propane-sulphonic acid (DMPS, unithiol)		
<ul style="list-style-type: none"> เป็นอนุพันธ์ที่ละลายในน้ำของ BAL ดัชนีการรักษากว้างกว่า BAL 	<ul style="list-style-type: none"> ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ความแรง 50 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ขนาดที่ใช้ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันที่ 1: ให้ยาทุก 6 - 8 ชั่วโมง วันที่ 2: ให้ยาทุก 8 - 12 ชั่วโมง วันต่อไป: ให้ยาทุก 12 - 24 ชั่วโมง โดยระยะเวลาการรักษาขึ้นกับความรุนแรง 	<ul style="list-style-type: none"> ปฏิกิริยาการแพ้ เพิ่มการขับทองแดงและสังกะสี คลื่นไส้ อาการคัน เวียนศีรษะบ้านหมุน (vertigo), อ่อนเพลีย
D-penicillamine		
<ul style="list-style-type: none"> ให้กรณีที่ไม่มียาคีเลชันอื่น 	<ul style="list-style-type: none"> ยากินแคปซูล ความแรง 250 มิลลิกรัม/แคปซูล ขนาดที่ใช้ 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 6 ชั่วโมง หรือ ผู้ใหญ่ 1 - 1.5 กรัม แบ่งให้ 4 ครั้ง/วัน 	<ul style="list-style-type: none"> มีไข้ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง มีโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria), และปวดกล้ามเนื้อ (myalgia), กลุ่มอาการของโรคไต (nephrotic syndrome), ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน ความผิดปกติของเม็ดเลือด เช่น leukopenia, thrombocytopenia, aplastic anemia, agranulocytosis, ตับอักเสบที่มีการคั่งของน้ำดี (cholestatic hepatitis), ระวังการใช้ยาในผู้ที่แพ้เพนนิซิลิน

การให้สารคีเลชันจะพิจารณาหยุดเมื่อ 24-hour urine As น้อยกว่า 50 ไมโครกรัม/ลิตร⁴

การรักษาหากได้รับสารหนูมาโดยวิธีอื่นและเกิดอาการพิษแบบเฉียบพลัน^{3,10,20}

- หากได้รับสารหนูโดยการสูดดม พบบ่อยในคนที่ทำงานกับสารหนู โดยองค์กร U.S. Occupational Safety, and Health Administration (OSHA) กำหนดระดับปฏิบัติการ (action level) ของสารหนูอนินทรีย์ในอากาศระยะเวลา 8 ชั่วโมง

ทำงานคือ 5 ไมโครกรัม/ลูกบาศก์เมตร

สำหรับการรักษาจะเริ่มต้นด้วยหลีกเลี่ยงการสัมผัสสารหนูและส่งต่อผู้ป่วยไปยังผู้เชี่ยวชาญเพื่อเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง การคีเลชันขึ้นกับอาการทางคลินิกของผู้ป่วยและความเข้มข้นของสารหนูในปัสสาวะ

- หากได้รับสารหนูทางผิวหนัง

สารหนูทำให้เกิดผื่นแพ้จากการสัมผัส (contact

dermatitis) หรือผื่นผิวหนังลอก (exfoliative rash) ได้ การรักษาคือให้ล้างบริเวณที่สัมผัสให้สะอาด และหลีกเลี่ยงการสัมผัสทางผิวหนังเพิ่มเติม ยาทาากลุ่มสเตียรอยด์อาจจะช่วยบรรเทาอาการอักเสบได้

• ทางตา

ล้างตาด้วยน้ำสะอาดหรือน้ำเกลือ (0.9% NaCl) อย่างน้อย 1 ลิตร หรือเป็นเวลา 15 - 30 นาที และพบจักษุแพทย์ทันที

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงอายุ 44 ปี น้ำหนัก 60 กิโลกรัม เป็นผู้ป่วยนอกมาตรวจเรื่องผื่นผิวหนัง แพทย์สงสัยการเกิดพิษจากสารหนูจึงส่งปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางพิษวิทยา ผู้ป่วยมีอาการทั่วไปปกติ ไม่มีกล้ามเนื้ออ่อนแรง อ่อนเพลียเล็กน้อย

ประวัติ: ประมาณ 6-7 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีผื่นคันตามตัว ขาหนีบมีรอยดำ เริ่มสังเกตว่าผิวคล้ำลง เป็นจุดแข็งเหมือนกระ ผิด้านหน้าที่มีฝ่ามือฝ่าเท้า ผิวแห้ง ไม่มีอาการเจ็บ ไม่มีอาการผิดปกติอื่นก่อนหน้า ไม่มีอาการชา

5 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีเม็ดแข็งๆ ขึ้นที่มือและเท้า ไม่มีก่อนผิดปกติ ปัสสาวะอุจจาระปกติ

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่งแล้วถูกสงสัยว่าน่าจะมีโลหะหนักในร่างกาย จึงแนะนำให้ตรวจเพิ่มเติมที่โรงพยาบาลใหญ่

ประมาณ 1 สัปดาห์ก่อน ได้มาพบแพทย์ที่แผนกผิวหนัง แล้วตรวจพบว่ามีความผิดปกติของผิวหนัง สงสัยภาวะพิษสารหนู จึงให้เก็บปัสสาวะส่งตรวจและส่งพบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางพิษวิทยา

ประวัติสังคม: เป็นแม่บ้าน ไม่มีประวัติการได้รับสารเคมีเรื้อรังหรือสัมผัสสารพิษ ที่บ้านเป็นร้านล้างรูปใช้น้ำยา 3 ชนิด แต่ตนเองไม่ได้ไปทำบ่อย บ้านทาสีใหม่

เมื่อประมาณ 3 ปีก่อน คนในบ้านไม่มีอาการแบบเดียวกัน

ประวัติยา/อาหารเสริม: กินวิตามิน 2 ชนิดมาประมาณ 2 - 3 ปี เป็นยาการแพทย์ทางเลือกโฮมีโอพาธี (homeopathy) ชนิดเม็ด กินต่อเนื่องมาทุกวัน

ผลตรวจร่างกาย: พบ Mees' lines, hyperkeratosis ที่ฝ่ามือและฝ่าเท้า, hypo-hyperpigmentation ทั่วลำตัวโดยเฉพาะที่หน้าอกและหลัง ส่วนระบบอื่นๆ ผลการตรวจอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยไม่มีอาการชาตามปลายมือปลายเท้า

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

24-hour urine As = 6 mcg/L (ผล 24-hour urine As เมื่อสัปดาห์ก่อน = 7.91 mcg/L (19.22 mcg/day และปริมาตรปัสสาวะ 24 ชั่วโมง = 2,430 mL) หลังจากนั้น ผู้ป่วยได้รับคำแนะนำให้หยุดยาโฮมีโอพาธี

Urine creatinine = 32.46 mg/dL

คลื่นไฟฟ้าหัวใจ ไม่พบความผิดปกติ

ผลการตรวจค่าการทำงานของตับ ไต อิเล็กโทรไลต์ ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดแดงจากนัดครั้งก่อน อยู่ในเกณฑ์ปกติ

วินิจฉัย: ภาวะพิษสารหนูเรื้อรังที่มีอาการแสดงทางคลินิกทางผิวหนัง สาเหตุจากเม็ดยาโฮมีโอพาธี

ผู้ป่วยรายนี้เข้ารับการตรวจอย่างต่อเนื่องมาประมาณหนึ่งเดือน โดยเริ่มจากหน่วยตรวจทางผิวหนังเป็นลำดับแรก ต่อมามีการส่งปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางพิษวิทยาเพื่อวินิจฉัยภาวะพิษสารหนู แม้ว่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าระดับของสารหนูไม่สูง แต่ผู้ป่วยรายนี้แสดงความประสงค์จะทำการรักษาด้วยการคีเลชัน แพทย์จึงได้ให้ succimer ขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แก่ผู้ป่วย 1 สัปดาห์ แล้วนัดมาตรวจติดตามต่อ (chelating agent for challenge test) โดยคำสั่งใช้ยา คือ succimer (ขนาด 200 มิลลิกรัม/แคปซูล) 3 แคปซูล ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 วัน จากนั้น 2

แคปซูล ทุก 12 ชั่วโมง

ตรวจติดตามหลังเริ่มการคีเลชัน พบว่า ผู้ป่วยไม่เกิดอาการผิดปกติ ผลตรวจ urine As พบการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย แต่ตรวจพบว่ามีค่า absolute neutrophil count (ANC) ลดลงประมาณครึ่งหนึ่ง จากเดิม $5,602 \text{ cell/mm}^3$ เป็น $2,124 \text{ cell/mm}^3$ แพทย์จึงพิจารณาหยุดยา (มีคำแนะนำว่า ANC $<1200 \text{ cell/mm}^3$ ควรหยุดการรักษา)² และแนะนำวิธีการปฏิบัติตนอย่างอื่นทดแทน

อภิปราย^{2,5,8,10,22}

ผู้ป่วยรายนี้ มีอาการแสดงทางคลินิกด้านผิวหนังที่เด่นชัด คือพบ Mees' lines, hyperkeratosis และ hypo-hyperpigmentation ซึ่งเป็นอาการที่พบได้บ่อยในภาวะพิษสารหนูเรื้อรัง ร่วมกับประวัติการใช้ยาไฮมีโอพาธีย์ซึ่งสารหนูมีรายงานในยาเหล่านี้ได้ จึงทำให้คิดถึงพิษเรื้อรังจากสารหนูได้มาก การศึกษาของ Chakraborti D. และคณะ²¹ ในปี พ.ศ. 2546 รายงานว่ามีผู้ใช้ยาไฮมีโอพาธีย์ที่มีสารหนูมาอย่างน้อย 1 ปี เกิดความผิดปกติทางผิวหนังขึ้นทั่วตัว คือ สีของผิวหนังเปลี่ยนแปลงเป็นเข้มขึ้น โดยที่บางบริเวณเป็นสีอ่อน อีกทั้งยังพบว่าเกิด keratosis ในผู้ป่วยรายหนึ่งด้วย สำหรับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบผู้ป่วยรายหนึ่งมีเม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ และซีดเล็กน้อย ส่วนผลตรวจ 24-hr urine As พบว่ารายหนึ่งมีค่าสูง ในขณะที่อีกรายค่าอยู่ในช่วงปกติ ซึ่งคล้ายคลึงกับผู้ป่วยรายนี้ที่มีความผิดปกติทางผิวหนัง โดยที่ผลตรวจ urine As อยู่ในช่วงปกติ ในการศึกษาที่มีการส่งตรวจระดับสารหนูในตัวอย่างเส้นผมและเล็บด้วยซึ่งพบว่าค่าสูงกว่าปกติไปมาก แต่ในผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ส่งตรวจด้วยเนื่องจากห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลไม่สามารถตรวจวัดได้ ข้อเสนอแนะเพิ่มเติมในการส่งตรวจสารหนูของผู้ป่วยรายนี้คือ ควรมีการเก็บตัวอย่างยาไฮมีโอพาธีย์เพื่อเอาไปตรวจ

ระดับสารหนูด้วย เพื่อให้มั่นใจได้ว่าเป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยในครั้งนี้จริงและสามารถนำมาขยายผลเพื่อให้หน่วยงานของรัฐเข้าไปตรวจสอบได้

การรักษาในผู้ป่วยรายนี้ แพทย์ได้แนะนำให้ส่งตรวจ 24-hour urine As และการตรวจร่างกายอื่น เช่น การทำงานของตับ ไต ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดแดง ประกอบการรักษาจะเริ่มให้ยาคีเลชันเนื่องจากไม่มีความจำเป็นที่จะต้องเริ่มยาทันทีดังเช่นในกรณีของพิษแบบเฉียบพลัน การคีเลชันในภาวะพิษสารหนูเรื้อรังมีข้อมูลการศึกษาน้อย จึงเป็นอีกหนึ่งข้อจำกัดของการใช้ยา ในผู้ป่วยรายนี้พบว่าผลการตรวจ urine As ไม่สูง ซึ่งหากหยุดการสัมผัสสารหนูที่อาจเป็นสาเหตุและรอให้สารหนูขับออกทางปัสสาวะอาจจะเพียงพอแล้ว อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยมีอาการแสดงทางคลินิกและแสดงความประสงค์ที่จะใช้ยา แพทย์จึงได้พูดคุยถึงประโยชน์และความเสี่ยงจากยา พร้อมกับสั่งยาให้แก่ผู้ป่วยและนัดติดตามอาการโดยเร็ว ก่อนจะครบระยะเวลาที่จะต้องให้ยาจริง โดยยาที่เป็นตัวเลือกแรกคือ succimer ซึ่งเป็นยากิน สะดวกแก่ผู้ใช้ ไม่จำเป็นต้องมาฉีดยาที่โรงพยาบาลทุกวัน และมีผลข้างเคียงต่ำ ซึ่งถือว่าเลือกใช้ตัวยาได้อย่างเหมาะสมแล้ว ทั้งนี้ในการรักษาจริงจะต้องใช้ succimer ประมาณ 19 วัน แต่ในรายนี้ แพทย์สั่งยา 7 วันก่อนในช่วงแรก เนื่องจากข้อบ่งชี้ไม่ชัดเจนนักและยามีราคาสูง จึงอาจจะไม่คุ้มค่าได้

หลังจากเริ่มยาแล้ว ควรมีการติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น การทำงานของตับ ไต ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดแดง, urine As เพื่อประเมินผลการรักษาด้วย ซึ่งในรายนี้ พบว่า ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ค่า ANC ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ในระยะเวลาประมาณ 1 สัปดาห์ ทำให้สงสัยถึงผลข้างเคียงของ succimer ต่อระบบเลือด (เช่น eosinophilia, neutropenia, quantitative disorders of platelets (increase)) จึงพิจารณาให้

ผู้ป่วยหยุดการรักษาและนัดติดตามต่อ การหยุดยาในรายนี้ ไม่น่าจะส่งผลกระทบต่อภาวะพิษ เนื่องจากระดับสารหนูในปัสสาวะไม่ได้สูงตั้งแต่แรก นอกจากนี้การที่ให้ผู้หยุดยดรับสารที่คาดว่าจะมีสารหนูเพิ่มเติม รอให้สารหนูขับออกเองทางปัสสาวะ แม้จะนานแต่น่าจะเพียงพอแล้ว ส่วนการรักษา keratosis ซึ่งเป็นอาการสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยรายนี้ต้องมาโรงพยาบาลนั้น ตามการศึกษาของ Son SB และคณะ²² ได้กล่าวถึงการรักษาไว้หลายวิธี เช่น การตัดก้อนที่ผิวหนัง การจี้เย็น (cryotherapy) การจี้ด้วยไฟฟ้าแล้วขูดออก (electrodessication with curettage) การให้ยากิน acitretin การใช้ยาทาเคมีบำบัด 5-fluorouracil ยาทา 5% imiquimod หรือยาทา salicylic acid ร่วมกับ lactic acid ที่ช่วยให้ผิวหนังลอก (keratolytic)

สำหรับผู้ป่วยรายนี้ แพทย์ประเมินเรื่องผิวหนังว่าเป็นระดับที่ไม่รุนแรง จึงให้เพียงการรักษาเบื้องต้น คือยาทาที่ช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง ยาตามอาการ และยาทา salicylic acid ที่ช่วยให้ผิวหนังลอก สำหรับคำแนะนำเพิ่มเติมที่ผู้ป่วยควรได้รับ เช่น ควรหยุดรับสารหนูเพิ่มเติมซึ่งสงสัยว่ามาจากยาไฮมิโอพาธิยี่ที่ใช้ เฝ้าระวังอาการพิษเรื้อรัง (เช่น peripheral neuropathy, เกิดก่อนเนื้อผิดปกติที่สงสัยว่าเป็นมะเร็ง) และควรติดตามการทำงานของร่างกายเป็นระยะ เช่น อย่างน้อยทุก 1 ปี

กรณีในโรงพยาบาลที่ไม่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทาง

พิษวิทยาให้คำปรึกษา การขอรับคำปรึกษาจากศูนย์พิษวิทยา เช่น ศูนย์พิษวิทยาศิริราช ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี จะช่วยในเรื่องการวินิจฉัย แนะนำการให้ยาด้านพิษ รวมถึงการให้คำแนะนำในการประสานงาน การเบิกยากรณีที่ไม่มียาด้านพิษในโรงพยาบาล ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมมากยิ่งขึ้น ปัจจุบันไม่มีการรักษาใดที่พิสูจน์ว่าสามารถรักษาพิษเรื้อรังจากสารหนูได้ดีที่สุด แต่มีแนวความคิดว่าสารต้านอนุมูลอิสระอาจนำมาใช้ได้ ซึ่งยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตเพื่อมาสนับสนุนทฤษฎีนี้

สรุป

สารหนูพบได้ทั่วไปในสิ่งแวดล้อม ทั้งจากธรรมชาติที่เกิดขึ้นเองและจากมนุษย์สร้างขึ้น การรับสารหนูเข้าสู่ร่างกายไม่ว่าจะการกิน การหายใจ หรือผิวหนังทำให้สารหนูสะสมได้ในร่างกาย ส่งผลให้เกิดความผิดปกติขึ้นในหลายระบบของร่างกายและอาจแตกต่างกันได้ระหว่างบุคคล ในภาวะพิษเฉียบพลันและเรื้อรัง การรักษาที่สำคัญที่สุดคือ การหยุดสัมผัสเพิ่มเติมและให้การดูแลแบบประคับประคองอย่างเหมาะสม ส่วนการรักษาด้วยการทำคีเลชัน ให้พิจารณาเป็นรายบุคคลโดยใช้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและอาการทางคลินิกประกอบกัน ดังเช่นในกรณีศึกษาข้างต้นซึ่งสงสัยพิษเรื้อรังจากยาไฮมิโอพาธิยี่ที่แม้ระดับสารหนูในปัสสาวะจะต่ำแต่ยังให้ทำคีเลชัน อย่างไรก็ตามเมื่อเริ่มวิธีการรักษานี้แล้ว ควรนัดติดตามอย่างใกล้ชิดด้วยเพราะตัวยาเองมีผลข้างเคียง

<https://www.micromedexsolutions.com>.

เอกสารอ้างอิง

1. จีรศักดิ์ กาญจนางค์กุล. ภาวะพิษต่อระบบประสาท. ชลบุรี: ชลบุรีการพิมพ์; 2556. หน้า 107-10.
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Arsenic toxicity [Internet]. 2009 [cited 2018 Dec 19]. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/cssem/arsenic/docs/arsenic.pdf>.
3. IBM Micromedex®. Arsenic: POISINDEX® [Internet]. Greenwood Village, Colorado, USA: IBM Watson Health; c2018; [cited 2018 Dec 18]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>.
4. จารุวรรณ ศรีอาภา, บรรณาธิการ. ยาต้านพิษ 1. กรุงเทพฯ: ศรีเมืองการพิมพ์; 2554. หน้า 43-55.
5. Ratnaik RN. Acute and chronic arsenic toxicity: review. Postgrad Med J [Internet]. 2003 Jul; [cited 2020 Mar 3]; 79(933):391-6. Available from: <https://pmj.bmj.com/content/79/933/391.long> DOI: 10.1136/pmj.79.933.391.
6. อนามัย (ธีรวิโรจน์) เทศกะทีก. พิษจากสารหนูจากการประกอบอาชีพ. พิษสารเคมีจากการทำงาน รู้ทันป้องกันได้.

- กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2554. หน้า 149-50.
7. ลักษณะ เหล่าเกียรติ. ความผิดปกติและโรคที่มีสาเหตุจากสิ่งแวดล้อมทางเคมี. การบาดเจ็บ ความผิดปกติและโรคจากการทำงาน: การป้องกัน. ปทุมธานี: โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์; 2560. หน้า 59.
 8. Goldman RH. Arsenic exposure and poisoning [Internet]. Waltham, MA: Uptodate; updated 2018 May 23; [cited 2018 Dec 18]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/arsenic-exposure-and-poisoning>.
 9. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for arsenic [Internet]. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; updated 2019 Sep 26; [cited 2020 Mar 5]. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.pdf>.
 10. Olson KR, editor. Poisoning and Drug Overdose. 7th ed. NY: McGraw-Hill Education; 2018.
 11. Lai MW, Boyer EW, Kleinman ME, Rodig NM, Ewald MB. Acute arsenic poisoning in two siblings. Pediatrics [Internet]. 2005 Jul; [cited 2020 Mar 10];116(1):249-57. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/116/1/249.long> DOI: 10.1542/peds.2004-1957.
 12. Greenberg C, Davies S, McGowan T, Schorer A, Drage C. Acute respiratory failure following severe arsenic poisoning. Chest [Internet]. 1979 Nov; [cited 2020 Mar 10];76(5):596-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369216410299?via%3Dihub> DOI: 10.1378/chest.76.5.596.
 13. Moore DF, O'Callaghan CA, Berlyne G, Ogg CS, Davies HA, House IM, et al. Acute arsenic poisoning: absence of polyneuropathy after treatment with 2,3-dimercaptopropanesulphonate (DMPS). J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 1994 Sep; [cited 2020 Mar 11]; 57(9):1133-5. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/57/9/1133.long> DOI: 10.1136/jnnp.57.9.1133.
 14. Morton WE, Caron GA. Encephalopathy: an uncommon manifestation of workplace arsenic poisoning?: abstract. Am J Ind Med [Internet]. 1989 [cited 2020 Mar 11]; 15(1):1-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2929604> DOI: 10.1002/ajim.4700150102.
 15. Bartolomé B, Córdoba S, Nieto S, Fernández-Herrera J, García-Díez A. Acute arsenic poisoning: clinical and histopathological features. Br J Dermatol [Internet]. 1999 Dec; [cited 2020 Mar 10]; 141(6):1106-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1046/j.1365-2133.1999.03213.x> DOI: 10.1046/j.1365-2133.1999.03213.x.
 16. Breuer C, Oh J, Nolkemper D, Achilles EG, Fischer L, Eglite I, et al. Successful detoxification and liver transplantation in a severe poisoning with a chemical wood preservative containing chromium, copper, and arsenic. Transplantation [Internet]. 2015 Apr; [cited 2020 Mar 10]; 99(4):e29-30. Available from: <https://insights.ovid.com/article/00007890-201504000-00043> DOI: 10.1097/TP.0000000000000654.
 17. Cox RD, Orledge J. Inadvertent poisoning of seven teenagers with monosodium methanearsonate. Clin Toxicol (Phila) [Internet]. 2011 Mar; [cited 2020 Mar 10]; 49(3):167-70. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15563650.2011.559473> DOI: 10.3109/15563650.2011.559473.
 18. Lee JJ, Kim YK, Cho SH, Park KS, Chung JJ, Cho D, et al. Hemolytic anemia as a sequela of arsenic intoxication following long-term ingestion of traditional Chinese medicine. J Korean Med Sci [Internet]. 2004 Feb; [cited 2020 Mar 13]; 19(1):127-9. Available from: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2004.19.1.127> DOI: 10.3346/jkms.2004.19.1.127.
 19. จารุวรรณ ศรีอากา. การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ. ใน: จารุวรรณ ศรีอากา, บรรณาธิการ. ยาต้านพิษ 3. สมุทรปราการ: สแกน แอนด์ พริ้นท์; 2556. หน้า 23-4.
 20. Stevens S. How to irrigate the eye. Community Eye Health 2016;29(95):56.
 21. Chakraborti D, Mukherjee SC, Saha KC, Chowdhury UK, Rahman MM, Sengupta MK. Arsenic toxicity from homeopathic treatment. J Toxicol Clin Toxicol [Internet]. 2003; [cited 2020 Mar 13]; 41(7):963-7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/CLT-120026518?src=recsys> DOI: 10.1081/CLT-120026518.
 22. Son SB, Song HJ, Son SW. Successful treatment of palmoplantar arsenical keratosis with a combination of keratolytics and low-dose acitretin. Clin Exp Dermatol [Internet]. 2008 Mar; [cited 2020 Apr 7];33(2):202-4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2230.2007.02596.x> DOI: 10.1111/j.1365-2230.2007.02596.x

Canagliflozin ก็การรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ศิริภา สุนเจริญ, ภ.บ.*

บทคัดย่อ

Canagliflozin เป็นยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 กลุ่ม sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors ออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium-glucose co-transporter 2 receptor ที่หลอดเลือดส่วนต้น ทำให้ลดการดูดซึมกลับของกลูโคสที่ผ่านการกรองและลดระดับการกระตุ้นที่น้อยที่สุดที่มีผลต่อการเคลื่อนย้ายของกลูโคสของไต และมีผลเพิ่มการขับถ่ายของกลูโคสทางปัสสาวะ ทำให้ความเข้มข้นของน้ำตาลในพลาสมาที่เพิ่มสูงขึ้นนั้นลดลง โดยไม่มีผลกระตุ้นการหลั่งอินซูลินของตับอ่อน ปริมาณน้ำตาลที่ถูกขับออกทางปัสสาวะจะขึ้นกับระดับน้ำตาลที่สูงเกินในกระแสเลือดและอัตราการกรองของไต จึงมีความเสี่ยงต่ำที่จะเกิด hypoglycemia เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว แต่มีโอกาสเกิด hypoglycemia สูงขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยาฉีดอินซูลินหรือยาที่กระตุ้นให้เกิดการหลั่งอินซูลิน จึงควรลดขนาดยาฉีดอินซูลินหรือยาที่กระตุ้นให้เกิดการหลั่งอินซูลิน canagliflozin จะถูกเมแทบอลิซึมผ่านกระบวนการ O-glucuronidation เป็นหลักและ CYP3A4 บางส่วน จึงเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่มีผลต่อ CYP3A4 ได้น้อย ขนาดยาที่แนะนำคือรับประทาน canagliflozin วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหาร อาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่จะเกี่ยวข้องกับภาวะปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์ ได้แก่ การติดเชื้อของท่อทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ อาการปัสสาวะมากและบ่อยผิดปกติ มีรายงานว่า canagliflozin ลดความเสี่ยงในการเกิด MI, stroke และ cardiovascular death ได้ จึงมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี cardiovascular disease

คำสำคัญ: โรคเบาหวานชนิดที่ 2, canagliflozin, SGLT2 inhibitors, Type 2 diabetes

บทนำ¹⁻⁶

โรคเบาหวาน เป็นความผิดปกติทาง metabolic แสดงออกโดยมีภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูง เป็นผลมาจากความผิดปกติของการหลั่งอินซูลิน การออกฤทธิ์ของอินซูลิน หรือทั้งสองอย่าง โรคเบาหวานมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของกระบวนการสร้างและสลายคาร์โบไฮเดรต ไขมัน และโปรตีน ในร่างกาย การมีภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นระยะเวลานาน หากไม่ได้รับการรักษาอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลัน เช่น

ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนจากเบาหวาน (diabetic ketoacidosis) โคมาเนื่องจากออสโมลาร์สูงที่ไม่ได้เกิดจากคีโตน (nonketotic hyperosmolar coma) และภาวะแทรกซ้อนเรื้อรัง รวมถึงความผิดปกติของหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular), หลอดเลือดขนาดใหญ่ (macrovascular) และความผิดปกติของเส้นประสาท (neuropathic) ซึ่งทำให้เกิดความล้มเหลวของอวัยวะต่างๆ ของร่างกายโดยเฉพาะตา ไต เส้นประสาทและหลอดเลือด

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

การแบ่งประเภทของโรคเบาหวาน

1. Type 1 diabetes mellitus (insulin-dependent, juvenile-onset) เกิดจากร่างกายผลิตอินซูลินได้ไม่เพียงพอ เนื่องจากการทำลาย β -cell ของตับอ่อน อาจเกิดจากภูมิคุ้มกัน (cellular-mediated autoimmune) หรือเกิดโดยไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic)

2. Type 2 diabetes mellitus (non-insulin-dependent, adult-onset) เกิดจากการที่ร่างกายมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ร่วมกับความบกพร่องในการผลิตอินซูลินที่เหมาะสม (insulin deficiency) เป็นชนิดที่พบมากที่สุดของคนไทย

3. Gestational diabetes mellitus (GDM) เป็นภาวะเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ซึ่งไม่เคยมีประวัติเบาหวานมาก่อน พบมากในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุมาก อ้วน หรือมีประวัติครอบครัวเป็นเบาหวาน ซึ่งหญิงตั้งครรภ์และทารกในครรภ์ที่มีภาวะนี้ จะเพิ่มความเสี่ยงที่จะเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ในอนาคต

4. Other specific types เช่น เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการทำงานของ β -cell หรือมีผลต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ ความผิดปกติที่เกิดจากยาหรือสารเคมี (เช่น pentamidine, glucocorticoids, phenytoin, gamma-interferon, nicotinic acid, diazoxide) หรือจากการติดเชื้อ (เช่น congenital rubella, cytomegalovirus) เป็นต้น

ตารางที่ 1 เป้าหมายการควบคุมเบาหวานสำหรับผู้ใหญ่³

การควบคุมเบาหวาน	เป้าหมาย		
	ควบคุมเข้มงวดมาก	ควบคุมเข้มงวด	ควบคุมไม่เข้มงวด
ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร	>70-110 mg/dL	80-130 mg/dL	140-170 mg/dL
ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร 2 ชั่วโมง	<140 mg/dL	-	-
ระดับน้ำตาลในเลือดสูงสุดหลังอาหาร	-	<180 mg/dL	-
HbA1C (% of total hemoglobin)	<6.5%	<7.0%	7.0-8.0%

เป้าหมายของการรักษาโรคเบาหวาน

การกำหนดเป้าหมายให้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละราย ควรดำเนินการโดยคำนึงถึงอายุ ระยะเวลาที่เป็นโรคเบาหวาน การมีโรคแทรกซ้อนเรื้อรัง ความเจ็บป่วยหรือความพิการร่วมและความรุนแรง รวมทั้งการเกิดผลกระทบจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ดังนี้

1. ผู้ใหญ่ที่เป็นโรคเบาหวานในระยะเวลาไม่นาน ไม่มีภาวะแทรกซ้อนหรือโรคร่วมอื่น ควรควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้เป็นปกติหรือใกล้เคียงปกติตลอดเวลา คือการควบคุมเข้มงวดมาก เป้าหมาย HbA1C <6.5% (ตารางที่ 1) แต่ไม่สามารถทำได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ปัญหาของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเข้มงวดมาก คือ การเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น โดยทั่วไปเป้าหมายการควบคุมคือ HbA1C < 7.0%

2. ผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำบ่อยหรือรุนแรง ผู้ป่วยที่มีโรคแทรกซ้อนรุนแรงหรือมีโรคร่วมหลายโรค ควรควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ให้เป้าหมายระดับ HbA1C ไม่ควรต่ำกว่า 7.0%

3. ผู้สูงอายุ (อายุ >65 ปี) ควรพิจารณาสุขภาพโดยรวมของผู้ป่วยและแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม เพื่อกำหนดเป้าหมายในการรักษา คือ

3.1 ผู้ป่วยสูงอายุที่สุขภาพดีไม่มีโรคร่วม ให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในระดับเข้มงวด (ตารางที่ 1) เป้าหมาย HbA1C <7.0%

3.2 ผู้ป่วยที่สามารถช่วยเหลือตัวเองในการ

ดำเนินกิจกรรมประจำวันได้ (functionally independent) และมีโรคร่วม (comorbidity) อื่นๆ ที่ต้องได้รับการดูแลร่วมด้วย ให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้เป้าหมายระดับ HbA1C 7.0-7.5%

3.3 ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการช่วยเหลือและดูแลใกล้ชิดในการดำเนินกิจกรรมประจำวัน (functionally dependent) ให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้เป้าหมายระดับ HbA1C 7.0-8.0% และควรเลือกใช้ยาที่บริหารยาไม่ยุ่งยากและมีความเสี่ยงน้อยต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ และให้ความรู้แก่ผู้ดูแลผู้ป่วยในการปฏิบัติตัวเพื่อป้องกันและแก้ไขภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

4. ผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีชีวิตรอดได้ไม่เกิน 1 ปี (life expectancy < 1 ปี) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยอย่างมากหรือเป็นโรคมะเร็ง (ระยะสุดท้าย) การรักษาโรคเบาหวาน มุ่งเน้นให้ผู้ป่วยรู้สึกสบาย และไม่เกิดอาการจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ให้ได้รับการดูแลที่บ้านที่ช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีจนวาระสุดท้าย จะไม่กำหนดเป้าหมายระดับ HbA1C

5. ผู้ป่วยเบาหวานเด็กและวัยรุ่น ให้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้เป้าหมายระดับ HbA1C < 7.5%

การใช้ยา sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors เพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือด

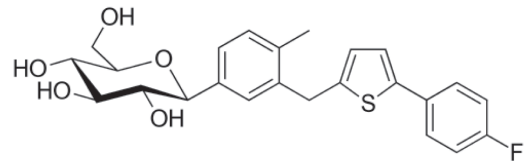
ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาตัวใหม่ๆ ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานเพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น โดยเฉพาะกลุ่ม sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors ที่มีประสิทธิภาพดีและลดผลข้างเคียงจากการใช้ยา โดยเฉพาะการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ โดยยาจะไปยับยั้ง SGLT2 ที่ไต ทำให้การดูดกลับน้ำตาลกลูโคสที่ไตลดลง มีผลทำให้ขับน้ำตาลกลูโคสออกทางปัสสาวะมากขึ้น จึงสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้โดยไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือด

ต่ำ ซึ่งเมื่อวันที่ 29 มีนาคม ค.ศ. 2013 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้อนุมัติการใช้ยาลดน้ำตาลตัวใหม่ คือ canagliflozin ซึ่งเป็นยาตัวแรกในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ชนิดรับประทาน สำหรับการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ใหญ่

ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนจำหน่ายในประเทศต่างๆ มี 7 ชนิด คือ canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin และ ertugliflozin สำหรับในประเทศไทยที่ขึ้นทะเบียนจำหน่ายมี 3 ชนิด คือ canagliflozin, dapagliflozin และ empagliflozin (ตารางที่ 2)

ข้อมูลของยา canagliflozin

ข้อมูลทั่วไป⁷⁻⁸



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ Canagliflozin⁷

ชื่อสามัญ : Canagliflozin

ชื่อการค้า : Invokana®

ผู้แทนจำหน่าย : Janssen Pharmaceuticals

ชื่อทางเคมี : (1S)-1,5-Anhydro-1-C-[3-[[[5-(4-fluorophenyl)-2-thienyl]methyl]-4-methylphenyl]-D-glucitol

สูตรโมเลกุล : C₂₄H₂₅FO₅S โดยมีสูตรโครงสร้างแสดงในรูปที่ 1

รูปแบบยา : ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม มี 2 ขนาด

ขนาด 100 มิลลิกรัม เป็นยาเม็ดรูปรี นูนทั้งสองด้าน เคลือบฟิล์มสีเหลืองพิมพ์ตัวอักษร “CFZ” บนเม็ดยา ด้านหนึ่ง อีกด้านหนึ่งพิมพ์ตัวอักษร “100” แต่ละเม็ด

ตารางที่ 2 ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ที่ขึ้นทะเบียนจำหน่ายในประเทศไทย^{6,27}

ชื่อสามัญ	ชื่อการค้า (มิลลิกรัมต่อเม็ด)	ขนาดยา	วันที่ที่อนุมัติทะเบียนจาก		ประเทศที่ยา ขึ้นทะเบียน
			US FDA	Thai FDA	
Canagliflozin	Invokana [®]	100, 300	March 29, 2013	April 7, 2015	US, EU, Japan, Thailand
Dapagliflozin	Forxiga [®] (ใน US ใช้ชื่อ Farxiga [®])	5, 10	January 8, 2014	August 28, 2014	US, EU, Japan, Thailand
Empagliflozin	Jardiance [®]	10, 25	August 1, 2014	October 22, 2015	US, EU, Thailand

EU = European Union; FDA = Food and Drug Administration; US = United States

ประกอบด้วยตัวยา canagliflozin hemihydrate 102 มิลลิกรัม ซึ่งมีปริมาณเท่ากับ canagliflozin 100 มิลลิกรัม

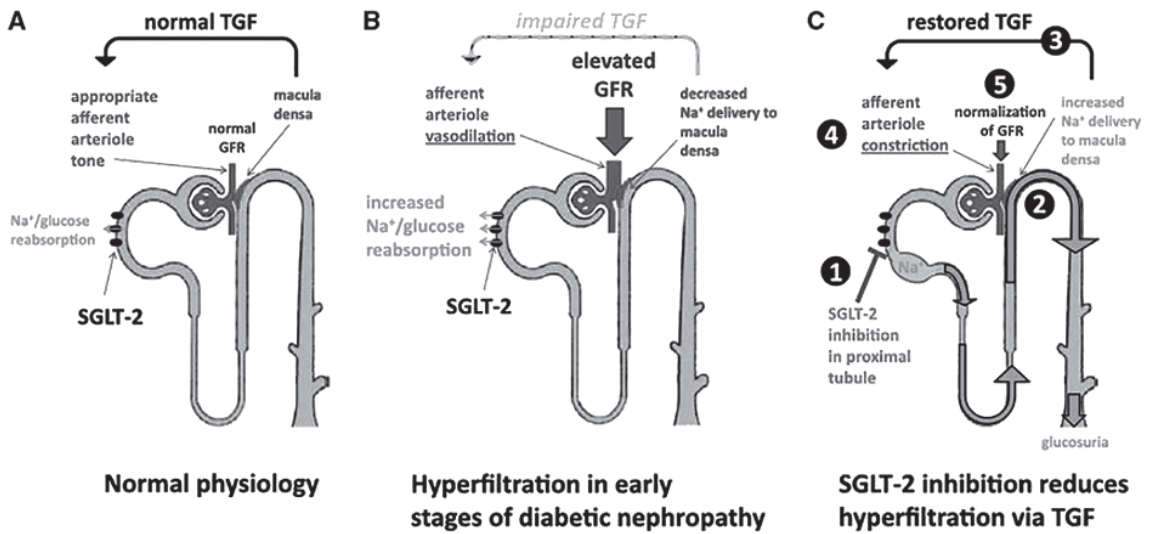
ขนาด 300 มิลลิกรัม เป็นยาเม็ดรูปรี นูนทั้งสองด้าน เคลือบฟิล์มสีขาว พิมพ์ตัวอักษร “CFZ” บนเม็ดยา ด้านหนึ่ง อีกด้านหนึ่งพิมพ์ตัวอักษร “300” แต่ละเม็ด ประกอบด้วยตัวยา canagliflozin hemihydrate 306 มิลลิกรัม ซึ่งมีปริมาณเท่ากับ canagliflozin 300 มิลลิกรัม

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์⁸⁻¹²

• กลไกการออกฤทธิ์

canagliflozin เป็นยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ทำหน้าที่ยับยั้ง SGLT2 ที่หลอดไตส่วนต้น (early proximal tubule) ซึ่ง SGLT2 จะจับกับน้ำตาลกลูโคสอย่างหลวมๆ (low affinity) แต่จับได้ปริมาณมาก (high capacity) จึงมีหน้าที่ดูดซึมน้ำตาลกลูโคสที่ผ่านการกรองของรูกระบอกไตกลับเข้าสู่กระแสเลือดได้ถึงร้อยละ 90 ของปริมาณที่ถูกกรองได้ทั้งหมด โดยโซเดียมจะเคลื่อนผ่าน SGLT2 คู่กับกลูโคสในอัตราส่วน 1:1 ด้วยกระบวนการ secondary active-transport เนื่องจากเป็นการเคลื่อนที่ของกลูโคสจากบริเวณที่มีความเข้มข้นต่ำไปยังบริเวณที่มีความเข้มข้นสูงโดยอาศัยพลังงาน

ไฟฟ้าเคมีที่เกิดขึ้นจากการเคลื่อนที่ของโซเดียมระหว่างเซลล์ (รูปที่ 2-A) ผู้ป่วยเบาหวานจะมีการดูดซึมกลับของน้ำตาลกลูโคสโดยไตเพิ่มมากขึ้น (รูปที่ 2-B) เป็นสาเหตุทำให้ระดับความเข้มข้นของน้ำตาลในพลาสมาสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง canagliflozin เป็นยาชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ที่ยับยั้งตัวขนส่ง SGLT2 มีผลทำให้ลดการดูดซึมกลับของน้ำตาลกลูโคสที่ผ่านการกรองและลดระดับการกระตุ้นที่น้อยที่สุดที่มีผลต่อการเคลื่อนไหวของน้ำตาลกลูโคสของไต (renal threshold glucose, RTG) และมีผลเพิ่มการขับถ่ายของน้ำตาลทางปัสสาวะ (urinary glucose excretion, UGE) (รูปที่ 2-C) ทำให้ความเข้มข้นของระดับน้ำตาลในพลาสมาที่เพิ่มสูงขึ้นนั้นลดลง โดยไม่มีผลกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินของตับอ่อน ปริมาณน้ำตาลที่ถูกขับออกทางปัสสาวะจะขึ้นกับระดับของน้ำตาลที่สูงเกินในกระแสเลือด และอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) จึงมีความเสี่ยงต่ำที่ว่าจะกระตุ้นให้เกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำผิดปกติ การขับน้ำตาลกลูโคสทางปัสสาวะเป็นการขับปัสสาวะด้วยกระบวนการ osmotic diuresis มีผลทำให้ลดความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure, SBP) ซึ่งเป็นผลดีต่อผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure, CHF) และการขับถ่ายของน้ำตาลกลูโคสทางปัสสาวะยัง



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors : กลไกของ tubuloglomerular feedback (TGF) ในผู้ป่วย (A) มีการทำงานของไตปกติ (B) ผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไตในระยะเริ่มต้น และ (C) ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยยา SGLT2 inhibitors.¹⁰

GFR = glomerular filtration rate; SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter 2

มีผลทำให้สูญเสียพลังงานจึงทำให้น้ำหนักตัวลดลง ในการศึกษาทางคลินิก canagliflozin มีผลทำให้ β -cell ทำหน้าที่ได้ดีขึ้นและการหลั่งอินซูลินโดย β -cell เพื่อตอบสนองต่อการกระตุ้นโดยอาหารก็สามารถทำงานได้ดีขึ้นด้วย ผลจากการศึกษา placebo-controlled randomised clinical trials ระยะเวลา 104 สัปดาห์ พบว่ายากลุ่ม SGLT2 inhibitors สามารถลดระดับ HbA1C และ fasting plasma glucose ได้อย่างมีนัยสำคัญ และเพิ่มอัตราส่วนของผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับ HbA1C ให้ถึงเป้าหมายได้อย่างมีนัยสำคัญด้วย

• ผลของเภสัชพลศาสตร์

การรับประทานยา canagliflozin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าความสามารถในการลด RTG และเพิ่มการขับถ่ายน้ำตาลกลูโคสทางปัสสาวะจะขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ การลด RTG ส่งผลให้การขับกลูโคสออกทางปัสสาวะเพิ่มสูงขึ้นอยู่ในช่วง 77 ถึง 119 กรัมต่อวัน เทียบเท่ากับการสูญเสียพลังงาน 308 ถึง 476 กิโล-

แคลอรีต่อวัน พบว่ามีการเพิ่มปริมาณปัสสาวะต่อวันในขนาดปานกลาง (น้อยกว่า 400-500 มิลลิลิตร) แต่จะค่อยๆ ปรับสู่ฐานเดิมเมื่อรับประทานยาต่อไปเป็นเวลาหลายวัน และพบว่ายายังช่วยเพิ่มการขับกรดยูริกผ่านปัสสาวะได้มากขึ้นชั่วคราว

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์^{8,9,11,13}

• การดูดซึมยา

หลังจากรับประทานยา canagliflozin ยาจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว ระดับยาในพลาสมาถึงจุดสูงสุด (T_{max}) ภายใน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา (C_{max}) และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา (area under the plasma concentration-time curve, AUC) จะเพิ่มสูงขึ้นเป็นสัดส่วนแปรผันตามขนาดยาที่เพิ่มสูงขึ้น ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ($t_{1/2}$) ของ canagliflozin ขนาด 100 มิลลิกรัม มีค่าเท่ากับ 10.6 ± 2.13 ชั่วโมง และ

ขนาด 300 มิลลิกรัม มีค่าเท่ากับ 13.1 ± 3.28 ชั่วโมง ระดับยาในพลาสมาจะถึงระดับคงที่ภายใน 4 ถึง 5 วัน หลังรับประทานยา วันละ 1 ครั้ง และมีรายงานว่าระดับยาจะสะสมในพลาสมาร้อยละ 36 ได้หลังจากรับประทานยาขนาด 100 และ 300 มิลลิกรัม แบบหลายๆ ครั้ง ค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) หลังรับประทานยามีค่าร้อยละ 65 การรับประทานยาร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูงไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ จึงอาจรับประทานยาพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้ แต่จากแนวโน้มที่ยาสามารถลดระดับกลูโคสในพลาสมาหลังรับประทานอาหารเนื่องจากยาทำให้การดูดซึมของกลูโคสในลำไส้ช้าลง จึงแนะนำให้รับประทานยาก่อนมื้ออาหาร และเนื่องจากยามีค่าการกำจัดออกต่ำ จึงให้รับประทานยาวันละ 1 ครั้ง ดังนั้น แนะนำให้รับประทานยา canagliflozin ก่อนมื้ออาหารมื้อแรกของวัน

• การกระจายตัวของยา

Canagliflozin จับกับโปรตีนในพลาสมา (protein binding) สูงมากถึงร้อยละ 99 ซึ่งส่วนใหญ่จับกับอัลบูมิน การจับกับโปรตีนจะไม่ขึ้นกับระดับความเข้มข้นของยา canagliflozin ในพลาสมา และไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องหรือภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

• การเปลี่ยนแปลงสภาพยา

Canagliflozin จะถูกเมแทบอลิซึมผ่านกระบวนการ O-glucuronidation เป็นหลัก และถูกเมแทบอลิซึมโดย CYP3A4 บางส่วน กระบวนการ O-glucuronidation เป็นเส้นทางหลักของการเมแทบอลิซึมและการกำจัดยา โดยเอนไซม์ uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) 1A9 และ UGT2B4 ไปเป็น O-glucuronide metabolites ที่ไม่ออกฤทธิ์สองตัว ส่วนการเมแทบอลิซึมโดยการอาศัย CYP3A4 เป็นสื่อกลาง (oxidative) มีน้อยมาก ประมาณร้อยละ 7

• การกำจัดยา

Canagliflozin จะถูกกำจัดออกได้ 2 ทาง คือ อุจจาระและปัสสาวะ การกำจัดออกทางอุจจาระเกิดขึ้นประมาณร้อยละ 60 โดยยาจะถูกกำจัดในรูปของ canagliflozin ร้อยละ 41.5, hydroxylated metabolites ร้อยละ 7 และ O-glucuronide metabolites ร้อยละ 3.2 ส่วนการกำจัดยาออกทางปัสสาวะ เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 33 ซึ่งร้อยละ 30.5 จะอยู่ในรูป O-glucuronide metabolites และน้อยกว่าร้อยละ 1 จะถูกกำจัดออกมาในรูปเดิม คือในรูปของ canagliflozin ที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะ การกำจัดยาออกทางไตจะอยู่ในช่วง 1.30 -1.55 mL/min

Canagliflozin เป็นยาที่มีค่าการกำจัดออก (clearance) ต่ำ โดยมีค่าเฉลี่ยของการกำจัดออกจากร่างกายอยู่ที่ประมาณ 192 mL/min

ปฏิกิริยาระหว่างยา^{8,13-14}

• ยา aliskiren

การให้ยา canagliflozin ร่วมกับยา aliskiren จะทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังและติดตามระดับโพแทสเซียมเป็นระยะ

• ยากลุ่ม potassium-sparing diuretics

การให้ยา canagliflozin ร่วมกับยากลุ่ม potassium-sparing diuretics เช่น amiloride, spironolactone, triamterene จะทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังและติดตามระดับโพแทสเซียมเป็นระยะ

• ยากลุ่ม angiotensin II receptor blockers

การให้ยา canagliflozin ร่วมกับยากลุ่ม angiotensin II receptor blockers (ARBs) เช่น azilsartan, candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan จะทำให้ระดับโพแทสเซียม

ในเลือดสูงขึ้น ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังและติดตามระดับโพแทสเซียมเป็นระยะ

• ยากลุ่ม **angiotensin-converting enzyme inhibitors**

การให้ยา canagliflozin ร่วมกับยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) เช่น captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril จะทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังและติดตามระดับโพแทสเซียมเป็นระยะ

• ยา **betrixaban**

canagliflozin และ betrixaban เป็น substrate ของ P-glycoprotein และ canagliflozin ออกฤทธิ์เป็น P-glycoprotein inhibitor ด้วยการให้ยา canagliflozin ร่วมกับ betrixaban จะทำให้ระดับยา betrixaban ในเลือดสูงขึ้นโดย canagliflozin จะยับยั้งกลไก P-glycoprotein (MDR1) efflux transporter ทำให้ยา betrixaban ไม่ถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านทางตับและน้ำดี จึงควรปรับขนาดยาและติดตามระดับ betrixaban เป็นระยะ

• ยา **carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, ritonavir**

ยา carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin และ ritonavir เป็น potent UGT enzyme inducers คือ สามารถกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ UGT ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเมแทบอลิซึมยา canagliflozin การให้ยา canagliflozin ร่วมกับยาเหล่านี้ จะทำให้เพิ่มกระบวนการเมแทบอลิซึม มีผลทำให้ระดับยา canagliflozin ในร่างกายลดลงและลดประสิทธิผลของการรักษา ควรติดตามตรวจวัดระดับ HbA1C และอาจพิจารณาปรับยา โดยในผู้ป่วยที่ได้รับยา canagliflozin 100 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ที่จำเป็นต้องเพิ่มการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ดีขึ้น ถ้า

ผู้ป่วยมี eGFR >60 mL/min/1.73 m² อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 300 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้งได้ แต่ในผู้ป่วยที่มี eGFR <60 mL/min/1.73 m² ควรพิจารณาให้ใช้วิธีอื่นในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแทน

• ยากลุ่ม **sulfonylureas**

ยากลุ่ม sulfonylureas เช่น chlorpropamide, glibenclamide, glimepiride, glipizide และ tolbutamide เมื่อให้ร่วมกับยา canagliflozin จะเป็นการเสริมฤทธิ์กันทาง pharmacodynamics ทำให้เกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำผิดปกติ ดังนั้นควรพิจารณาปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษาหรือติดตามระดับน้ำตาลในเลือดอย่างใกล้ชิด และควรพิจารณาลดขนาดยาที่กระตุ้นให้มีการหลั่งอินซูลิน เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ

• ยา **cyclosporine**

การให้ยา canagliflozin ร่วมกับ cyclosporine จะทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังและติดตามระดับโพแทสเซียมเป็นระยะ

• ยา **digoxin**

Canagliflozin และ digoxin เป็น substrate ของ P-glycoprotein และ canagliflozin ออกฤทธิ์เป็น P-glycoprotein inhibitor ด้วยการให้ยา canagliflozin ร่วมกับ digoxin จะทำให้เพิ่มระดับยา digoxin พบว่าค่า AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 20 และค่า C_{max} เพิ่มขึ้นร้อยละ 36 โดย canagliflozin จะยับยั้งกลไก P-glycoprotein efflux transporter ที่ hepatocytes ทำให้ยา digoxin ไม่ถูกส่งผ่านจากตับออกสู่น้ำดี และยับยั้ง renal efflux transporter ทำให้ digoxin ไม่ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ จึงทำให้ระดับยา digoxin สูงขึ้น ควรพิจารณาปรับแนวทางการรักษาและติดตามตรวจวัดระดับความเข้มข้นของ digoxin อย่างใกล้ชิด

• ยา **drospirenone**

การให้ยา canagliflozin ร่วมกับ drospirenone

จะทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังและติดตามระดับโพแทสเซียมเป็นระยะ

- **ยาฉีด human insulin และ insulin analog**

การให้ยา canagliflozin ร่วมกับยาฉีด insulin จะเป็นการเสริมฤทธิ์กันทาง pharmacodynamic ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำผิดปกติ ดังนั้นควรมีการปรับขนาดยาก่อนที่จะเริ่มใช้ยาพร้อมกันหรือเปลี่ยนแนวทางการรักษาไปใช้ยากลุ่มอื่นในการควบคุมระดับน้ำตาลและติดตามระดับน้ำตาลในเลือดอย่างใกล้ชิด

- **ยา heparin**

การให้ยา canagliflozin ร่วมกับ heparin จะทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังและติดตามระดับโพแทสเซียมเป็นระยะ

- **ยา letermovir**

การให้ยา canagliflozin ร่วมกับ letermovir จะทำให้ระดับยา canagliflozin เพิ่มขึ้น แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังและติดตามระดับน้ำตาลในเลือดอย่างใกล้ชิด

- **ยา pentamidine**

การให้ยา canagliflozin ร่วมกับ pentamidine จะทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังและติดตามระดับโพแทสเซียมเป็นระยะ

- **ยาที่มี potassium**

การให้ยา canagliflozin ร่วมกับยาที่มี potassium เช่น potassium acid phosphate, potassium chloride, potassium citrate จะทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น ควรปรับแนวทางการรักษาและติดตามระดับโพแทสเซียมอย่างใกล้ชิด

- **ยา succinylcholine**

การให้ยา canagliflozin ร่วมกับ succinylcholine จะทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังและติดตามระดับโพแทสเซียมเป็นระยะ

- **ยา tacrolimus**

การให้ยา canagliflozin ร่วมกับ tacrolimus จะทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังและติดตามระดับโพแทสเซียมเป็นระยะ

- **ยา trimethoprim**

การให้ยา canagliflozin ร่วมกับ trimethoprim จะทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังและติดตามระดับโพแทสเซียมเป็นระยะ

การศึกษาทางคลินิก¹⁵⁻²¹

งานวิจัย Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) ศึกษาในประชากร 10,000 คน โดยศึกษาผลของยา canagliflozin ต่อ cardiovascular risk ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีหรือไม่มีความเสี่ยงของ cardiovascular disease (CVD) ผลการศึกษาพบว่าในประชากรทั้งหมด การรักษาด้วยยา canagliflozin เทียบกับ placebo ที่ใช้ร่วมกับยาพื้นฐานเดิมของผู้ป่วย พบว่าสามารถลดความเสี่ยงในการเกิด myocardial infarction (MI), stroke และ cardiovascular death ได้ร้อยละ 14 และผลการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะ CVD พบว่าการรักษาด้วยยา canagliflozin เทียบกับ placebo สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด MI, stroke และ cardiovascular death ได้ถึงร้อยละ 18 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้อนุมัติให้ยา canagliflozin เป็นยาที่ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด major adverse cardiovascular events ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี cardiovascular disease ดังนั้น canagliflozin จึงเป็นยารักษาเบาหวานในรูปแบบยารับประทานตัวแรกที่มีข้อบ่งใช้ในการลดความเสี่ยงของการเกิด MI, stroke หรือลดอัตราการตายจาก cardiovascular events

รายงานการศึกษา post hoc analysis ของการให้ยา canagliflozin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี

moderate risk ของ cardiovascular disease โดยใช้ระดับปริมาณของ N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) และ high-sensitivity troponin I (hsTnI) เป็น cardiac biomarkers ที่สำคัญ ระดับปริมาณ NT-proBNP จะใช้วินิจฉัยภาวะ heart failure และปริมาณ hsTnI เป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะ cardiomyocyte injury ในการศึกษานี้จะวัดระดับปริมาณของ NT-proBNP และ hsTnI ที่ baseline 6 เดือน 1 ปี และ 2 ปี จากผู้ป่วย 666 ราย อายุ 55-80 ปี (ค่าเฉลี่ยอายุ 64 ปี) และมีค่าเฉลี่ย HbA1C เท่ากับ 7.8% โดยสุ่มให้ยา canagliflozin เปรียบเทียบกับ placebo ผลของการศึกษาพบว่ายา canagliflozin ช่วยป้องกันการเพิ่มขึ้นของ NT-proBNP และ hsTnI ได้ โดยค่าเฉลี่ยของ NT-proBNP ยังคงเท่าเดิมในผู้ป่วยที่ได้รับยา canagliflozin แต่ค่าจะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ placebo ความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา canagliflozin และ placebo คือ ร้อยละ 15 ในระยะเวลา 6 เดือน ร้อยละ 16 ในระยะเวลา 1 ปี และ ร้อยละ 27 ในระยะเวลา 2 ปี ($P<0.05$) ในทำนองเดียวกันค่าเฉลี่ยของ hsTnI ยังคงเท่าเดิมในผู้ป่วยที่ได้รับยา canagliflozin แต่ค่าจะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ placebo ความแตกต่างระหว่างกลุ่ม คือ ร้อยละ 8 ในระยะเวลา 6 เดือน ร้อยละ 12 ในระยะเวลา 1 ปี และ ร้อยละ 10 ในระยะเวลา 2 ปี ($P<0.05$) ผลจากการศึกษานี้จึงสอดคล้องกับผลของ CANVAS trials คือ canagliflozin ช่วยลด cardiovascular risk ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้

จากงานวิจัย CANVAS พบว่าในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการถูกตัดแขนขา จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 2 เท่า ในผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้อยา canagliflozin โดยเฉพาะที่บริเวณนิ้วเท้าและฝ่าเท้า พบความเสี่ยงในผู้ป่วยที่ไม่ใช้และใช้ canagliflozin เท่ากับ 0.34 และ 0.63 ต่อผู้ป่วย 100 คนต่อปี ตามลำดับ โดยมี HR 1.97 (95% CI 1.41 - 2.75) ดังนั้น องค์การอาหารและยาของสหรัฐ-

อเมริกาจึงได้ออกประกาศเป็นคำเตือนให้ระวัง amputation risk ในเอกสารกำกับยาของ canagliflozin และ European Medicines Agency ได้ออกประกาศเป็นคำเตือนในเอกสารกำกับยาของยาทุกตัวในกลุ่ม SGLT2 inhibitors

มีการศึกษา cardiovascular safety ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้อยา canagliflozin เปรียบเทียบโดยตรงกับยาในกลุ่ม DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists (GLP-1RA) และ sulfonylureas โดยการศึกษาเป็นแบบ retrospective cohort study ศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 224,999 ราย อายุ 18 ปีขึ้นไป ที่เพิ่งเริ่มใช้ยาในระหว่างเดือนเมษายน ปี ค.ศ. 2013 ถึงเดือนกันยายน ปี ค.ศ. 2015 ระยะเวลาการศึกษา 30 เดือน โดยวัดผลจากผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะ heart failure และวัด cardiovascular endpoint คือ ผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะ ischemic stroke, acute myocardial infarction หรือ hemorrhagic stroke การศึกษาเป็นการเปรียบเทียบเชิงคู่ 3 การศึกษา ผลจากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะ heart failure ในผู้ป่วยที่ใช้อยา canagliflozin เปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม DPP-4 inhibitors (alogliptin, linagliptin, saxagliptin หรือ sitagliptin) มี HR 0.70 (95% CI 0.54 - 0.92) เปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists (albiglutide, dulaglutide, exenatide หรือ liraglutide) มี HR 0.61 (95% CI 0.47 - 0.78) และเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม sulfonylureas (glimepiride, glipizide หรือ glyburide) มี HR 0.51 (95% CI 0.38 - 0.67) และการวัด HR ของ cardiovascular endpoint ในผู้ป่วยที่ใช้อยา canagliflozin เปรียบเทียบเชิงคู่กับ 3 กลุ่ม คือ DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists และ sulfonylureas เป็น 0.89 (95% CI 0.68 - 1.17), 1.03

(95% CI 0.79 - 1.35) และ 0.86 (95% CI 0.65 - 1.13) ตามลำดับ ซึ่งให้ผลไปในทางเดียวกันกับการวิเคราะห์ระดับ HbA1C ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่มีหรือไม่มีภาวะ heart failure และ cardiovascular disease จากผลการศึกษา cohort study สรุปได้ว่า canagliflozin มีความเสี่ยงต่ำที่จะทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะ heart failure, ischemic stroke, acute myocardial infarction หรือ hemorrhagic stroke

มีการศึกษาประสิทธิผลของการรักษาด้วยยา canagliflozin เมื่อใช้เป็นยารักษาเพิ่มเติมร่วมกับ metformin เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย metformin ร่วมกับ placebo ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ลักษณะการศึกษาเป็น meta-analysis จาก randomized controlled trials 6 การศึกษา พบว่าการรักษาด้วยยา canagliflozin เมื่อใช้เป็นยารักษาเพิ่มเติมร่วมกับ metformin สามารถลด HbA1C, fasting plasma glucose และ body weight ได้อย่างมีนัยสำคัญ และเพิ่มอัตราส่วนของผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับ HbA1C ให้ถึงเป้าหมายได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่า canagliflozin จะช่วยทำให้ β -cell ทำงานได้ดีขึ้นด้วย

งานวิจัย CANVAS ยังได้มีการศึกษาประสิทธิผลของการรักษาด้วยยา canagliflozin เมื่อใช้เป็นยารักษาเพิ่มเติมร่วมกับ sulfonylureas เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย sulfonylureas ร่วมกับ placebo ลักษณะการศึกษาเป็น randomized, double-blind trial ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี HbA1C อยู่ในช่วง 7-10.5% การศึกษาในสัปดาห์ที่ 18 พบว่าการรักษาด้วยยา canagliflozin เมื่อใช้เป็นยารักษาเพิ่มเติมร่วมกับ sulfonylureas สามารถลด HbA1C และ fasting plasma glucose ได้อย่างมีนัยสำคัญ การรักษาด้วยยา canagliflozin 300 มิลลิกรัม ให้ผลลด body

weight เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo แต่ canagliflozin 100 มิลลิกรัม ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง body weight ในการศึกษาที่พบอุบัติการณ์ของการเกิด hypoglycemia เพิ่มขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการคาดการณ์การเกิดปฏิกิริยาระหว่าง canagliflozin กับ sulfonylureas

คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา²²⁻²⁴

จาก American Diabetes Association Guideline for Diabetes 2018 และ 2019 การเริ่มต้นให้การรักษาค่า HbA1C ระดับน้ำตาลในเลือด และอาการแสดงของโรคเบาหวานหรือโรคแทรกซ้อน ดังนี้

1. HbA1C < 9% พิจารณาการรักษาแบบ monotherapy คือ ให้ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในชีวิตประจำวัน ร่วมกับการเริ่มใช้ยา metformin (ถ้าผู้ป่วยไม่มี contraindication ในการใช้ยา) ประเมินผลการรักษา 3 เดือน ถ้าสามารถควบคุม HbA1C ให้ถึงเป้าหมายได้ ให้ monitor HbA1C ทุกๆ 3-6 เดือน แต่ถ้าไม่สามารถควบคุม HbA1C ได้ ให้ประเมินพฤติกรรมการใช้ยาของผู้ป่วยและอาจพิจารณาใช้การรักษาแบบ dual therapy

2. HbA1C \geq 9% พิจารณาการรักษาแบบ dual therapy คือ ให้ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในชีวิตประจำวัน ร่วมกับการใช้ยา metformin และให้เพิ่มยาชนิดที่ 2 ที่ไม่ใช่ยากกลุ่มเดิม อาจพิจารณาเพิ่มยาชนิดที่ 2 ในขณะที่ยาชนิดแรกยังไม่ถึงขนาดสูงสุดได้ เพื่อให้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละราย การเพิ่มยาชนิดที่ 2 ให้พิจารณาว่าผู้ป่วยมีภาวะ atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) ร่วมด้วยหรือไม่ ถ้าผู้ป่วยไม่มีภาวะ ASCVD ให้พิจารณาได้ 6 กลุ่ม คือ sulfonylureas, thiazolidinediones, DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists และ basal insulin โดยพิจารณาร่วมกับปัจจัยต่างๆ เช่น

drug-specific effects และ patient factors สำหรับในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ ASCVD ร่วมด้วย การเพิ่มยาชนิดที่ 2 ต้องพิจารณาที่สามารถลด cardiovascular events หรือ cardiovascular mortality ได้ ทั้งนี้องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา approved ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors (canagliflozin และ empagliflozin) และ GLP-1 receptor agonists (liraglutide) เป็นยาที่ช่วยลด cardiovascular risk ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ หลังจากใช้การรักษาแบบ dual therapy ให้ประเมินผลการรักษาที่ 3 เดือนหลังเริ่มการรักษา ถ้าสามารถควบคุม HbA1C ให้ถึงเป้าหมายได้ ให้ monitor HbA1C ทุกๆ 3-6 เดือน แต่ถ้าไม่สามารถควบคุม HbA1C ได้ ให้ประเมินพฤติกรรมการใช้ยาของผู้ป่วยและอาจพิจารณาใช้การรักษาแบบ triple therapy ซึ่งการพิจารณาเพิ่มยาชนิดที่ 3 ให้พิจารณาจาก drug-specific effects และ patient factors ประเมินผลการรักษาที่ 3 เดือน ถ้าสามารถควบคุม HbA1C ให้ถึงเป้าหมายได้ ให้ monitor HbA1C ทุกๆ 3-6 เดือน แต่ถ้าไม่สามารถควบคุม HbA1C ได้ ให้ประเมินพฤติกรรมการใช้ยาของผู้ป่วยและอาจพิจารณาใช้การรักษาแบบ combination injectable therapy

3. HbA1C \geq 10%, ระดับน้ำตาลในเลือดมีค่า \geq 300 mg/dL หรือมีอาการแสดงของโรคเบาหวาน (เช่น polyuria, polydipsia) ให้พิจารณาการรักษาเป็นแบบ combination injectable therapy คือ การใช้ยาฉีดอินซูลินร่วมกับยา metformin และใช้ร่วมหรือไม่ร่วมกับยากลุ่ม noninsulin agents ซึ่งการเลือกใช้อายาจะขึ้นกับลักษณะของผู้ป่วยแต่ละบุคคล อาการของโรค และลักษณะเฉพาะของยาแต่ละชนิด โดยมีเป้าหมายคือ ลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยไม่ให้เกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด โดยเฉพาะอาการ hypoglycemia

จากแนวทางการรักษาตาม American Diabetes Association Guideline จะเห็นว่าการพิจารณาเลือก

ใช้อายาจะขึ้นกับ efficacy และ patient factors คือ ในกรณีที่ผู้ป่วยรักษาแบบ monotherapy แล้วไม่สามารถควบคุม HbA1C ให้ถึงเป้าหมายได้ (HbA1C \geq 1.5% ของ glycemic target) ภายในเวลา 3 เดือน หรือมีความจำเป็นต้องใช้การรักษาแบบ dual therapy ถ้าผู้ป่วยมีภาวะ ASCVD หรือ CKD ร่วมด้วย จะพิจารณาการรักษาด้วยยาได้ 2 กลุ่ม คือ SGLT2 inhibitors (canagliflozin และ empagliflozin) และ GLP-1 receptor agonists (liraglutide) ซึ่ง SGLT2 inhibitors เป็นรูปแบบยารับประทาน ทำให้สะดวกต่อการบริหารยามากกว่ารูปแบบยาฉีดของ GLP-1 receptor agonists ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ CHF ร่วมด้วย จะพิจารณายากลุ่ม SGLT2 inhibitors (canagliflozin และ empagliflozin) เป็นหลัก และยังช่วยทำให้ weight loss ซึ่งเป็นผลดีต่อผู้ป่วยที่ต้องควบคุมน้ำหนัก และไม่ทำให้เกิดภาวะ hypoglycemia เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาที่ไม่กระตุ้นให้เกิดการหลั่งอินซูลิน

เมื่อพิจารณาการเลือกใช้อายาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ระหว่าง canagliflozin และ empagliflozin มีการศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled โดยใช้ empagliflozin เป็น monotherapy ระยะเวลา 24 สัปดาห์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 986 คน พบว่า empagliflozin ช่วยลดระดับ HbA1C ลดระดับ fasting plasma glucose และลดน้ำหนักของผู้ป่วยได้ ส่วนการศึกษาโดยใช้ canagliflozin เป็น monotherapy ระยะเวลา 26 สัปดาห์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 584 คน พบว่า canagliflozin ช่วยลดระดับ HbA1C ลดระดับ fasting plasma glucose และ postprandial glucose ลดน้ำหนักของผู้ป่วย และช่วยลด SBP ได้ด้วย

ยา canagliflozin และ ยา empagliflozin มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะ ASCVD ร่วมด้วย แต่เฉพาะยา canagliflozin สามารถ

ลดความเสี่ยงของการเกิด major adverse cardiovascular events ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และสามารถลดความเสี่ยงของการเกิด end-stage kidney disease ลดการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine ลด cardiovascular death และลดการเข้าโรงพยาบาลจาก heart failure ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และผู้ป่วยที่เป็น diabetic nephropathy ที่มีภาวะ albuminuria ร่วมด้วย แต่การใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต้องระวังในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดย canagliflozin จะไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มี eGFR < 45 mL/min/1.73m² และ empagliflozin มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ eGFR < 30 mL/min/1.73m² นอกจากนี้การพิจารณาเลือกใช้ยา canagliflozin ต้องระวังการเกิด drug interaction กับยาอื่นๆ โดยเฉพาะยา digoxin ซึ่ง canagliflozin มีผลทำให้เพิ่มระดับยา digoxin มีค่า AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 20 และค่า Cmax เพิ่มขึ้นร้อยละ 36 และต้องระวังการใช้ยา canagliflozin ร่วมกับยาที่เป็น potent UGT enzyme inducers (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, ritonavir) ซึ่งจะทำให้เพิ่มกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา canagliflozin มีผลทำให้ลดระดับยาในร่างกาย

อาการไม่พึงประสงค์^{8,13-14}

ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์ แคมช่องคลอด อักเสบจากการติดเชื้อรา candida ในผู้ป่วยหญิง พบร้อยละ 10.4-11.4 หัวลิงค์อักเสบ หรือหัวลิงค์และหนังหุ้มหัวลิงค์อักเสบจากการติดเชื้อ candida ในผู้ป่วยชาย พบร้อยละ 3.7-4.2 อาการคันบริเวณปากช่องคลอด และช่องคลอด (vulvovaginal pruritus) พบร้อยละ 1.6-3

ความผิดปกติของไตและกระเพาะปัสสาวะ ปัสสาวะมากผิดปกติ หรือปัสสาวะมากเกินไปและบ่อย

ผิดปกติ พบร้อยละ 4.6-5.3 การติดเชื้อของท่อทางเดินปัสสาวะ พบร้อยละ 4.3-5.9

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร กระจายน้ำ พบร้อยละ 2.3-2.8 คลื่นไส้ พบร้อยละ 2.2-2.3 ท้องผูก พบร้อยละ 1.8-2.3 ปวดท้อง พบร้อยละ 1.7-1.8

ความผิดปกติทางผิวหนัง ผื่นผิวหนัง และ ผื่นลมพิษ พบได้น้อยกว่าร้อยละ 2

การลดลงของปริมาณของเหลวในหลอดเลือด (volume depletion) พบได้ร้อยละ 2.3-3.4 อาการแสดง เช่น ภาวะมีนงงจากการเปลี่ยนอริยาบถลุกขึ้นยืน ภาวะความดันต่ำจากการลุกขึ้นยืนทันที ภาวะความดันต่ำ ภาวะขาดน้ำ และภาวะสับสนหรือเป็นลมเนื่องจากสมองมีเลือดไปเลี้ยงไม่พอ ซึ่งความถี่ในการพบอาการไม่พึงประสงค์นี้จะแบ่งตามประเภทของผู้ป่วยคือ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปี พบร้อยละ 4.9-8.7 ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (eGFR <60 mL/min/1.73 m²) พบร้อยละ 4.7-8.1 ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาขับปัสสาวะชนิด loop diuretics พบร้อยละ 3.2-8.8

นอกจากอาการไม่พึงประสงค์ที่พบระหว่างการศึกษาดังกล่าว ยังมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่พบระหว่างการให้ยาหลังจากยาออกสู่ท้องตลาด แต่เนื่องจากอาการเหล่านี้เป็นการรายงานจากประชากรที่ไม่สามารถระบุจำนวนได้แน่นอน จึงไม่สามารถประเมินความถี่หรือความสัมพันธ์กับการได้รับยา อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ เช่น Fournier's gangrene (เนื้อตายจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่อวัยวะเพศและบริเวณข้างเคียง), bone fractures, anaphylaxis, angioedema, lower limb amputation, hypotension, ketoacidosis, acute kidney injury, renal impairment, urosepsis, pyelonephritis, hyperkalemia และ hypoglycemia เมื่อใช้ยาร่วมกับยาฉีดอินซูลินหรือยากระตุ้นการหลั่งอินซูลิน

ข้อบ่งใช้^{8,13}

Canagliflozin มีข้อบ่งใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาและใช้เป็นยาเพิ่มเติมร่วมกับยาอื่นในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไป ซึ่งควรรับประทานยาร่วมกับการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย เพื่อทำให้สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ดีขึ้น และมีข้อบ่งใช้ในการลดความเสี่ยงของการเกิด major adverse cardiovascular events (cardiovascular death, nonfatal MI และ stroke) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี cardiovascular disease

ขนาดยาและวิธีการบริหารยา^{8,13,25}

ผู้ป่วยผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไป ขนาดยา canagliflozin ที่แนะนำคือ 100 มิลลิกรัม หรือ 300 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง แนะนำให้รับประทานยาก่อนอาหารมื้อแรกของวัน โดยให้กลืนยาลงไปทั้งเม็ด ขนาดยาแรกเริ่มที่แนะนำ คือ 100 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาขับปัสสาวะชนิด loop diuretics ซึ่งออกฤทธิ์ที่ Henle's loop สำหรับผู้ป่วยที่สามารถทนต่อขนาด 100 มิลลิกรัม ได้ดีแล้วและมีความจำเป็นต้องควบคุมระดับน้ำตาลอย่างเข้มงวด สามารถเพิ่มขนาดยาเป็น 300 มิลลิกรัม ได้ (มีระยะเวลาในการ titrate dose 6 สัปดาห์) โดยจะพิจารณาให้ได้ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR \geq 60 mL/min/1.73 m² (ค่า CrCl \geq 60 มิลลิลิตร/นาที) และต้องมีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการลดลงของปริมาณของเหลวในหลอดเลือดจากการรักษาด้วยยา canagliflozin หรือในกรณีผู้ป่วยไม่ได้มีข้อห้ามใช้ยา canagliflozin สามารถพิจารณาเริ่มใช้ยาที่ขนาด 300 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้งได้

ผู้ป่วยเด็ก (อายุน้อยกว่า 18 ปี) ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา canagliflozin ในผู้ป่วยเด็ก

ผู้สูงอายุ ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป ขนาดยา

canagliflozin ที่แนะนำคือ 100 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และต้องคำนึงถึงการทำงานของไตและความเสี่ยงจากการลดลงของปริมาณของเหลวในหลอดเลือด

ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

- eGFR \geq 60 mL/min/1.73 m² ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย
- eGFR 45 ถึงน้อยกว่า 60 mL/min/1.73 m² ให้จำกัดขนาดยาไม่เกิน 100 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
- eGFR $<$ 45 mL/min/1.73 m² ไม่ควรเริ่มใช้ยา canagliflozin เนื่องจากไม่พบประสิทธิผลของการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้
- ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR $<$ 45 mL/min/1.73 m² และมีการลดลงอย่างต่อเนื่อง ควรหยุดใช้ยา canagliflozin

ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องในระดับอ่อนและระดับปานกลาง (ภาวะตับแข็ง class A และ class B ตามลำดับ) แต่ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยาทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องในระดับรุนแรง (ภาวะตับแข็ง class C) ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา canagliflozin ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องในระดับรุนแรง

การใช้ยาในหญิงมีครรภ์ ยังไม่มีการศึกษาที่มีการควบคุมที่เพียงพอในหญิงมีครรภ์ ควรพิจารณาการรักษาด้วยวิธีการอื่นโดยเฉพาะในไตรมาสที่สองและสาม ควรใช้ยา canagliflozin เฉพาะเมื่อพิจารณาประโยชน์ที่จะได้รับมีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับความเสี่ยงต่ออันตรายที่คาดว่าจะเกิดแก่ทารกในครรภ์

การใช้ยาในมารดาระหว่างให้นมบุตร ข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์และการเป็นพิษในสัตว์ทดลอง พบว่าการขับ canagliflozin ออกมาทางน้ำนมในสัตว์ทดลอง แต่ยังไม่มียารายงานแน่ชัดว่าสามารถขับออกมากับน้ำนมมนุษย์ได้หรือไม่ ต้องพิจารณาว่าจะหยุดการเลี้ยงลูกด้วย

น้ำนมแม่หรือจะหยุดการรักษาด้วยยา canagliflozin โดยพิจารณาจากประโยชน์ที่ทารกจะได้รับจากการเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมมารดาเทียบกับประโยชน์ที่มารดาจะได้รับจากการรักษาด้วยยา

ข้อห้ามใช้^{8,13}

ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ต่อสารประกอบหลักของยาหรือสารปรุงแต่งของยา canagliflozin

ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) ผู้ป่วยที่มี end-stage renal disease หรือผู้ป่วยที่ทำ dialysis ห้ามใช้ยา canagliflozin

ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะ anaphylaxis หรือ angioedema ที่เกี่ยวเนื่องจากการใช้ยา canagliflozin

ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของการรักษาด้วยยา canagliflozin

ข้อควรระวัง^{8,13-14,26}

การลดลงของปริมาณของเหลวในหลอดเลือดเนื่องจากยา canagliflozin มีกลไกการออกฤทธิ์โดยเพิ่มการขับถ่ายกลูโคสออกทางปัสสาวะ (เพิ่ม UGE) และเหนี่ยวนำให้เกิดการขับปัสสาวะโดยกระบวนการ osmotic diuresis เป็นผลให้เกิดการลดลงของปริมาณของเหลวในหลอดเลือด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องในระดับปานกลาง (eGFR <60 mL/min/1.73 m²) ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำ หรือผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาขับปัสสาวะชนิด loop diuretics อาการที่พบ เช่น อาการมึนงงจากการเปลี่ยนอิริยาบถลุกขึ้นยืน ความดันโลหิตลดต่ำลงฉับพลันเมื่อลุกขึ้นยืน

ยาทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของค่า serum creati-

nine และการลดลงของค่า eGFR ได้ในช่วงแรกของการใช้ยา จึงทำให้ผู้ที่ใช้ยามีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วย เช่น ผู้ป่วยที่มีสภาวะของเหลวในร่างกายพร่องหรือมีปริมาตรของเลือดน้อย (hypovolemia) ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin II receptor blockers (ARBs) หรือ nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ร่วมด้วย จึงควรตรวจประเมินการทำงานของไตก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา canagliflozin และแนะนำให้ติดตามค่าการทำงานของไตบ่อยขึ้นในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR <60 mL/min/1.73 m²

ยา canagliflozin มีผลเพิ่มความเสี่ยงในการถูกตัดส่วนใดส่วนหนึ่งของขา (lower limb amputations) โดยเฉพาะส่วนนิ้วเท้า มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 2 เท่าโดยไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะ amputations เช่น ผู้ที่มีประวัติเคยเกิด amputations มาก่อน ผู้ที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular disease) หรือขาปลายประสาท (neuropathy) ดังนั้นเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิด amputations ผู้ป่วยควรระมัดระวังการเกิดแผลเปื่อย การติดเชื้อ การเปลี่ยนสี เจ็บตึงของเท้าและนิ้วเท้า

ควรระมัดระวังการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำผิดปกติเมื่อใช้เป็นยารักษาเพิ่มเติมร่วมกับยาฉีดอินซูลินหรือยากระตุ้นการหลั่งอินซูลิน (เช่น sulfonylureas) ดังนั้นเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ แนะนำให้ลดขนาดยาของอินซูลินหรือยากระตุ้นการหลั่งอินซูลินที่ใช้อยู่ลง

มีรายงานการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infections) และการติดเชื้อราที่อวัยวะเพศ โดยพบการติดเชื้อรา candida ที่แคมช่องคลอดในผู้ป่วย

หญิง และพบภาวะหัวใจล้มเหลว หรือหัวใจล้มเหลวและหนัง
หุ้มหัวใจอักเสบจากการติดเชื้อ candida ในผู้ป่วย
ชาย เนื่องจากยากกลุ่ม SGLT2 inhibitors มีผลยับยั้งการ
ดูดกลับของกลูโคสบริเวณท่อไต ร่วมกับการเพิ่มปริมาณ
การขับถ่ายกลูโคสในปัสสาวะ จึงทำให้เกิดภาวะมีน้ำตาล
ในปัสสาวะ (glycosuria) สัมพันธ์กับการเจริญที่เพิ่มขึ้น
ของเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราบางชนิด ดังนั้นผู้ป่วยที่มี
ประวัติการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะและเชื้อราที่อวัยวะ
เพศมาก่อน จะเป็นกลุ่มที่มีโอกาสติดเชื้อซ้ำได้มาก ควร
เฝ้าระวังเป็นพิเศษ

ยา canagliflozin มีผลเพิ่มระดับของ total
cholesterol, LDL-C และมีข้อดีในเรื่องการลดระดับ
ไขมัน triglyceride และเพิ่มระดับ HDL-C ได้ แต่ยา
ก็อาจสามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึง
ประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ ผู้ป่วยจึงควร
ได้รับการตรวจติดตามระดับไขมันในเลือด

ยา canagliflozin เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด
กระดูกหัก (bone fracture) พบว่ายาสามารถลดความ
หนาแน่นของมวลกระดูก (bone mineral density,
BMD) ของกระดูกสะโพก (hip bone) และกระดูกสัน
หลังส่วน lumbar (lumbar spine bone) ดังนั้นควร
พิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดกระดูกหักก่อนที่จะ
เริ่มใช้ยานี้

ภาวะเลือดเป็นกรดจากสารคีโตนในผู้ป่วยเบา-
หวาน (diabetic ketoacidosis, DKA) โดยผู้ป่วยจะมี
ระดับน้ำตาลในเลือดสูงร่วมกับมีระดับของอินซูลินใน
ร่างกายต่ำ เมื่อร่างกายมีระดับอินซูลินต่ำลงจะทำให้
เซลล์ต่างๆ ในร่างกายไม่สามารถนำเอากลูโคสไปใช้ได้
และเกิดกระบวนการสลายเนื้อเยื่อไขมันเพิ่มมากขึ้นเพื่อ
ผลิตกรดไขมันอิสระสำหรับเป็นแหล่งพลังงานทดแทน
กลูโคส กรดไขมันอิสระจะถูกเมแทบอลิซึมจากเซลล์ตับ
ให้กลายเป็น acetyl CoA และ ketone bodies ผ่าน
กระบวนการ β -oxidation เพื่อใช้ในการหายใจของเซลล์

ซึ่ง ketone bodies จะมีคุณสมบัติเป็นกรด และสามารถ
ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสภาวะความเป็นกรด-
ด่างในเลือด หากมีการคั่งของ ketone bodies จำนวน
มากในร่างกายจะทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน
ได้ โดยปกติแล้วผู้ป่วยที่มีภาวะ DKA จะมีระดับน้ำตาล
ในเลือดสูงชัดเจน วินิจฉัยจากระดับน้ำตาลในเลือด
 ≥ 200 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ร่วมกับมีภาวะขาดน้ำอันเกิด
จากภาวะ osmotic diuresis จากการมีกลูโคสในเลือด
สูง แต่อย่างไรก็ตาม ภาวะ DKA สามารถเกิดขึ้นได้แม้
ระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยยังอยู่ในระดับปกติ (< 200
มิลลิกรัม/เดซิลิตร) เรียกว่า euglycemic diabetic
ketoacidosis (EuDKA) ซึ่งพบได้ในผู้ที่ใช้ยากกลุ่ม SGLT2
inhibitors เกิดจากการที่ร่างกายสูญเสียกลูโคสออกไป
ทางปัสสาวะมาก ทำให้การหลังอินซูลินลดลง ส่งผลให้
ระดับกลูโคสในเลือดสูงขึ้นและร่างกายจะผลิต ketone
bodies ออกมา ผู้ป่วยที่ได้รับยา canagliflozin ควรได้
รับการตรวจคีโตน หากมีอาการแสดงของภาวะเลือด
เป็นกรดทางเมแทบอลิซึม (metabolic acidosis) เช่น
หายใจลำบาก คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง รู้สึกสับสน ลม
หายใจมีกลิ่นผลไม้ และเหนื่อยง่ายหรืออ่อนแอผิดปกติ
เพื่อให้สามารถวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม
ควรเฝ้าระวังการเกิดภาวะ DKA ในผู้ป่วยเบาหวานที่มี
ภาวะขาดอินซูลินจากตับอ่อนจากสาเหตุอื่นๆ ผู้ที่ดื่ม
แอลกอฮอล์เป็นประจำหรือดื่มครั้งละมากๆ รวมถึง
ผู้ป่วยที่มีภาวะตึงเครียด (stress) ร่วมด้วย เช่น ได้รับความ
บาดเจ็บ ขาดสารอาหาร หรือติดเชื้อรุนแรง เป็นต้น ใน
ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะ DKA ร่วมด้วย ควร
หยุดการรักษาด้วยยา canagliflozin ทันที และควร
พิจารณาหยุดการรักษาชั่วคราวในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา
ในโรงพยาบาลเพื่อรับการผ่าตัดหรืออาการป่วยทางการ
แพทย์ที่ร้ายแรง

การทดสอบกลูโคสในปัสสาวะ (urine glucose
test) ใช้ในการ monitor glycemic control จะไม่แนะนำ

ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาจะเพิ่มการขับถ่ายกลูโคสออกทางปัสสาวะ ซึ่งจะทำให้ได้ผลการทดสอบเป็นบวก ดังนั้นจึงควรใช้วิธีการอื่นในการ monitor glycemic control

การเก็บรักษา⁸

ห้ามเก็บยาในที่อุณหภูมิเกิน 30 องศาเซลเซียส ควรเก็บให้พ้นสายตาและการหยิบถึงของเด็ก

บทสรุป

ยา canagliflozin เป็นยาในกลุ่มที่ยับยั้ง sodium-glucose co-transporter 2 receptor ที่ใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไป ซึ่งสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาและใช้เป็นยาเพิ่มเติมร่วมกับยาอื่นในรูปแบบยารับประทานวันละครั้ง และมีข้อบ่งใช้ในการลดความเสี่ยงของการเกิด major adverse cardiovascular events (cardiovascular death, nonfatal MI และ stroke) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี cardiovascular disease ยาจะถูกเมแทบอลิซึมผ่านกระบวนการ O-glucuronidation

เป็นหลักและ CYP3A4 บางส่วน จึงเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่มีผลต่อ CYP3A4 ได้น้อย อย่างไรก็ตามต้องระวังการเกิดปฏิกิริยากับยา carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, rifampicin, ritonavir ซึ่งเป็น potent UGT enzyme inducers ที่จะทำให้เพิ่มกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา canagliflozin มีผลทำให้ระดับ canagliflozin ในร่างกายลดลงและลดประสิทธิภาพของการรักษาได้ ยาที่มีความเสี่ยงต่ำที่จะกระตุ้นให้เกิดภาวะ hypoglycemia เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว แต่ภาวะนี้มีโอกาสเกิดได้สูงขึ้นเมื่อใช้เป็นยาเพิ่มเติมร่วมกับยาฉีดอินซูลินหรือยาที่กระตุ้นให้เกิดการหลั่งอินซูลิน จึงควรพิจารณาลดขนาดยาฉีดอินซูลินหรือยาที่กระตุ้นให้มีการหลั่งอินซูลิน เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะ hypoglycemia อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบได้บ่อย คือ การติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะและการติดเชื้อราที่อวัยวะเพศ ตลอดจนค่าเตือนที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาประกาศในเอกสารกำกับยาของ canagliflozin ให้ระวัง amputation risk ถึงแม้จะยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด นอกจากนี้ยา canagliflozin ยังมีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากราคาที่ค่อนข้างสูง ทำให้มีการเข้าถึงยาได้ยาก

เอกสารอ้างอิง

1. สุระรอง ชินวงศ์. ยาลดน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน. การเลือกใช้เภสัชภัณฑ์. พิมพ์ครั้งที่ 2. เชียงใหม่: ภาควิชาบริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2552.
2. World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 17]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระราชูปถัมภ์ สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี, สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย, กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2560 Clinical practice guideline for diabetes 2017. พิมพ์ครั้งที่ 3. ปทุมธานี: รมเย็น มีเดีย; 2560.
4. Nainggolan L. FDA approves canagliflozin, a first-in-class diabetes drug [Internet]. 2013 [cited 2018 Nov 17]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/781709>
5. จุราพร พงศ์เวชรักษ์. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) – Beyond glycemic control [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [เข้าถึงเมื่อ 2 มีนาคม 2563]. เข้าถึงได้จาก: https://cppe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=490
6. Pujara S, Ioachimescu A. Prolonged ketosis in a patient with euglycemic diabetic ketoacidosis secondary to dapagliflozin [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5446101/>

7. Wikimedia commons. Canagliflozin structure [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 17]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Canagliflozin_structure.svg
8. Invokana® [package insert]. US: Janssen Pharmaceuticals; 2016.
9. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus [Internet]. 2015 [cited 2018 Nov 28]. PMID: 25488697. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488697>
10. Filardi PP, Avogaro A, Bonora E, Colivicchi F, Fioretto P, Maggioni AP, et al. Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection. *IJCA* [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 28];241:7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/315594866_Mechanisms_Linking_Empagliflozin_to_Cardiovascular_and_Renal_Protection#pf1
11. Devineni D, Polidori D. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic, and drug-drug interaction profile of canagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor [Internet]. 2015 [cited 2018 Dec 1]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-015-0285-z>
12. สุรศักดิ์ วิชัยโย. ยากลุ่ม SGLT2 Inhibitors: ทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2. วารสารไทยโภชนาการ [อินเทอร์เน็ต]. 2554 [เข้าถึงเมื่อ 2 มีนาคม 2563]. เข้าถึงได้จาก: http://www.prachanath.su.ac.th/tbps/tbps2011_1/tbps2011_1_29-40.pdf
13. Medscape. Canagliflozin (Rx) [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 1]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/invokana-canagliflozin-999811>
14. Rxlist. INVOKANA (canagliflozin tablets) [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 16]. Available from: <https://www.rxlist.com/invokana-drug.htm#description>
15. Brooks M. Canagliflozin (Invokana) gets FDA nod for CV protection [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 19]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/904201>
16. Tucker ME. CANVAS: canagliflozin reduces CV events, but at cost of amputations [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 19]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/881499>
17. Tucker ME. EU okays CV benefit labeling for canagliflozin in diabetes [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 19]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/902311>
18. Busko M. Positive cardiac biomarker changes seen with canagliflozin in T2D [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 24]. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/883847#vp_2
19. Yang T, Lu M, Ma L, Zhou Y, Cui Y. Efficacy and tolerability of canagliflozin as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis [Internet]. 2015 [cited 2018 Dec 6]. PMID: 26282731. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282731>
20. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Weiss R, et al. Efficacy and safety of canagliflozin used in conjunction with sulfonylurea in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial [Internet]. 2015 [cited 2018 Dec 6]. PMID: 26081793. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26081793>
21. Patorno E, Goldfine AB, Schneeweiss S, Everett BM, Glynn RJ, Kim SC, et al. Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin versus other non-glyflozin antidiabetic drugs: population based cohort study [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 6]. Available from: <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k119>
22. Riddle MC, editor. Diabetes care, standards of medical care in diabetes-2018. Vol. 41. USA: American Diabetes Association; 2018.
23. Riddle MC, editor. Diabetes care, standards of medical care in diabetes-2019. Vol. 42. USA: American Diabetes Association; 2019.
24. Berger K. Jardiance vs. Invokana: Differences, similarities, and which is better for you [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 2]. Available from: <https://www.singlecare.com/blog/jardiance-vs-invokana/>
25. Janssen Research & Development, LLC. A study to evaluate the efficacy and safety of the addition of canagliflozin in participants with Type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin and sitagliptin [Internet]. 2014 [cited 2020 Mar 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02025907?term=28431754DIA4004&draw=2&rank=1>
26. เกียรติเกียรติยง ไกร โภษรัตน์โกศล, ณรรฐนน กาญจนณม. ความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่ม sodium-glucose

cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus) [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [เข้าถึงเมื่อ 16 ธันวาคม 2561]. เข้าถึงได้จาก: http://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=141

27. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. ตรวจสอบการอนุญาต [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [เข้าถึงเมื่อ 14 มีนาคม 2563]. เข้าถึงได้จาก: http://porta.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_ALL/MAIN/SEARCH_CENTER_MAIN.aspx

ความสัมพันธ์ของยาในกลุ่ม fluoroquinolones กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด

พิชญ์ภา พงษ์พันธ์, ภ.บ.*, กนกกร เกิดผล, ภ.บ.*

บทคัดย่อ

ยาในกลุ่ม fluoroquinolones เป็นยาต้านจุลชีพที่มีบทบาทมากในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวก และชนิดแกรมลบ ยาในกลุ่มนี้ดูดซึมได้ดี มีการกระจายสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี และมีระยะครึ่งชีวิตค่อนข้างนาน ในปี ค.ศ. 2018 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้ประกาศเตือนเกี่ยวกับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงแต่พบไม่บ่อย จากการรวบรวมผลงานวิจัยต่างๆ พบว่าทุกงานวิจัยแสดงผลไปในทิศทางเดียวกันคือ พบความเสี่ยงในการเกิดโรคเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolones อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระยะเวลาในการเกิดโรค มักเกิดหลังจากได้รับยาภายใน 60 วัน นอกจากนี้ยังพบว่าระยะเวลาในการใช้ยา ยิ่งนานยิ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคมามากขึ้นด้วย ดังนั้นควรแนะนำให้ผู้ป่วยทราบถึงอาการแสดงที่บ่งบอกถึงการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดโดยเฉพาะในช่วง 60 วันหลังได้รับยา และในผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคดังกล่าวร่วมด้วย เช่น ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ เป็นต้น อีกทั้งควรแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาทันที และมาพบแพทย์หากผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด

คำสำคัญ: โรคหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด, โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง, aortic aneurysms, aortic dissection, fluoroquinolones,

บทนำ¹⁻⁴

ยาในกลุ่ม fluoroquinolones (FQ) เป็นยาต้านจุลชีพที่มีบทบาทมากในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวก (Gram-positive bacteria) และแบคทีเรียชนิดแกรมลบ (Gram-negative bacteria) ยาในกลุ่มนี้ได้รับความนิยมและใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคต่างๆ ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ยาถูกดูดซึมได้ดี มีการกระจายสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี และมีระยะครึ่งชีวิตค่อนข้างนาน ก่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ โดยเป็น

อาการที่ไม่รุนแรงแต่พบบ่อย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ วิงเวียน สับสน เป็นต้น และเป็นอาการที่รุนแรงแต่พบไม่บ่อย เช่น ทำให้เกิด QTs interval ยาวขึ้น เกิดปฏิกิริยาแพ้แสง เอนไซม์ตับสูงขึ้น ข้ออักเสบและเกิดความผิดปกติของกระดูกอ่อนและเส้นเอ็น นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 2008 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) ได้มีการประกาศเตือนเกี่ยวกับผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม FQ ว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดเอ็นอักเสบ (tendinitis) และเอ็นฉีก (tendon

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

rupture) เกิดภาวะน้ำตาในเลือดดำร้ายแรงและส่งผลต่อภาวะจิตใจ เป็นต้น ล่าสุดในปี ค.ศ 2018 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้มีการประกาศเตือนเพิ่มเติมเกี่ยวกับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysms) หรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic dissection) จากยาในกลุ่ม FQ ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงแต่พบไม่บ่อย บทความนี้จึงเป็นการรวบรวมผลงานวิจัยต่างๆ ที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาในกลุ่ม FQ กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด รวมทั้ง ให้ความรู้ใหม่ๆ เกี่ยวกับผลไม่พึงประสงค์ของยาดังกล่าว และแนวทางที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้

ยาในกลุ่ม fluoroquinolones⁵

ยาในกลุ่ม FQ เป็นยาต้านจุลชีพที่มีบทบาทมากในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย โดยครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวก (Gram-positive bacteria) และเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบ (Gram-negative bacteria) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ตามขอบเขตในการฆ่าเชื้อและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา กลุ่มหนึ่งจัดเป็นยารุ่นเก่า และอีกกลุ่มจัดเป็นยารุ่นใหม่ดังนี้

ยาในกลุ่ม FQ รุ่นเก่า ได้แก่ ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin

ยาในกลุ่ม FQ รุ่นใหม่ ได้แก่ levofloxacin, moxifloxacin, delafloxacin, gemifloxacin

ข้อบ่งใช้ของยา⁶

ใช้รักษาโรคติดเชื้อต่างๆ เช่น โรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ โรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง โรคติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน โรคติดเชื้อในกระดูกและข้อ โรคท้องเสียจากการติดเชื้อ ใช้ไทฟอยด์ ต่อมลูกหมากอักเสบ ไชนัสอักเสบ โรคปอดบวม โรคติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ เป็นต้น

เภสัชพลศาสตร์⁶⁻¹⁰

ยาในกลุ่ม FQ มีกลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำหน้าที่ของเอนไซม์ DNA gyrase (topoisomerase II) และ topoisomerase IV ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการจำลองสาย DNA (DNA replication) ของแบคทีเรีย ทำให้เซลล์ของแบคทีเรียไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ ยาออกฤทธิ์หลักที่เอนไซม์ topoisomerase IV ของเชื้อแกรมบวก แต่ออกฤทธิ์หลักที่เอนไซม์ DNA gyrase ของเชื้อแกรมลบ นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มปริมาณเอนไซม์ matrix metalloproteinases (MMPs) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จัดอยู่ในกลุ่ม endopeptidase ทำหน้าที่ย่อยโปรตีนที่เป็นส่วนสำคัญสำหรับสารเคลือบเซลล์ (extracellular matrix) และผนังชั้นกลางของหลอดเลือดได้อีกด้วย

ยาในกลุ่ม FQ มีความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) ชนิด concentration dependent antibacterial activity โดยความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยาจะแปรผันตามความเข้มข้นของยาที่สัมผัสกับเชื้อ นอกจากนี้ยาในกลุ่มนี้ยังมีฤทธิ์ post antibiotic effect (PAE) คือ ความสามารถของยาในการยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียภายหลังจากที่เชื้อแบคทีเรียสัมผัสกับยา ยังคงอยู่แม้ว่าระดับความเข้มข้นของยาจะอยู่ต่ำกว่าระดับความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียได้ (MIC) แล้วหรือไม่มียาเหลืออยู่เลย

เภสัชจลนศาสตร์^{6, 8-12}

การดูดซึมยา

ยาในกลุ่ม FQ ส่วนใหญ่มีชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (bioavailability) สูง ได้แก่ delafloxacin 59%, ciprofloxacin 70%, gemifloxacin 71%, moxifloxacin 86%, ofloxacin และ levofloxacin มากกว่า 95% เป็นต้น (ยกเว้น norfloxacin มีชีวปริมาณการออกฤทธิ์ 30-40%) ยาในกลุ่มนี้ไม่มีระดับยาสูงสุดที่เวลา (t_{max})

ประมาณ 1-3 ชั่วโมง การดูดซึมยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อให้ร่วมกับสารที่ประกอบด้วย multivalent cation เช่น อะลูมิเนียม แมกนีเซียม แคลเซียม เหล็ก สังกะสี เป็นต้น ซึ่งมักพบในยาลดกรดหรือผลิตภัณฑ์จากนม โดย ยาจะจับกับ multivalent cation เกิดเป็นสารประกอบที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและไม่ถูกดูดซึม ทำให้การดูดซึมและชีวปริมาณการออกฤทธิ์ลดลง

การกระจายยา

ยาที่มีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution, Vd) มากกว่า 1.5 L/kg ยาสามารถเข้าสู่เซลล์ได้มาก ทำให้ระดับยาในเซลล์สูงกว่านอกเซลล์หลายเท่า โดยมี Vd ของ ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin ประมาณ 3.4, 6.1, 1.6, 1.5, 3.5 และ 4.18 L/kg ตามลำดับ¹⁰

การเปลี่ยนสภาพยาและการกำจัดยา

ยากลุ่ม FQ มีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างยาว ได้แก่ norfloxacin มีค่าครึ่งชีวิต 3 - 4 ชั่วโมง ofloxacin 5 - 7.5 ชั่วโมง ciprofloxacin 3-5 ชั่วโมง levofloxacin 6 - 8 ชั่วโมง delafloxacin 4.2 - 8.5 ชั่วโมง gemifloxacin 4 - 12 ชั่วโมง และ moxifloxacin 10 - 14 ชั่วโมง เป็นต้น จึงสามารถบริหารยาได้ทุก 12 - 24 ชั่วโมง ยาถูกกำจัดผ่านทางไตและตับ ควรปรับขนาดยาในผู้ที่มีภาวะการทำงานของตับหรือไตบกพร่องและสามารถพบยาในรูปแบบที่ยังไม่เปลี่ยนแปลงทั้งในปัสสาวะ น้ำดีและอุจจาระ

ความสัมพันธ์ทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์

จากคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม FQ ข้างต้น สามารถแสดงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (PK/PD parameters) ที่ใช้ประเมินประสิทธิภาพของยา คือ ค่าอัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นสูงสุดของยาใน

เลือดต่อค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียจากการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) นั่นคือ ค่า C_{max}/MIC ratio ควรให้มีค่ามากกว่า 10 เท่าขึ้นไปจะให้ประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ดีที่สุด หรือ ค่าอัตราส่วนระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในเลือดต่อค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียจากการศึกษาในหลอดทดลอง นั่นคือ AUC/MIC ratio ซึ่งมีค่าแตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อแบคทีเรีย เช่น กรณีเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ควรให้มีค่า AUC/MIC ratio มากกว่า 30 เท่าขึ้นไปและกรณีเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ รูปแท่ง (Gram-negative bacilli) ควรให้มีค่า AUC/MIC ratio มากกว่า 100 เท่า เป็นต้น

อาการไม่พึงประสงค์^{1-5, 11}

อาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่ม FQ ที่สามารถพบ ได้แก่

1. ผลต่อระบบทางเดินอาหาร ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง ท้องเสีย เป็นต้น
2. ผลต่อระบบประสาท ได้แก่ มีความผิดปกติในการรับรสและกลิ่น ปวดศีรษะ มึนงง นอนไม่หลับ โรคเส้นประสาทส่วนปลาย (peripheral neuropathy) เกิดผลข้างเคียงต่อสุขภาพจิต เช่น ความใส่ใจลดลง ภาวะงุนงงสับสน (disorientation) ภาวะกายใจไม่สงบ (agitation) อาการเพ้อ (delirium) อาการกระวนกระวายใจ (nervousness) และความจำลดลง เป็นต้น
3. ปฏิกริยาต่อผิวหนัง มีรายงานปฏิกิริยาการแพ้แสง เกิดผื่นคัน
4. ผลต่อกระดูก ข้อ และ กล้ามเนื้อ มีรายงานอาการปวดกระดูกและข้อในเด็ก เอ็นอักเสบ (tendinitis) เอ็นฉีก (tendon rupture) และโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (myasthenia gravis)
5. ผลต่อหัวใจ ทำให้ QTs interval ยาวขึ้น และ

อาจเกิด ventricular tachycardia (torsade de pointes) ตามมา

6. ผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด ทำให้ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำร้ายแรง

ในปี ค.ศ. 2018 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) ได้ประกาศเตือนถึงอาการไม่พึงประสงค์จากยากลุ่ม FQ ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysms) หรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic dissection) อันเป็นผลไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงแต่พบไม่บ่อย⁴

ลักษณะกายวิภาคของหลอดเลือดแดงใหญ่ โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง และโรคหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด¹³⁻¹⁵

ลักษณะกายวิภาคของหลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) เริ่มต้นจากบริเวณหัวใจ โดยหลอดเลือดแดงใหญ่ทอดตัวขึ้นทางยอดอกด้านบน (ascending aorta) จากนั้นจึงทอดตัวตามขวางไปทางด้านซ้าย (aortic arch) อยู่ส่วนบนของอกตรงกับกระดูกสันหลังระดับบอกที่ 4 (T4) แล้วจึงทอดตัวลงด้านล่าง (descending aorta) ผ่านกระบังลมเข้าไปยังช่องท้อง ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 ส่วน ส่วนที่อยู่ในช่องอก (thoracic aorta) และส่วนที่อยู่ในช่องท้อง (abdominal aorta) ก่อนจะแยกเป็นแขนงหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงขา 2 ข้างและอวัยวะในอุ้งเชิงกราน

ผนังของหลอดเลือดแดงใหญ่ประกอบด้วย 3 ชั้น ได้แก่ ผนังชั้นใน (tunica intima) ประกอบด้วย endothelial cell ที่บุผนังของหลอดเลือด มีเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) และกล้ามเนื้อเรียบเล็กน้อย ชั้นต่อมาคือผนังชั้นกลาง (tunica media) ประกอบด้วยกล้ามเนื้อเรียบและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดเนื้อเยื่ออีลาสติน (elastin) เป็นส่วนใหญ่ มีเนื้อเยื่อคอลลาเจน (collagen) ปนบ้าง เป็นชั้นที่ช่วยให้หลอดเลือดหดหรือขยายตัว ยืดหยุ่นได้ ชั้นสุดท้ายคือผนังชั้นนอก

(tunica adventitia) มีเนื้อเยื่อคอลลาเจนเป็นหลัก เป็นชั้นที่เหนียวและให้ความแข็งแรงแก่หลอดเลือด

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysms) เกิดจากการโป่งพองหรือขยายออกของผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ แบ่งตามตำแหน่งการเกิดโรคได้เป็น 2 ประเภท คือ โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองในช่องอก (thoracic aortic aneurysms) และโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองในช่องท้อง (abdominal aortic aneurysm)

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic dissection) เกิดจากการฉีกขาดของผนังชั้นในของหลอดเลือดแดงใหญ่ ทำให้เลือดไหลไปอยู่ในผนังชั้นกลาง สามารถเกิดผนังแตกออกตามแนวยาวของหลอดเลือด อาจแตกออกไปได้ทั้งฝั่งผนังชั้นในหรือผนังชั้นนอกก็ได้

อุบัติการณ์การเกิดโรค¹⁶

Howard และคณะ ทำการศึกษาวิจัยทางระบาดวิทยาในประชากรของสหราชอาณาจักรจำนวน 92,728 คน เพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด โดยศึกษาย้อนหลังตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002 ถึง ค.ศ. 2012 พบอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาดในช่องอกและช่องท้องเท่ากับ 6 ราย ต่อประชากร 100,000 รายต่อปี และอุบัติการณ์เกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองจนฉีกขาดเท่ากับ 11 ราย ต่อประชากร 100,000 รายต่อปี

อาการและอาการแสดง^{15, 17}

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด

อาการที่พบบ่อยที่สุดของโรคนี้นี้ คือ เจ็บหน้าอก โดยจะเจ็บรุนแรงคล้ายกับโดนมีดแทง (sharp, ripping, tearing, knife-like) ซึ่งมักจะแยกอาการเจ็บหน้าอกลักษณะนี้ออกจากโรคอื่นๆ ได้ยาก

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองในช่องอก (thoracic aortic aneurysms)

ส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการ แต่ตรวจพบได้โดยบังเอิญจากการทำ X-ray, CT scan หรือ MRI บางครั้งอาจเกิดการกดทับอวัยวะข้างเคียงอื่นๆ เช่น กดทับหลอดลมหรือปอด ส่งผลให้หายใจลำบาก หอบเหนื่อย กดทับหลอดอาหารทำให้กลืนลำบาก กดทับกล่องเสียงทำให้มีเสียงแหบ เป็นต้น บางครั้งอาจมีอาการเจ็บแน่นหน้าอกหรือปวดหลังได้

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองในช่องท้อง (abdominal aortic aneurysms)

อาจพบอาการปวดท้องหรือปวดหลัง มักตรวจพบจากการทำอัลตราซาวด์ (ultrasound)

ปัจจัยเสี่ยงการเกิดโรค^{13, 15, 17}

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุด คือ ภาวะความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น ผู้ที่มีประวัติหลอดเลือดแดงใหญ่ตีบ มีลิ้นหัวใจ bicuspid aortic ผิดปกติ มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดแดงใหญ่ มีประวัติผ่าตัดหัวใจ การสูบบุหรี่ การได้รับบาดเจ็บทางทรวงอกอย่างรุนแรง รวมไปถึงการได้รับยาผิดบางชนิดทางหลอดเลือดดำ เช่น cocaine, amphetamines เป็นต้น

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองในช่องอก

ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ การสูบบุหรี่ ความผิดปกติทางพันธุกรรม เช่น Marfan syndrome, Ehlers - Danlos syndrome (มีความผิดปกติในการสังเคราะห์คอลลาเจน), familial aortic aneurysms ภาวะมีลิ้นหัวใจเอออร์ติคสองลิ้นแต่กำเนิด เป็นต้น รวมไปถึงเกิดจากการติดเชื้อ มักพบจากเชื้อแบคทีเรียเป็นส่วนใหญ่ ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ *Staphylococcus*

aureus, *S. epidermidis*, *Salmonella* และ *Streptococcus* spp. เป็นต้น หรือเกิดจากภาวะอักเสบเฉพาะที่ของหลอดเลือดแดงใหญ่ (aortitis)

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองในช่องท้อง

ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุที่มากขึ้น เพศชาย ผู้มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ การสูบบุหรี่ และภาวะความดันโลหิตสูง เป็นต้น นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะโรคหลอดเลือดแดงฉีกขาดอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงโป่งพองในช่องท้องได้

จากปัจจัยเสี่ยงข้างต้นยังไม่พบข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างยากกลุ่ม FQ กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด แต่ในปี ค.ศ. 2018 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา มีประกาศเตือนถึงอาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่ม FQ ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด⁴

งานศึกษาวิจัยที่ศึกษาความสัมพันธ์ของการได้รับยา FQ ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด^{8, 18 - 22}

ในปี ค.ศ. 2015 เริ่มมีการศึกษาในคนเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาในกลุ่ม FQ กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด เริ่มต้นเป็นงานศึกษาวิจัยของ Lee CC และคณะ เป็นงานศึกษาวิจัยทางระบาดวิทยา (epidemiological study) ชนิด case-control analysis พบว่ายากกลุ่ม FQ เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ต่อมาระหว่างปี ค.ศ. 2015 ถึง ค.ศ. 2018 มีงานศึกษาวิจัยทางระบาดวิทยาจำนวน 3 ฉบับ เกี่ยวกับการใช้ยาในกลุ่ม FQ และการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด ได้แก่ Daneman N และคณะ, Pasternak B และคณะ และ Lee CC และคณะ ซึ่งงานวิจัยทั้ง 3 ฉบับ รายงานว่า ความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง

หรือฉีกขาด เพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยาในกลุ่ม FQ นอกจากนี้ยังมีงานศึกษาวิจัยที่เป็นงานวิเคราะห์ อภิमान (meta-analysis) และงานปริทัศน์แบบทั้งระบบ (systematic review) ของ Sonal S และคณะ และ Noman AT และคณะ ตามลำดับ จากงานวิจัยทั้ง 2 ฉบับ พบว่าความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่ โป่งพองหรือฉีกขาด เพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ ยาในกลุ่ม FQ (ตารางที่ 1)

กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดจากยาในกลุ่ม FQ

ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดจากยาในกลุ่ม FQ ที่แน่ชัด แต่คาดว่ายาในกลุ่ม FQ ทำให้เกิดความผิดปกติในกระบวนการสร้างคอลลาเจน และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างคอลลาเจนที่ผนังของหลอดเลือดแดงใหญ่ โดยมีรายงานการศึกษาที่แสดงความสัมพันธ์ดังนี้

1. ความสัมพันธ์ของคอลลาเจนต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด^{14, 23 - 24}

จากงานวิจัยของ de Figueiredo และคณะ ได้นำเซลล์ผนังหลอดเลือดแดงใหญ่บางส่วนของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองจำนวน 10 คน ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาดจำนวน 14 คน และกลุ่มควบคุมจำนวน 9 คน มาศึกษาเกี่ยวกับโครงสร้างของคอลลาเจน พบว่าสาเหตุหนึ่งของการเกิดหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด คือ ความผิดปกติในกระบวนการสร้างคอลลาเจนและการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างคอลลาเจนของผนังของหลอดเลือดแดงใหญ่ โดยคอลลาเจนเป็นองค์ประกอบสำคัญของ extracellular matrix ที่ผนังของหลอดเลือดแดงใหญ่ ซึ่งมีส่วนสำคัญในการค้ำจุนโครงสร้างของเซลล์ด้วยเหตุนี้กระบวนการสร้างคอลลาเจนของหลอดเลือด

แดงใหญ่ที่ลดลง จึงส่งผลทำให้ผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ อ่อนแอและไม่แข็งแรงได้ คอลลาเจนที่พบในหลอดเลือดแดงใหญ่จะเป็น collagen type I และ type III โดยมีปริมาณร้อยละ 80-90 ของคอลลาเจนทั้งหมดในหลอดเลือดแดงใหญ่

จากงานวิจัยของ Ruddy และคณะ ซึ่งได้รวบรวมข้อมูลลักษณะของเส้นใยคอลลาเจนและเนื้อเยื่อ บางส่วนของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด พบว่าปริมาณและคุณภาพของเส้นใยคอลลาเจน (collagen fibrils) ที่ลดลง ส่งผลให้ส่วนประกอบในคอลลาเจน ความเข้มข้นของคอลลาเจนและโครงสร้างของคอลลาเจนเกิดการเปลี่ยนแปลง นำไปสู่การเกิดโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดแดงใหญ่ เช่น โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดได้ โดยก่อให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เกิดภาวะหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นเพราะว่าตำแหน่งในการเกิดโรคแตกต่างกัน โดยภาวะหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาดเกิดความผิดปกติที่ผนังหลอดเลือดแดงบางชั้น (false aneurysm) มักเกิดบริเวณผนังชั้นกลางส่วนนอก (external portion of the media) ซึ่งมีเนื้อเยื่อคอลลาเจน (collagen tissue) อยู่เป็นหลัก ในขณะที่ภาวะหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง อาจเป็นการโป่งพองของผนังหลอดเลือดแดงทุกชั้น (true aneurysm) ประกอบด้วยกล้ามเนื้อหลายชนิดหรือเป็นการโป่งพองของผนังหลอดเลือดแดงบางชั้น (false aneurysm) ก็ได้

จากงานวิจัยทั้ง 2 งานข้างต้นได้แสดงถึงความสัมพันธ์ของคอลลาเจน ทั้งด้านปริมาณของคอลลาเจน คุณภาพของเส้นใยคอลลาเจน ส่วนประกอบในคอลลาเจน ความเข้มข้นของคอลลาเจนหรือโครงสร้างของคอลลาเจน หากมีการเปลี่ยนแปลง อาจส่งผลต่อการเกิดโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดแดงใหญ่ได้ เช่น โรคหลอดเลือด

แดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด

2. ความสัมพันธ์ของยาในกลุ่ม FQ ต่อการเกิดความผิดปกติในกระบวนการสร้างคอลลาเจน และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างคอลลาเจนของผนังของหลอดเลือดแดงใหญ่^{8, 14, 25-27}

ยาในกลุ่ม FQ มีผลต่อการเกิดความผิดปกติในกระบวนการสร้างคอลลาเจน และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างคอลลาเจนของผนังของหลอดเลือดแดงใหญ่ ทั้งด้านเภสัชจลนศาสตร์และด้านเภสัชพลศาสตร์ ดังนี้

2.1 ด้านเภสัชจลนศาสตร์ พบว่าในกระบวนการดูดซึมยา ยาในกลุ่ม FQ มีความสามารถในการจับกับสารที่ประกอบด้วย multivalent cation หลายชนิด เช่น เหล็ก แคลเซียม แมกนีเซียม อะลูมิเนียม เป็นต้น⁶ จากงานวิจัยของ Badal S และคณะ พบว่ายานorfloxacacin, ciprofloxacin และ enrofloxacin มีความสามารถในการจับกับ Fe²⁺ หรือ Fe³⁺ ได้ดีเมื่อเทียบกับยา deferoxamine โดยยาในกลุ่ม FQ ทั้ง 3 ชนิดจะมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ α -dependent dioxygenases (DOXG) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ต้องใช้ Fe²⁺ หรือ Fe³⁺ เป็น cofactor ในการทำงาน โดย DOXG เป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการสังเคราะห์คอลลาเจนในขั้นตอน proline hydroxylation ดังนั้นการที่ยามีความสามารถในการจับกับ Fe²⁺ หรือ Fe³⁺ ได้ดี จึงส่งผลให้กระบวนการสังเคราะห์คอลลาเจนลดลงได้ โดยเฉพาะผลต่อการสร้าง collagen type I

2.2 ด้านเภสัชพลศาสตร์ พบว่า ยาในกลุ่ม FQ สามารถเพิ่มปริมาณเอนไซม์ matrix metalloproteinases (MMPs) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จัดอยู่ในกลุ่ม endopeptidase ทำหน้าที่ย่อยโปรตีนที่เป็นส่วนสำคัญสำหรับ extracellular matrix และผนังชั้นกลางของหลอดเลือดแดงใหญ่ได้ หนึ่งในนั้นก็คือ collagen type I ซึ่งเป็นคอลลาเจนที่เป็นส่วนประกอบหลักในผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ ปกติในร่างกายจะมี tissue inhibitor

of metalloproteinases (TIMPs) ทำหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์ MMPs ทำให้อยู่ในสถานะที่สมดุล แต่การเพิ่มขึ้นของปริมาณ MMPs ก่อให้เกิดการจับกันแบบไม่สมดุลระหว่าง MMPs และ TIMPs ส่งผลลดกระบวนการสร้างคอลลาเจนได้ ซึ่งจากงานวิจัยของ Tsai WC และคณะ ได้ศึกษาผลของยา ciprofloxacin ต่อการเกิดภาวะเอ็นอักเสบ (tendinitis) และเอ็นฉีก (tendon rupture) โดยศึกษาผลของยาต่อเอนไซม์ MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 และ collagen type I ในเซลล์เนื้อเยื่อเส้นเอ็นของหนูทดลอง จากการศึกษาพบว่ายา ciprofloxacin ซึ่งเป็นยาตัวหนึ่งในกลุ่ม FQ มีผลเพิ่มปริมาณ MMP-2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ปริมาณ MMP-9, TIMP-1 และ TIMP-2 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าปริมาณ collagen type I ในเซลล์เส้นเอ็นของหนูทดลองลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่ง collagen type I ไม่ได้พบเฉพาะในกระดูกอ่อนบริเวณข้อต่อหรือเอ็นเท่านั้น แต่ยังพบในผนังหลอดเลือดแดงใหญ่อีกด้วย สำหรับในม้านั้น MMPs โดยเฉพาะ MMP-2 และ MMP-9 ที่มีปริมาณมากจะทำให้กระดูกอ่อนบริเวณข้อต่อเสียหายและทำให้เกิดภาวะข้ออักเสบตามมา

จากความสัมพันธ์ข้างต้นจึงอาจเป็นเหตุผลที่แสดงให้เห็นว่ายากลุ่ม FQ สามารถทำให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดได้ แต่งานศึกษาวิจัยเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคข้างต้นล้วนแล้วแต่เป็นงานวิจัยในหลอดทดลอง (in vitro experiment) ทั้งสิ้น

อัตราอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดจากยาในกลุ่ม FQ^{8, 16, 20-21, 28}

ในปี ค.ศ. 2015 มีรายงานข้อมูลจาก FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database พบว่ามีการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดขณะได้รับหรือเคยได้รับยาในกลุ่ม FQ ในผู้ป่วย

15 ราย อย่างไรก็ตามผู้ป่วยดังกล่าวมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น สูบบุหรี่ เป็นเพศชาย เป็นผู้สูงอายุ มีระดับความดันโลหิตสูง หรือเป็นโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจอยู่ด้วย และจากงานวิจัยของ Daneman N และคณะ ในปี ค.ศ. 2015 พบอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองในประชากรของประเทศแคนาดาที่อายุมากกว่า 65 ปีและได้รับยาในกลุ่ม FQ อย่างน้อย 1 ครั้งเป็น 0.13/100 คนต่อปี

จากงานวิจัยของ Sonal S และคณะ ในปี ค.ศ. 2017 ได้แสดงค่า number needed to treat to harm = 618 (95%CI 518-749) โดยใช้ค่าอุบัติการณ์การเกิดโรคในประชากรอายุมากกว่า 65 ปี ที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ เป็น 0.13/100 คนต่อปี มาคิดคำนวณ ซึ่งหมายความว่า ในประชากรอายุมากกว่า 65 ปีที่มีการใช้ยาในกลุ่ม FQ จำนวน 618 คน จะมีโอกาสพบประชากรที่เป็นหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดได้ 1 คน

จากงานวิจัยของ Lee CC และคณะ ในปี ค.ศ. 2018 ได้แสดงค่า number needed to harm = 9,747 (95%CI 3,052 – 119,047) โดยใช้ค่าอุบัติการณ์การเกิดโรคในประชากรของสหราชอาณาจักรเท่ากับ 6 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี และค่า OR = 2.71 (95%CI 1.14 – 6.46) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ มากกว่า 3 วัน มาคำนวณ ซึ่งหมายความว่าในประชากร 9,747 คนที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ มากกว่า 3 วัน จะพบคนที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดได้ 1 คน

นอกจากนี้จากรายงานข้อมูลระหว่างปี ค.ศ. 2015 ถึง ค.ศ. 2018 ของ FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database พบว่ามีผู้ป่วย 56 รายเกิดภาวะหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง หรือฉีกขาด ขณะได้รับหรือเคยได้รับยาในกลุ่ม FQ แต่ผู้ป่วยเหล่านั้นมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคอย่างน้อย 1 อย่างร่วมด้วย

ช่วงเวลาในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดหลังจากได้รับยาในกลุ่ม FQ^{18, 20}

จากงานวิจัยของ Lee CC และคณะ ในปี ค.ศ. 2015 (ตารางที่ 1) ได้ศึกษาระยะเวลาการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดในผู้ป่วย 3 กลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ ได้แก่ กลุ่ม current use คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ ภายใน 60 วันก่อนเกิดโรค กลุ่ม past use คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ ภายใน 60 - 365 วันก่อนเกิดโรค และกลุ่ม any prior-year use คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ มากกว่า 1 ปีก่อนเกิดโรค พบว่ากลุ่ม current use มีความเสี่ยงในการเกิดโรคสูงสุดคือมากกว่ากลุ่มควบคุมถึง 2.43 เท่า ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับงานวิจัยของ Lee CC และคณะ ในปี ค.ศ. 2018 ในช่วงการศึกษาที่เป็น case time control analysis พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ ภายใน 60 วันก่อนเกิดโรคมีความเสี่ยงในการเกิดโรคมากขึ้น 2.70 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ ภายใน 120 วัน และ 180 วัน พบว่าความเสี่ยงในการเกิดโรคมากขึ้น 1.25 และ 1.28 เท่า ตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

แสดงให้เห็นว่าระยะเวลาในการโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดจากยาในกลุ่ม FQ มักเกิดภายหลังจากได้รับยาภายใน 60 วัน ในช่วงระยะเวลานี้จึงควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคอื่นๆ ร่วมด้วย

ระยะเวลาในการได้รับยาในกลุ่ม FQ ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด²⁰

จากงานวิจัย case-crossover design ของ Lee CC และคณะ ในปี ค.ศ. 2018 พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม FQ ระยะเวลาตั้งแต่ 3-14 วัน มีความเสี่ยงในการ

เกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดเพิ่มขึ้นเป็น 2.41 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา FQ น้อยกว่า 3 วัน นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยา FQ ระยะเวลามากกว่า 14 วันมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดเพิ่มขึ้นเป็น 2.83 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา FQ น้อยกว่า 3 วัน ซึ่งแสดงให้เห็นว่าหากได้รับยา FQ เป็นเวลานานมากขึ้นมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดมากขึ้นด้วยเช่นกัน

สรุป

โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด จากยา FQ เป็น อาการไม่พึงประสงค์ type A ที่ถึงแม้จะเกิดขึ้นน้อยแต่จัดเป็นชนิดรุนแรง ดังนั้นควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวอย่างใกล้ชิดภายใน 60 วันหลังจากได้รับยา โดยเฉพาะกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อ

การเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด เช่น ผู้สูงอายุ ผู้ที่เคยมีประวัติเกิดการอุดตันของหลอดเลือดแดงใหญ่หรือหลอดเลือดอื่นๆ ผู้ที่มีความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ ผู้ที่มีภาวะหลอดเลือดแข็ง ผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมบางชนิดที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือดแดง เช่น Marfan syndrome และ Ehlers-Danlos syndrome เป็นต้น หากกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมีความจำเป็นต้องใช้ยา FQ ควรแนะนำให้ผู้ป่วยทราบถึงอาการแสดงที่บ่งบอกถึงการเกิดหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด รวมทั้งควรแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาทันทีหากผู้ป่วยมีอาการที่อาจสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด ดังนั้นควรมีการใช้ยา FQ อย่างสมเหตุสมผลมากขึ้น ควรคำนึงถึงข้อบ่งชี้ของยา ขนาดยา และระยะเวลาที่ใช้ยาเพราะยิ่งใช้นานมากขึ้นยิ่งมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดมากขึ้นด้วยเช่นกัน

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาผลของยาในกลุ่ม fluoroquinolones (FQ) ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysms) หรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic dissection)

ผู้วิจัย	ปีที่ศึกษา (ค.ศ.)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ระยะเวลาการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา
Chien-Chang Lee และคณะ ¹⁸	2015	Nested case-control analysis เก็บข้อมูล ตั้งแต่ มกราคม ค.ศ. 2000 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2011	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด 1,477 คน และ กลุ่มควบคุม 147,700 คน (1:100)	ศึกษาย้อนหลังตั้งแต่ 1 วัน ถึงมากกว่า 1 ปีก่อนเกิดโรค	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดอายุ 70 ปีขึ้นไป จำนวน 1,477 คนแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้ 1. กลุ่มที่เคยได้รับยา FQ ภายใน 60 วัน ก่อนเกิดโรค 2. กลุ่มที่เคยได้รับยา FQ ระหว่าง 61-365 วันก่อนเกิดโรค 3. กลุ่มที่เคยได้รับยา FQ มากกว่า 1 ปี ก่อนเกิดโรค	ประชากรที่มีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มทดลองทั้งในเรื่องของเพศ อายุ โรคร่วม อัตราการเข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาล ยาที่ใช้	ในแต่ละกลุ่มมีผลการศึกษาดังนี้ ความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด เพิ่มขึ้น 2.43 เท่าซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [RR = 2.43; 95%CI 1.83 - 3.22] ความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด เพิ่มขึ้น 1.48 เท่าซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [RR = 1.48; 95%CI 1.18 - 1.86] ความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดเพิ่มขึ้น 1.74 เท่าซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [RR = 1.74; 95%CI 1.44 - 1.79]
Nick Daneman และคณะ ⁹	2015	Longitudinal cohort study เก็บข้อมูลตั้งแต่ 1 เมษายน ค.ศ.1997 ถึง 31 มีนาคม ค.ศ. 2012	1,744,360 คน	30 วัน หลังได้รับยา FQ	ประชากรอายุ 65 ปีที่เคยได้รับ ยา FQ อย่างน้อย 1 ครั้ง โดยแบ่งเป็น • ciprofloxacin 50% • norfloxacin 18% • moxifloxacin 16%	ประชากรที่มีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มทดลอง ที่ไม่เคยได้รับยา FQ 1,086,410 คน	• กลุ่มที่เคยได้รับยา FQ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเส้นเอ็นฉีกขาด (tendon rupture) มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา 2.40 เท่า ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [HR = 2.40; 95%CI 2.24 - 2.57]

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาผลของยาในกลุ่ม fluoroquinolones (FQ) ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysms) หรือหลอดเลือดแดงใหญ่มีขนาด (aortic dissection) (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ศึกษา (ค.ศ.)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ระยะเวลาการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา
Sonal Singh และคณะ ²¹	2017	Systematic review and meta-analysis	2 งานวิจัย งานวิจัยที่ 1 ของ Chien- Chang Lee และคณะ งานวิจัยที่ 2 ของ Nick Daneman และคณะ	ศึกษาย้อนหลังตั้งแต่ 1 ปี ถึงมากกว่า 1 ปี 30 วัน หลังได้รับยา FQ	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือมีขนาดที่รับยา FQ ประชากรที่ได้รับยา FQ ประชากรที่ได้รับยา FQ อย่างน้อย 1 ครั้ง	ประชากรที่มีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มทดลองที่ไม่ได้รับยา FQ ประชากรที่มีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มทดลองที่ไม่ได้รับยา FQ	<ul style="list-style-type: none"> กลุ่มที่เคยได้รับยา FQ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา 2.24 เท่า ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [HR = 2.24; 95%CI 2.02 - 2.49] กลุ่มที่เคยได้รับยา FQ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดแดงใหญ่มีขนาดมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา 2.79 เท่า ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR = 2.79; 95%CI 2.31 - 3.37; I2 = 0%] กลุ่มที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา 2.25 เท่า ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR = 2.25; 95%CI 2.03 - 2.49; I2 = 0%] Number needed to treat to harm = 618; 95%CI 518-749 โดยใช้อุบัติการณ์การเกิดโรคในประชากรอายุมากกว่า 65 ปีที่ได้รับยา FQ เป็น 0.13/100 คนต่อปี

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาผลของยาในกลุ่ม fluoroquinolones (FQ) ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysms) หรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic dissection) (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ศึกษา (ค.ศ.)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ระยะเวลาการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา
Björn Pasternak และคณะ ¹⁹	2018	Retrospective cohort study เก็บข้อมูลตั้งแต่กรกฎาคม ค.ศ. 2006 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2013	720,176 คน (1:1)	60 วัน หลังได้รับยา	ประชากรอายุ 50 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยา amoxicillin/ciprofloxacin จำนวน 360,088 คน	ประชากรอายุ 50 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยา amoxicillin จำนวน 360,088 คน	• กลุ่มที่ได้รับยา FQ เพิ่มโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา amoxicillin เท่า ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [HR = 1.66; 95%CI 1.12 - 2.46] • ส่วนใหญ่จะพบโรคหลอดเลือดแดงโป่งพองในช่องท้อง (abdominal aneurysms) มากที่สุด รองลงมาเป็นหลอดเลือดแดงโป่งพองในช่องอก (thoracic aneurysms)
Anas T. Noman และคณะ ²²	2018	Systematic review and meta-analysis	3 งานวิจัย 941,639 คน งานวิจัยที่ 1 ของ Chien-Chang Lee และคณะ	ศึกษาย้อนหลังตั้งแต่ 1 วัน ถึงมากกว่า 1 ปีก่อนเกิดโรค	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด ที่ได้รับยา FQ	ประชากรที่มีลักษณะใกล้เคียงกับกลุ่มทดลองที่ไม่ได้รับยา FQ	กลุ่มที่ได้รับยา FQ มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด มากกว่ากลุ่มควบคุม 2.04 เท่า ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR = 2.04; 95% CI 1.67 - 2.48]

มาคิดคำนวณ หมายถึง ในประชากรอายุมากกว่า 65 ปีที่มีการใช้ยา FQ จำนวน 618 คน จะมีโอกาสพบประชากรที่เป็นหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด ได้ 1 คน

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาผลของยาในกลุ่ม fluoroquinolones (FQ) ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysms) หรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic dissection) (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ศึกษา (ค.ศ.)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ระยะเวลาการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา
			งานวิจัยที่ 2 ของ Nick Daneman และคณะ	30 วัน หลังได้รับยา FQ	ประชากรที่ได้รับยา FQ อย่างน้อย 1 ครั้ง	ประชากรที่ไม่ได้รับยา FQ	
			งานวิจัยที่ 3 ของ Björn Pasternak และคณะ	60 วัน หลังได้รับยา FQ	ประชากรที่ได้รับยา FQ (78% ciprofloxacin)	ประชากรที่ได้รับยา amoxicillin	
Chien-Chang Lee และคณะ ²⁰	2018	Case-crossover analysis	โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง หรือ ฉีกขาด 1,213 คน	ศึกษาย้อนหลัง 1 – 240 วันก่อนเกิดโรค	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด อายุเฉลี่ย 71 ปี โดยศึกษาประวัติการได้รับยาในกลุ่ม FQ ในช่วงระยะเวลาก่อนช่วง hazard period 180 วัน	ผู้ป่วยกลุ่มเดียวกับกลุ่มทดลอง โดยศึกษาประวัติการได้รับยาในกลุ่ม FQ ในช่วง referent period คือ ระยะเวลาก่อนช่วง hazard period 180 วัน แบ่งเป็น 3 ช่วง ช่วงละ 60 วัน	<ul style="list-style-type: none"> ช่วงได้รับยา FQ (hazard period) มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาดมากกว่ากลุ่มควบคุม 2.71 เท่า ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR = 2.71; 95%CI 1.14 - 6.46] เปรียบเทียบในเรื่องของระยะเวลาในการใช้ยา FQ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา FQ ระยะเวลาตั้งแต่ 3-14 วัน มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง หรือ หลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด เพิ่มขึ้นเป็น 2.41 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา FQ น้อยกว่า 3 วัน ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR = 2.41; 95%CI 1.25 - 4.65] และ ผู้ป่วยที่ได้รับยา FQ ระยะเวลา มากกว่า 14 วัน มีความเสี่ยงในการเกิดโรค เพิ่มขึ้นเป็น 2.83 เท่า

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาผลของยาในกลุ่ม fluoroquinolones (FQ) ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysms) หรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic dissection) (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ศึกษา (ค.ศ.)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ระยะเวลาการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา
							<p>เมื่อเทียบกับ กลุ่มที่ได้รับยา FQ น้อยกว่า 3 วัน ซึ่งแตกต่างกันอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ [OR = 2.83; 95% CI 1.06 – 7.57]</p> <ul style="list-style-type: none"> เมื่อวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis) โดยปรับตามการติดเชื้อ และการรักษาโรคร่วมที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่าผู้ที่ได้รับยา FQ ภายใน 60 วันก่อนเกิดโรค จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรค 2.05 เท่าเมื่อเทียบกับ กลุ่มควบคุม ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [OR = 2.05; 95% CI 1.13 – 3.71] Number needed to harm = 9,747; 95%CI (3,052 – 119,047) <p>โดยใช้ค่าอุบัติการณ์การเกิดโรคใน ประชากรเป็น 6/100,000 คนต่อปี¹⁶ และนำค่า OR = 2.71; 95%CI 1.14 – 6.46 มาคิดคำนวณ</p>
Case time control analysis	2,426 คน	ศึกษาย้อนหลัง 1 - 240 วันก่อนเกิดโรค	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด จำนวน 1,213 คน เรียก ว่ากลุ่ม case-crossover	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองหรือฉีกขาด จำนวน 1,213 คน เรียก ว่ากลุ่ม case-crossover	ประชากร 1,213 คนที่มี ความเสี่ยงในการเกิดโรค และลักษณะพื้นฐาน ใกล้เคียงกับกลุ่มทดลอง	ผู้ป่วยที่ได้รับยา FQ ภายใน 60 วัน ก่อนเกิดโรค จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรค 2.70 เท่าเมื่อเทียบกับ กลุ่มควบคุม ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัย	

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาผลของยาในกลุ่ม fluoroquinolones (FQ) ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (aortic aneurysms) หรือหลอดเลือดแดงใหญ่ฉีกขาด (aortic dissection) (ต่อ)

ผู้วิจัย	ปีที่ศึกษา (ค.ศ.)	รูปแบบการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ระยะเวลาการศึกษา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ผลการศึกษา
						โดยคัดเลือกจากผู้ป่วย จำนวน 998, 787 คน เรียกว่ากลุ่ม control-crossover	<p>สำคัญทางสถิติ [OR = 2.70; 95%CI 1.87 - 21.40]</p> <ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยที่ได้รับยา FQ ภายใน 120 วัน ก่อนเกิดโรคจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรค 1.25 เท่าเมื่อเทียบกับ กลุ่มควบคุม [OR = 1.25; 95%CI 0.70 - 2.25] และผู้ป่วยที่ได้รับยา กลุ่ม FQ ภายใน 180 วันก่อนเกิดโรคจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรค 1.28 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม [OR = 1.28; 95%CI 0.70 - 2.11] ซึ่งสองกลุ่มนี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. อโนชา อุทัยพัฒน์, นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์. เกสซ์วิทยา เล่ม 2. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: นิวไทยมิตรการพิมพ์; 2551.
2. Tanne JH. FDA adds “black box” warning label to fluoroquinolone antibiotics. *BMJ*. 2008;337(7662): 135.
3. U.S. Food and Drug Administration. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. FDA Drug Safety Communication. 7-10-2018.
4. U.S. Food and Drug Administration. Warning increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients. FDA Drug Safety Communication. 12-20-2018.
5. Brian JW. Fluoroquinolones [Internet]. MSD manual professional edition. [cited 2019 Jun 27]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/fluoroquinolones>
6. Hooper DC, Calderwood SB, Bond S. Fluoroquinolone 2019 [internet]. [cited 2019 Oct 7]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/fluoroquinolones/print?search=norfloxacin%20absorption&source=search_result&selectedTitle=2~28&usage_type=default&display_rank=1
7. Hooper DC. Mode of action of fluoroquinolones. *Drugs*. 1999;58(2):6-10.
8. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open* 2015;5:e010077. doi:10.1136/bmjopen-2015-010077.
9. ทวีวงศ์ ตันตราชีวะธร. ยาใหม่ในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน. *เวชเวชสาร*. 2545;46(11):67-77.
10. Brian W. Clinical implications of pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. 2005;41:S127-35.
11. Catherine MO. Quinolones: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2002;65(3):455-65.
12. Hooper DC. Quinolones. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious disease. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000;404-23.
13. บังอร ฉางทรัพย์. กายวิภาคศาสตร์ 1. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย, 2552: 534-6.
14. Ruddy JM, Jones JA, Ikonomidis JS. Pathophysiology of thoracic aortic aneurysm (TAA): is it not one uniform aorta? Role of embryologic origin. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;56(1):68-73.
15. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. *Eur Heart J* 2014;35:2873-926
16. Howard DP, Di Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and pre-morbid risk-factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation*. 2013; 127(20): 2031-7.
17. วรวงศ์ ศลิษฐ์อรธกร. โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง (Aortic Aneurysm). ความรู้สู่ประชาชน. [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 7 ตุลาคม 2562]. สืบค้นจาก: <https://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/e-pl/articledetail.asp?id=845>
18. Lee CC, Lee MG, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen Sc, et al. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1839-47.
19. Pasternak B, Inghammar M, Svanstrom H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2018; 360:k678.
20. Lee CC, Lee MG, Hsieh R, Porta L, Lee WC, Lee SH, et al. Oral fluoroquinolone and the risk of aortic dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2018 ;72(12):1369-78.
21. Sonal S, Amit N. Aortic dissection and aortic aneurysms associated with fluoroquinolones: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2017;130(12):1449 -57.
22. Noman AT, Qazi AH, Alqasrawi M, Ayinde H, Tleyjeh IM, Lindower P, et al. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy. A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;274(2019):299-302.
23. de Figueiredo BL, Jaldin RG, Dias RR, Stolf NA, Michel JB, Gutierrez PS. Collagen is reduced and disrupted in human aneurysms and dissections of ascending aorta. *Hum Pathol*. 2008;39:437- 43.
24. Berillis P. The role of collagen in the aorta’s structure. *The Open Circulation and Vascular Journal* 2013;6:1 - 8.

25. Badal S, Her YF, Maher LJ. Nonantibiotic Effects of fluoroquinolones in mammalian cells. *J Biol Chem* 2015;290(36):22287-97.
26. Tsai WC, Hsu CC, Chen CP, Chang HN, Wong AM, Lin MS, et al. Ciprofloxacin upregulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *J Orthop Res*. 2011;29:67-73.
27. Asawakarn S, Asawakarn T. Role of matrix metalloproteinases in animals. *Thai J Vet Med*. 2012; 42(2):137-42.
28. U.S. Food and Drug Administration. FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolones antibiotics in certain patients. USFDA 2017.[internet]. [cited 2019 Feb 3]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics>.

การเตรียมยาโดยใช้ elastomeric pump สำหรับบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้าน

ปถมาภรณ์ ตั้งธีระคุณ, ภ.ม.*

บทคัดย่อ

เพื่อแก้ไขปัญหาความล่าช้าของรอบการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเนื่องจากจำนวนเตียงไม่เพียงพอในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับยาเคมีบำบัดตามสูตรการรักษา คือ FOLFOX หรือ FOLFIRI หรือสูตรที่ให้ยาเคมีบำบัด fluorouracil (5-FU) ทางหลอดเลือดดำต่อเนื่อง 46 ชั่วโมง โรงพยาบาลรามาริบัติจึงพัฒนาการบริหารยาเคมีบำบัดทางสายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลางที่บ้านรามาริบัติ เริ่มดำเนินการตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 ซึ่งนับถึงสิ้นปี พ.ศ. 2562 มีผู้ป่วย 348 ราย จำนวนครั้งรับยา 3,245 ครั้ง เภสัชกรนำยา 5-FU ที่ผสมกับสารละลาย normal saline solution (NSS) หรือ dextrose 5% in water (D5W) บรรจุใส่ในอุปกรณ์ elastomeric infusion pump (Easypump®, อีซีปั๊ม) และพยาบาลนำไปบริหารยาให้แก่ผู้ป่วยที่บ้าน โดยที่ผู้ป่วยต้องใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง และต้องรับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ๆ ในสูตรการรักษาครบที่โรงพยาบาล ก่อนรับยา 5-FU กลับบ้าน จากการทบทวนรายงานการศึกษาความคงตัวของยา 5-FU กับ NSS และ D5W และกับอุปกรณ์อีซีปั๊ม เพื่อกำหนดอายุของยา 5-FU หลังเตรียมผสมและบรรจุยาในอีซีปั๊ม พบว่ายาสามารถเข้ากันได้กับอีซีปั๊ม ไม่มีการปนเปื้อน และอีซีปั๊มมีขนาดและรูปร่างเหมาะสมในการบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้าน ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาอย่างถูกต้องและปลอดภัยรวมทั้งผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดตรงรอบการรักษา

คำสำคัญ: ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ การบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้าน สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง อีซีปั๊ม

บทนำ

เนื่องจากอุบัติการณ์โรคมะเร็งมีอัตราเพิ่มขึ้น สถิติงานสารสนเทศโรงพยาบาลรามาริบัติ ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลรามาริบัติ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2556-2560 มีจำนวนเพิ่มขึ้นทุกปีดังนี้คือ 2537, 2649, 3029, 3263, และ 3510 รายตามลำดับ จากการเก็บข้อมูลหน่วยประสานงานผู้ป่วยมะเร็ง ในปี พ.ศ. 2558 พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ถูกเลื่อนรอบการรักษาเกิน 1 สัปดาห์สูงถึงร้อยละ 22.4 เนื่องจากโรงพยาบาลมีข้อจำกัดเรื่องสถานที่ และจำนวนเตียงบริการผู้ป่วยในมีจำกัด ทำให้การรักษาพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งที่รับยาเคมี

บำบัดแบบผู้ป่วยในมีความล่าช้า ไม่สามารถเข้ารับการรักษาตรงตามเวลาที่กำหนด ส่งผลกระทบทำให้ได้ผลลัพธ์ของการรักษาลดลง ผู้ป่วยและญาติเกิดความเครียด วิตกกังวลถึงความไม่แน่นอนของรอบการรักษา ซึ่งส่งผลกระทบต่อตรงต่อคุณภาพชีวิต^{1,2} นอกจากนี้การนอนรับการรักษาในโรงพยาบาลทำให้เกิดภาระต่อผู้ป่วย ครอบครัวและสังคม ผู้ป่วยต้องหยุดงาน สูญเสียรายได้ อีกทั้งยังเพิ่มค่าใช้จ่ายด้านการเดินทาง ค่าที่พัก ค่าอาหารสำหรับญาติที่ติดตามมาดูแลและค่าใช้จ่ายอื่นๆ ในระหว่างการนอนรับการรักษาแบบผู้ป่วยในโรงพยาบาล

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามาริบัติ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล

จากเหตุผลข้างต้น โรงพยาบาลรามารามาธิจึงพัฒนาระบบบริการแบบใหม่ โดยให้ผู้ป่วยและญาติมีส่วนร่วมในการบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้าน ภายใต้โครงการที่เรียกชื่อว่า โครงการบริหารยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำส่วนกลางที่บ้านรามารามาธิ (Home Chemotherapy RAMA Model: HCRM) หวังผลเพื่อเพิ่มความสะดวกสบายแก่ผู้ป่วย โดยคำนึงถึงความปลอดภัยในการบริหารยาและคงประสิทธิภาพของการรักษา ช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายในการนอนโรงพยาบาล นอกจากนี้การบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้านยังช่วยส่งเสริมให้ผู้ป่วยและญาติใช้ชีวิตประจำวันใกล้เคียงกับปกติมากที่สุด ผู้ป่วยสามารถไปทำงานได้ในขณะรับยาเคมีบำบัด ซึ่งการบริหารยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำส่วนกลางที่บ้าน ผู้ป่วยต้องใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลางซึ่งส่วนใหญ่จะใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ ได้แก่ พอร์ต (port อุปกรณ์ฝังใต้ผิวหนังซึ่งเชื่อมต่อกับหลอดเลือดดำส่วนกลางด้วยสายสวน เรียกได้อีกชื่อหนึ่งว่า Port-A-Cath) และ พิคไลน์ (PICC-line; peripherally inserted central catheter-line) เป็นต้น ซึ่งผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด fluorouracil (5-FU) แบบต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำประมาณ 2-5 วัน โดยที่ผู้ป่วยมีที่พักอาศัยไม่ห่างไกลจากโรงพยาบาล นั่นคืออยู่ในเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล รวมทั้งผู้ป่วยและญาติยินดีและมีความพร้อมในการดูแลตนเองและอุปกรณ์การให้ยาเคมีบำบัดที่บ้านได้ ซึ่งอุปกรณ์การบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้าน เรียกว่า elastomeric infusion pump

Elastomeric infusion pump

Elastomeric infusion pump คือ อุปกรณ์การบริหารยาเคมีบำบัดที่ถูกออกแบบขึ้นมาเพื่อให้แพทย์และพยาบาลสามารถบริหารยาให้แก่ผู้ป่วยได้อย่างต่อเนื่องและถูกต้อง สามารถใช้ได้ทั้งที่โรงพยาบาลและที่

บ้าน ซึ่งอุปกรณ์นี้สามารถใช้ได้โดยไม่ต้องต่อกับไฟฟ้าหรือแบตเตอรี่ ส่งผลให้ผู้ป่วยและญาติสะดวกสบายและดูแลง่าย ยาจะถูกบริหารโดยการใช้น้ำแรงดันในการไหลของยาผ่านเยื่ออุทิลโคโคนด้านใน อัตราการไหลจะถูกกำหนดจากตัวจำกัดการไหล และแรงดันของเยื่ออุทิลโคโคนด้านใน โดยความดันที่ใช้ในการไหลของยาจะสามารถต้านแรงดันกลับของเลือดภายในสายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลางของผู้ป่วยได้ ซึ่งแรงดันกลับนี้จะมีผลต่ออัตราการไหลด้วย^{3,4} โดยอุปกรณ์การบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้านมีขนาดและรูปแบบหลากหลายขึ้นกับบริษัทที่ผลิต เช่น Easypump[®] II ผลิตโดยบริษัท B. Braun Medical Inc., EPIC-SMARTeZ[®] ผลิตโดยบริษัท Progressive Medical Inc. และ DOSI-FUSER[®] ผลิตโดยบริษัท Davis Enterprises เป็นต้น (รูปที่ 1) แต่อุปกรณ์เหล่านี้มีกลไกการทำงานที่ไม่แตกต่างกันที่โรงพยาบาลรามารามาธิใช้อุปกรณ์ Easypump[®] II ผลิตโดยบริษัท B. Braun Medical Inc. ในการบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้าน^{5,6} เนื่องจากขนาดและรูปร่างมีความเหมาะสมในการใช้เพื่อบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้าน ต่อไป ในบทความนี้จะเรียกชื่ออุปกรณ์นี้ว่า อีซีปั๊ม

ส่วนประกอบของอุปกรณ์บริหารยา Easypump[®] (อีซีปั๊ม)

โรงพยาบาลรามารามาธิใช้อุปกรณ์การบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้าน ที่เรียกว่า Easypump[®] (อีซีปั๊ม) อุปกรณ์นี้ได้รับมาตรฐานการผลิต ISO 13485 และอุปกรณ์การให้ยาอย่างปลอดภัยและควบคุมอัตราการไหลของยาเข้าสู่หลอดเลือดดำของผู้ป่วยได้โดยที่ไม่ใช้ระบบไฟฟ้าตามมาตรฐาน ISO 28620:2010(E) อีซีปั๊มมีส่วนประกอบและหน้าที่สำคัญดังรูปที่ 2 ดังนี้

1. Comfort cap เป็นฝาครอบ เพื่อป้องกันการปนเปื้อนของ filling port
2. Closing cone (of filling port) เป็นฝาปิด



รูปที่ 1 ตัวอย่าง อุปกรณ์การบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้าน (elastomeric infusion pump) ชนิดต่างๆ (ก) Easy-pump® II - บริษัท B. Braun Medical Inc. (ข) EPIC-SMARTeZ® - บริษัท Progressive Medical Inc. (ค) DOSI-FUSER® - บริษัท Davis Enterprises

พอร์ตสำหรับบรรจุยาและสารละลาย เพื่อป้องกันการปนเปื้อนของ filling port

3. Filling port เป็นพอร์ตสำหรับบรรจุยาและสารละลาย โดยไม่ต้องใช้เข็ม เพื่อป้องกันเข็มแทงบริเวณพลาสติกเปลือกหุ้มด้านนอก

4. Outer shell เป็นเปลือกหุ้มด้านนอกแบบอ่อนนุ่ม (soft PVC) เพื่อป้องกันเยื่อซิลิโคนถูกทำลาย

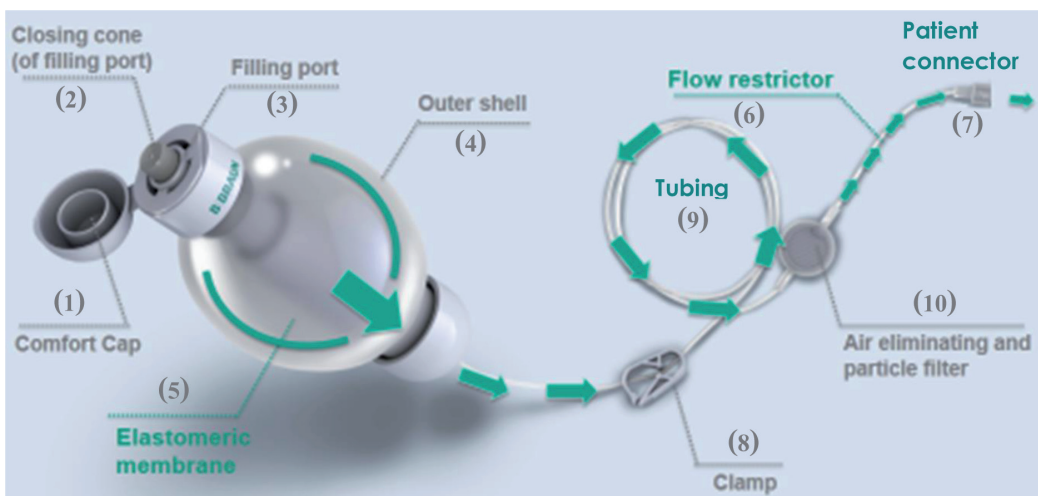
5. Elastomeric membrane เป็นเยื่อซิลิโคนแบบยืดหยุ่นได้ เมื่อรองรับปริมาณยาและสารละลายแล้วจะทำให้เกิดแรงดันบวก (positive pressure) ใน

การปล่อยให้สารละลายยาไหลเข้าสู่หลอดเลือดดำของผู้ป่วย ซึ่งเยื่อซิลิโคนไม่เกิดปฏิกิริยากับยา

6. Flow restrictor เป็นตัวกำหนดอัตราการไหลเพื่อให้สารละลายยาไหลเข้าสู่หลอดเลือดดำของผู้ป่วยด้วยอัตราคงที่ ที่โรงพยาบาลรามาริบัติเลือกใช้ซีซีปั๊มที่กำหนดอัตราการไหล 2 ซีซี/ชั่วโมง

7. Closing cone (of patient connector) เป็นฝาปิดปลายสายให้สารละลายส่วนที่ต่อเข้ากับหลอดเลือดดำของผู้ป่วย เพื่อป้องกันการปนเปื้อน

8. Clamp เป็นคลิปหนีบสำหรับล็อกสายให้



รูปที่ 2 ส่วนประกอบของอุปกรณ์บริหารยา (อีซีปั๊ม)
 (1) comfort cap (2) closing cone (of filling port) (3) filling port (4) outer shell (5) elastomeric membrane (6) flow restrictor (7) closing cone (of patient connector) (8) clamp (9) tubing (10) air eliminating and particle filter

สารละลาย เพื่อปิดหรือเปิดให้สารละลายยาไหลเข้าสู่หลอดเลือดดำของผู้ป่วย

9. Tubing เป็นสายให้สารละลาย ทำมาจาก polyvinyl chloride (PVC) ที่ไม่มีสาร di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) ซึ่งสารละลายยาจะไม่ไหลเข้าสู่หลอดเลือดดำของผู้ป่วยถ้าสายมีการหักงอ

10. Air eliminating and particle filter เป็นตัวกรองอากาศและอนุภาคขนาด 1.2 ไมครอน ซึ่งตัวกรองอากาศสามารถกรองแบคทีเรียได้ร้อยละ 90-99 เพื่อป้องกันการปนเปื้อนแบคทีเรีย

หลักการการทำงานของอีซีปั๊ม

อีซีปั๊ม ใช้ความดันบวก (positive pressure) ทำให้มีการไหลของสารละลายเกิดขึ้น จึงจัดเป็น positive pressure infusion devices สามารถให้อัตราการไหลที่แม่นยำได้แม้จะกำหนดอัตราการไหลที่น้อยมากๆ หรือ ในกรณีที่สารละลายมีความหนืด อาจมีผลชะลอการไหล เนื่องจากความหนืดหรืออาจมีการจับกันเป็นก้อนแล้วอุดตันที่สาย แต่อีซีปั๊มจะสามารถเอาชนะได้ ซึ่งอาจทำให้ก้อนที่เกิดขึ้นนั้นไหลเข้าไปในหลอดเลือด และผู้ป่วยอาจเกิดภาวะแทรกซ้อน ดังนั้น positive pressure นี้แม้จะมีผลดีต่อการไหล แต่ก็อาจจะมีผลทำให้การตรวจสอบการอุดตันนั้นตรวจพบได้ช้า

Positive pressure ในอีซีปั๊ม เกิดขึ้นได้เนื่องจากคุณสมบัติของผนังกระเปาะ (balloon) ที่ไวบรรจุน้ำ และสารละลายนั้นทำจาก elastomeric membrane

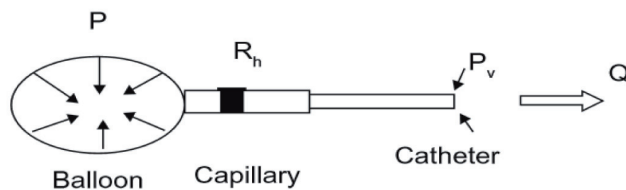
ที่มีความยืดหยุ่น เมื่อบรรจุน้ำและสารละลายเข้าไป membrane จะยืดออกได้ และจะหดเข้าหาศูนย์กลางเมื่อเกิดการไหลของสารละลายยาออกจากกระเปาะ (รูปที่ 3)⁷ ซึ่งการไหลนี้จะเกิดขึ้นเมื่อต่อสายให้สารละลายเข้ากับหลอดเลือดดำแล้ว

อีซีปั๊มที่ใช้ในโรงพยาบาลรามารามิบัติ เป็นแบบที่กำหนดให้การไหลของสารละลายยาออกจากกระเปาะด้วยอัตรา 2 ซีซี/ชั่วโมง ซึ่งพบว่าอัตราการไหลนี้อาจเปลี่ยนแปลงได้หากสารละลายยานั้นมีความหนืด หรือมีอุณหภูมิสูงกว่า 31 องศาเซลเซียส (อุณหภูมิเมื่อวัดที่ผิวหนังของคน) ทั้งนี้อีซีปั๊มจะทำงานได้ที่อุณหภูมิ 31 องศาเซลเซียส

สารละลายยาจะไหลออกไปจากกระเปาะ ไปตามสาย เข้าสู่หลอดเลือดดำของผู้ป่วย กระเปาะจะพบบลงเรื่อยๆ ซึ่งผู้ป่วยจะทราบว่ายายาหมดหรือไม่จากการสังเกต และการคลำที่กระเปาะ ซึ่งมีผนัง 2 ชั้น⁸ คือ ผนังหุ้มด้านนอกแบบอ่อนนุ่ม และ ด้านในเป็นเยื่อซิลิโคนแบบยืดหยุ่น หากสารละลายยาหมด กระเปาะด้านนอกจะพบบและเยื่อซิลิโคนด้านในต้องพบบแนบกับแกนคลำได้แกนแข็ง กรณียาใกล้หมดจะคลำกระเปาะได้หยุ่นๆ นุ่มๆ

ขั้นตอนการเตรียมยาเคมีบำบัดใส่ในอีซีปั๊ม

วิธีการเตรียมยาเคมีบำบัดใส่ในอีซีปั๊มก็เหมือนกับการเตรียมยาเคมีบำบัดปราศจากเชื้อใส่ในขวดหรือถุง piggyback หรือหลอดฉีดยา (syringe) ซึ่งกระบวนการ



รูปที่ 3 กระเปาะที่ไวบรรจุน้ำและสารละลาย ผนังกระเปาะเป็น elastomeric membrane⁷

P = pressure, Rh = hydraulic resistance, Pv = venous pressure, Q = flow rate

การเตรียมยาเคมีบำบัดทุกขั้นตอนจะต้องดำเนินการอย่างระมัดระวังเพื่อไม่ให้เกิดการปนเปื้อนจุลินทรีย์ในยาเคมีบำบัด เกสซ์กรผู้ปฏิบัติงานผสมยาเคมีบำบัดจะต้องให้ความระมัดระวังในการสัมผัสยาเคมีบำบัดในขณะที่ปฏิบัติงาน และไม่เป็นผู้นำยาเคมีบำบัดไปปนเปื้อนสิ่งแวดล้อม โดยปฏิบัติตามมาตรฐานการปฏิบัติงานด้านการบริการผสมและจ่ายยาเคมีบำบัด ที่จัดทำโดยกลุ่มเภสัชกรสาขาโรคมะเร็ง สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ทั้งนี้ เกสซ์กรผู้ปฏิบัติงานผสมยาเคมีบำบัดจะต้องมีสุขภาพที่ดี แข็งแรง ไม่เป็นโรคติดต่อ และต้องผ่านการฝึกปฏิบัติการเตรียมยาเคมีบำบัดปราศจากเชื้อ รวมทั้งต้องถูกประเมินประสิทธิภาพ ความสามารถและความเชี่ยวชาญเป็นรายบุคคล ก่อนที่จะเริ่มปฏิบัติงานจริง และต้องถูกประเมินซ้ำทุก 1 ปี นอกจากนี้ เกสซ์กรผู้เตรียมยาเคมีบำบัดปราศจากเชื้อต้องมีความรู้ความเข้าใจ และสามารถใช้อุปกรณ์เครื่องมือในการเตรียมยาเคมีบำบัดปราศจากเชื้อได้ รวมถึงการใช้ชุดและอุปกรณ์การป้องกันตนเองได้อย่างถูกต้องเหมาะสม^{9, 10} โดยทำการผสมยาเคมีบำบัดในตู้ปลอดเชื้อที่ให้อากาศสะอาด class 100 (หมายถึง อากาศที่มีอนุภาคขนาดใหญ่กว่า 0.5 ไมครอน ไม่เกิน 100 อนุภาคต่ออากาศ 1 ลูกบาศก์ฟุต) และมีความดันอากาศภายในตู้ต่ำกว่านอกตู้ (negative pressure) เพื่อป้องกันอันตรายที่จะเกิดต่อผู้ปฏิบัติงาน (biohazard safeguard cabinet) และอยู่ในห้องแยกที่มีระบบอากาศแบบปกติ หรือเป็นห้องสะอาด (cleanroom) class 100,000 เป็นอย่างน้อย¹⁰

โครงการบริหารยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ ส่วนกลางที่บ้านรามามาโมเดล ดำเนินการให้ยาแก่ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ขั้นตอนเริ่มที่แพทย์สั่งยาเคมีบำบัดลงใน pre-printed order form ด้วยระบบ Computerised Physician Order Entry (CPOE) ในโปรแกรม Short Stay Service (โปรแกรมของโรงพยาบาลรามาริบัติ) ที่มีข้อมูลจำเป็นในการเตรียมยาเคมีบำบัด ระบุ

หอยผู้ป่วย ข้อมูลผู้ป่วย (ชื่อ-สกุล เลขที่เวชระเบียน อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง พื้นที่ผิวของร่างกาย คำวินิจฉัยโรค และรอบในการให้ยาเคมีบำบัด สิทธิการรักษา) ชื่อยาหรือสารน้ำและปริมาณที่ต้องให้แก่ผู้ป่วยก่อนให้ยาเคมีบำบัด (premedication) ชื่อและปริมาณยาเคมีบำบัดที่ต้องการให้ผู้ป่วย โดยเป็นแบบแผนการรักษามาตรฐาน (standard protocol) ชื่อและปริมาณยาที่จะให้แก่ผู้ป่วยนำกลับไปใช้ที่บ้าน (home medication) ระบุวันนัดครั้งถัดไป และมีลายมือชื่อและรหัสประจำตัวของแพทย์ผู้สั่ง ข้อมูลที่แพทย์จะมาปรากฏที่หน่วยบริการเภสัชกรรมด้านยาเคมีบำบัด เกสซ์กรตรวจสอบความถูกต้องของใบสั่งยาเคมีบำบัดนั้น แล้วจึงเตรียมยาเคมีบำบัดในรูปแบบขวดสำหรับให้ผู้ป่วยในโรงพยาบาลและบรรจุยา 5-FU ใส่ในอ็ีซีปั๊มพ์ ให้ผู้ป่วยนำกลับบ้าน เพื่อให้หยดยา 5-FU อย่างต่อเนื่องตามสูตรการรักษา

เกสซ์กรจะดำเนินการเตรียมและบรรจุ 5-FU ใส่ในอ็ีซีปั๊มพ์ ตามขั้นตอนต่อไปนี้

1. เกสซ์กรล้างมือให้สะอาด สวมหน้ากากอนามัย สวมหมวกคลุมผม สวมชุดป้องกัน สวมถุงมือ 2 ชั้น และสวมถุงหุ้มรองเท้า
2. เกสซ์กรตรวจสอบชื่อผู้ป่วย ชื่อยา ขนาดยา ชนิดและปริมาณสารละลาย ในใบสั่งยาจากแพทย์ ให้ถูกต้อง ก่อนการเตรียมยา
3. เกสซ์กรเตรียมอุปกรณ์ในการเตรียมยา ดังนี้
 - 3.1 อ็ีซีปั๊มพ์รุ่น Easypump® II LT 100-50-S ขนาด 100 ซีซี 50 ชั่วโมง (อัตราการไหล 2 ซีซี/ชั่วโมง) จำนวน 1 ลูก พร้อมสายให้สารละลาย (รูปที่ 2)
 - 3.2 กระจบอกรีดยาแบบ Luer lock ขนาด 50 ซีซี จำนวน 3 อัน
 - 3.3 กระจบอกรีดยาแบบ Luer lock ขนาด 10 ซีซี จำนวน 1 อัน
 - 3.4 เข็มเบอร์ 18 จำนวน 2 อัน
 - 3.5 Normal saline solution (NSS) ขนาด

50 ซีซี จำนวน 1 ขวด

3.6 ยาเคมีบำบัด 5-FU จำนวนตามแพทย์สั่ง

3.7 ผ้าก๊อชชุบแอลกอฮอล์ ใช้เช็ดทำความสะอาด

สะอาดบริเวณฝ่าขวดยาและจุกขวดน้ำเกลือ

4. เภสัชกรบรรจุยาและสารละลายใส่ในอ็วซีปั๊มพ์ ดังนี้

4.1 ชุด NSS 3 ซีซี โดยใช้กระบอกฉีดยาแบบ Luer lock 10 ซีซี (รูปที่ 4) เพื่อใช้หล่อสายให้สารละลายที่ต่อเข้ากับหลอดเลือดดำ

4.2 ดูกยา 5-FU ปริมาณตามขนาดยาที่แพทย์สั่งและเพิ่มปริมาณยาอีกร้อยละ 3 เนื่องจากต้องเตรียมเพื่อปริมาณคงเหลือในอ็วซีปั๊มพ์และสาย โดยใช้กระบอกฉีดยาแบบ Luer lock ขนาด 50 ซีซี 2 อัน (รูปที่ 5)

4.3 ชุด NSS ปริมาณที่ต้องการใช้กับ 5-FU ตามขนาดยาที่แพทย์สั่งและดูปริมาณเพิ่มเติมเพื่อให้ครบปริมาตรสุดท้ายที่ 103 ซีซี (เนื่องจากต้องเตรียมเพื่อปริมาณคงเหลือในอ็วซีปั๊มพ์และสาย) โดยใช้กระบอกฉีดยา Luer lock ขนาด 50 ซีซี 1 อัน (รูปที่ 6)

4.4 เตรียมอ็วซีปั๊มพ์ รุ่น Easypump® II LT 100-50-S เพื่อทำการเตรียมยา (รูปที่ 7)

4.5 เปิดฝาครอบอ็วซีปั๊มพ์ออก (รูปที่ 8)

4.6 หมุนฝาเกลียวด้านในเพื่อเปิดพอร์ตสำหรับบรรจุยาและสารละลาย และวางฝาเกลียวในบริเวณปลอดภัย

4.7 ปิดแคลมป์ที่สายให้สารละลาย และนำกระบอกฉีดยาขนาด 10 ซีซี ที่บรรจุ NSS 3 ซีซี (ข้อ 4.1) ต่อกับพอร์ต (รูปที่ 9)

4.8 ดึงเอากระบอกฉีดยาออกจากบริเวณพอร์ต ปิดฝาเกลียว และปิดฝาครอบ

4.9 เปิดจุกที่ปลายสายให้สารละลายส่วนที่ต่อเข้ากับผู้ป่วย พร้อมเปิดแคลมป์ เพื่อทำการหล่อสายด้วย NSS จนเห็นสารละลายที่ปลายสาย

4.10 ปิดแคลมป์ และปิดจุกที่ปลายสายของอ็วซีปั๊มพ์ ส่วนที่ต่อเข้ากับผู้ป่วย

4.11 เปิดฝาครอบ และหมุนเปิดฝาเกลียวด้านใน เพื่อเปิดพอร์ต (รูปที่ 10) และนำกระบอกฉีดยาขนาด 50 ซีซี ที่บรรจุ NSS (ข้อ 4.3) ไปต่อกับพอร์ต

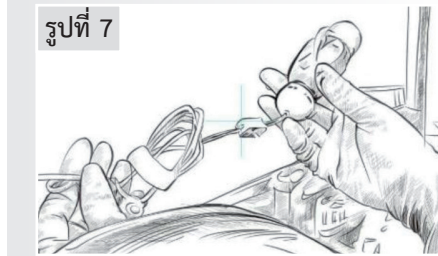
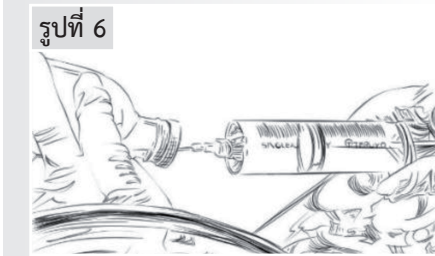
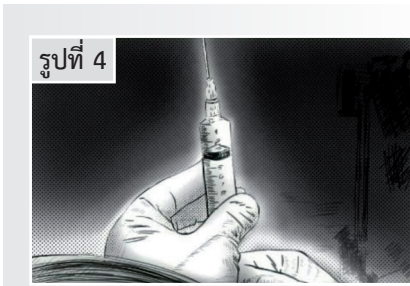
4.12 นำกระบอกฉีดยาขนาด 50 ซีซี ที่บรรจุยา 5-FU (ข้อ 4.2) ต่อกับพอร์ต บรรจุยาในปริมาณที่ต้องการเตรียม เติมลงไปให้ครบถ้วน (รูปที่ 11)

4.13 ดึงและหมุนกระบอกฉีดยาออกจากบริเวณพอร์ตสำหรับบรรจุยาและสารละลาย ปิดฝาเกลียว และปิดฝาครอบ เขย่าเบาๆ เพื่อให้ยาและสารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน

4.14 ติดฉลากยา ระบุชื่อยา ชื่อผู้ป่วย และสติ๊กเกอร์ยาเคมีบำบัด เก็บที่อุณหภูมิห้อง บนกระเปาะของอ็วซีปั๊มพ์ (รูปที่ 12)

4.15 บรรจุอ็วซีปั๊มพ์ที่เตรียมแล้วในถุงซิปล็อกกันแสง เภสัชกรตรวจสอบยาอีกครั้ง ก่อนนำส่งให้พยาบาลเพื่อบริหารยาให้แก่ผู้ป่วย (รูปที่ 13)

4.16 เมื่อเตรียมยาเคมีบำบัดเสร็จ ทำการทิ้งไวอัล (vial) และกระบอกฉีดยาที่เปิดใช้แล้ว ลงในถุงซิปล็อกที่สามารถปิดสนิทก่อนนำออกนอกตู้ปลอดเชื้อ สำหรับเข็มต้องมีการสวมปลอกเข็มด้วยก่อนทิ้งลงในกล่องพลาสติกปิดสนิทที่ใช้สำหรับทิ้งเข็มและเศษแก้ว และนำไปเก็บรวมในถังที่มีฉลากติดอย่างชัดเจนว่าเป็นถังสำหรับทิ้งขยะปนเปื้อนยาเคมีบำบัด เพื่อรอการกำจัดโดยการเผาที่อุณหภูมิไม่น้อยกว่า 1,000 องศาเซลเซียส



รูปที่ 4 - 13 การบรรจุยาในอ็ีซีปั๊ม

ข้อควรระวังในการใช้อีซีปั๊ม

การใช้อีซีปั๊ม มีข้อควรระวังต่อไปนี้

1. อีซีปั๊มต้องอยู่ในช่องปิดสนิทที่ผ่านการฆ่าเชื้อ ก่อนนำมาเตรียมยาเคมีบำบัด
2. อีซีปั๊มใช้ได้เพียง 1 ครั้งเท่านั้น ไม่สามารถนำไปผ่านกระบวนการฆ่าเชื้อก่อนนำกลับมาใช้ใหม่
3. ไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้สารที่นำมาผลิตเป็นอุปกรณ์บริหารยาอีซีปั๊ม
4. ตัวกำหนดอัตราการไหล (flow restrictor) ต้องอยู่ในตำแหน่งที่ติดกับผิวหนังของผู้ป่วยตลอดเวลาที่บริหารยาเคมีบำบัด เนื่องจากมีการ calibrate อุปกรณ์อีซีปั๊มที่อัตราการไหลของยาครั้งที่ ที่อุณหภูมิร่างกายวัดที่ผิวหนัง 31 องศาเซลเซียส ซึ่งอุณหภูมิที่เปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นหรือลดลง 1 องศาเซลเซียส มีผลต่ออัตราการไหลที่เพิ่มขึ้นหรือลดลง ประมาณร้อยละ 2.59
5. อีซีปั๊มสามารถเก็บในช่องแช่แข็งได้นานที่สุด 30 วัน (ขึ้นกับความคงตัวของยา) ก่อนที่จะนำมาใช้ จะต้องทำให้ยาที่บรรจุในอีซีปั๊มเป็นสารละลาย โดยวางไว้ที่อุณหภูมิห้อง
6. การบรรจุสารละลายและยาเคมีบำบัดต้องบรรจุให้ครบตามปริมาตรที่กำหนดในแต่ละขนาดของอีซีปั๊ม ถ้าบรรจุสารละลายและยาเคมีบำบัดปริมาตรทั้งหมดน้อยกว่าปริมาตรที่กำหนดไว้ อัตราการไหลของยาจะเร็วกว่าปกติ ในทางกลับกัน ถ้าบรรจุสารละลายและยาเคมีบำบัดปริมาตรทั้งหมดมากกว่าปริมาตรที่กำหนดไว้ อัตราการไหลของยาจะช้ากว่าปกติ
7. Dextrose 5% in water (D5W) จะมีผลทำให้อัตราการไหลของยาช้ากว่า NSS โดยช้ากว่าประมาณร้อยละ 10 เนื่องจากสารละลายกลูโคสมีความหนืดสูงกว่า
8. Retained volume ปริมาตรที่เหลืออยู่ในอีซีปั๊มประมาณ 3 ซีซี หลังจากที่ถูกผู้ป่วยได้รับยา 5-FU ทั้งหมด สังเกตได้จากการคลำแกนของอีซีปั๊ม ดังนั้น

สำหรับอีซีปั๊มขนาด 100 ซีซี จะต้องเตรียมยา 5-FU ขนาดยาที่เพิ่มอีกร้อยละ 3 รวมปริมาตรสุดท้ายทั้งหมดในอีซีปั๊มจึงเป็น 103 ซีซี

ปัญหาจากการใช้อีซีปั๊มในการเตรียมผสมยา

ในการเตรียมผสมยา 5-FU ใส่ในอีซีปั๊ม อาจมีปัญหา ดังนี้

1. อีซีปั๊มที่บรรจุยา 5-FU และ NSS เมื่อเตรียมเสร็จแล้ว พบว่าไม่สมมาตร จะทำให้อัตราเร็วในการให้ยา 5-FU ไม่คงที่
2. อีซีปั๊ม เกิดชำรุดบริเวณ filling port ทำให้มีสารละลายหยดขณะที่ดันก้านของ syringe เข้าไปด้านในเพื่อบรรจุยา ดังนั้น ก่อนที่จะใส่ยา 5-FU ควรจะทดสอบการรั่วของอุปกรณ์ก่อน
3. Closing cone (of filling port) ฝาปิดพอร์ตสำหรับบรรจุยาและสารละลาย พบรอยแตก อาจจะทำให้ยา 5-FU มีการปนเปื้อน filling port ได้

ความคงตัวและความเข้ากันได้ของยา 5-FU และอีซีปั๊ม

จากการศึกษาข้อมูลความคงตัวและความเข้ากันได้ของยา 5-FU ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ถึง 16 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ในถุงพลาสติกชนิด polyvinyl chloride (PVC) บรรจุด้วย D5W หรือ NSS เก็บที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ป้องกันแสง มีความคงตัว 7 วัน การวิเคราะห์โดยใช้ HPLC พบว่าไม่มีการสูญเสียปริมาณตัวยา 5-FU นอกจากนี้มีการศึกษาข้อมูลความคงตัวทางกายภาพและทางเคมีของยา 5-FU ดังแสดงในตารางที่ 1¹¹

จากตารางที่ 1 ผลการศึกษาความคงตัวทางกายภาพและทางเคมีของภาชนะบรรจุ PVC ที่ความเข้มข้น 0.2 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร พบตะกอนภายใน 48 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส แต่ที่ความเข้มข้นของยา 5-FU เพิ่มขึ้นเป็น 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ใน

ตารางที่ 1 การศึกษาความคงตัวของยา 5-FU ที่ความเข้มข้นต่างๆ¹¹

ความเข้มข้นของยา 5-FU	ภาชนะบรรจุ	ความคงตัวทางกายภาพ	ความคงตัวทางเคมี	การเก็บรักษา	ระยะเวลา	วิธีการตรวจ
0.2 mg/mL(NSS)	PVC	พบตะกอนภายใน 48 ชั่วโมงที่ R 4 °C	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	RT 21 °C R 4 °C เก็บให้พ้นแสง	14 วัน	Visual observation และ HPLC
0.5 mg/mL(NSS)	PVC	ไม่มีข้อมูล	ความเข้มข้นของยา 5-FU เปลี่ยนแปลงเล็กน้อย	RT 25 °C R 4 °C	13 วัน	HPLC
1 mg/mL(NSS)	Glass	Compatible	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	RT 20 °C R 7 °C	2 วัน	Visual observation, TLC และ Ultraviolet Spectrophotometry
1 mg/mL(NSS)	PVC	Compatible	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	RT 21 °C R 4 °C	14 วัน	Visual observation และ HPLC
1 mg/mL(NSS)	PVC	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	R 4 °C เก็บให้พ้นแสง	7 วัน	HPLC
2 mg/mL(NSS)	Glass	Compatible	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	RT 20 °C R 7 °C	2 วัน	Visual observation, TLC และ Ultraviolet Spectrophotometry
5 mg/mL(NSS)	PVC	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	RT 25 °C R 4 °C	13 วัน	HPLC
10 mg/mL(NSS)	PVC	Compatible	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	RT 21 °C R 4 °C	14 วัน	Visual observation และ HPLC
10 mg/mL(NSS)	EVA	Compatible	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	RT 25-35 °C R 4 °C	28 วัน	Visual observation และ HPLC
16 mg/mL(NSS)	Glass PVC	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	R 4 °C เก็บให้พ้นแสง	7 วัน	HPLC

EVA = ethylene vinyl acetate; PVC = polyvinyl chloride; R = refrigerator; RT = room temperature; TLC = thin layer chromatography

ภาชนะบรรจุชนิด PVC และ EVA กลับพบว่ายา 5-FU มีความคงตัวทางกายภาพและทางเคมี 14 วันและ 28 วันตามลำดับ อย่างไรก็ตาม เพื่อความปลอดภัยจึงได้กำหนดความคงตัวหลังผสมเพื่อให้แก่ผู้ป่วยในโครงการบริหารยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำส่วนกลางที่บ้านรามามาโมเดลว่าให้ใช้ภายใน 48 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส เมื่อทำการค้นหารายงานการศึกษาข้อมูลความ

คงตัวทางกายภาพและทางเคมีของยา 5-FU ที่เตรียมผสมใน elastomeric pump reservoirs พบว่า มีการศึกษาที่ความเข้มข้นของยา 5-FU ที่ 10 - 45 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร และยา 5-FU มีความคงตัวที่แตกต่างกัน ขึ้นกับรูปแบบอุปกรณ์ในการบรรจุยา 5-FU (ตารางที่ 2) มีรายงานการศึกษาที่ใช้ซีซีปั๊ม พบว่า ชนิดของพลาสติกที่มีความยืดหยุ่นที่ทำให้เกิด positive pressure สามารถ

ตารางที่ 2 การศึกษาความคงตัวของทางกายภาพและทางเคมีของยา 5-FU ที่ความเข้มข้นต่างๆ ใน Elastomeric pump¹¹

ความเข้มข้นของยา 5-FU	ภาชนะบรรจุ	ความคงตัวทางกายภาพ	ความคงตัวทางเคมี	การเก็บรักษา	ระยะเวลา	วิธีการตรวจ
10 mg/mL(NSS)	EVA Portable infusion pump reservoirs	Compatible	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง (At 35 °C ความเข้มข้น ของยา 5-FU 105% เกิดจากการระเหย)	RT 22-35 °C R 4 °C เก็บให้พ้นแสง	28 วัน	Visual observation และ HPLC
15 mg/mL(NSS)	Dosi-Fuser Glass	Compatible	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	RT 20-25 °C	30 วัน	Visual observation, pH และ HPLC
25 mg/mL(NSS)	Easypump	Compatible	2% ของยา 5-FU สูญเสียภายใน 14 วัน R 4 °C 21 วัน	RT 25-31 °C R 4 °C	21 วัน 14 วัน	Visual observation และ HPLC
30 mg/mL(NSS)	Dosi-Fuser Glass	Compatible	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	RT 20-25 °C	30 วัน	Visual observation, pH และ HPLC
42 mg/mL(NSS)	Intermate Infusor	Compatible	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	RT 20-25 °C Body temp 37 °C	10 วัน 7 วัน	Visual observation และ HPLC
45 mg/mL(NSS)	EVA reservoirs	Compatible	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	RT 25 °C เก็บให้พ้นแสง	3 วัน	Visual observation และ HPLC

EVA = ethylene vinyl acetate; PVC = polyvinyl chloride; R = refrigerator; RT = room temperature

เข้ากันกับยา 5-FU ได้ และไม่พบการเกิดตะกอน การเปลี่ยนแปลงสีของสารละลาย และ pH เปลี่ยนแปลงเป็นต้น¹¹

การให้ยา 5-FU นานหลายชั่วโมง สามารถที่จะใช้อุปกรณ์อ็อกซีพัมพ์ ซึ่งประกอบด้วยเยื่อขุ่นในซิลิโคนแบบยืดหยุ่นได้ และเยื่อซิลิโคนไม่เกิดปฏิกิริยากับยา 5-FU มีความเข้มข้นมาตรฐาน 50 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร (undiluted)¹² และไม่เก็บยาในที่เย็น (2-8 องศาเซลเซียส) เพราะอาจจะเกิดตะกอนจากยาได้¹¹ นอกจากนี้ pH ของสารละลายยามากกว่า 9.0 อาจจะเกิดการสลายตัวเป็น urea และ barbituric acid รวมทั้งก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ ทำให้ pH เปลี่ยนแปลงไปส่งผลต่อความคงตัวทางกายภาพและทางเคมีของยา¹²

จากการศึกษาข้อมูลความคงตัวทางกายภาพ

และทางเคมีของยา 5-FU ที่เตรียมผสมบรรจุในอ็อกซีพัมพ์ซึ่งมี elastomeric membrane เป็นซิลิโคน (silicone) ที่ความเข้มข้น 50 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร (undiluted) และ 25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ใน NSS และ D5W ที่อุณหภูมิ 4, 25 และ 31 องศาเซลเซียส ที่เวลา 0, 1, 3, 5, 7, 14 และ 21 วัน พบว่ายา 5-FU มีความคงตัวทางกายภาพและทางเคมี โดยที่มีปริมาณตัวยา 5-FU ร้อยละ 97.9 – 101.4 ของปริมาณยา 50 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร (undiluted), ร้อยละ 97.6 – 101.8 ของปริมาณยา 25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ใน D5W และ ร้อยละ 96.6 – 101.8 ของปริมาณยา 25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ใน NSS ซึ่งอยู่ในช่วงร้อยละ 95 – 105, ค่า pH อยู่ในช่วง 7.0 – 10.0, ไม่พบการเปลี่ยนแปลงสี, ไม่พบ particles ในสารละลาย อุปกรณ์อ็อกซีพัมพ์สามารถเข้ากันได้กับสารละลาย

NSS และ D5W โดยพบว่ายา 5-FU ที่ความเข้มข้น 50 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร (undiluted) มีความคงตัว 21 วัน ที่อุณหภูมิ 25 และ 31 องศาเซลเซียส และพบว่ายา 5-FU ที่ความเข้มข้น 25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ในสารละลาย NSS และ D5W มีความคงตัว 21 วัน ที่อุณหภูมิ 4, 25 และ 31 องศาเซลเซียส¹²

ในปัจจุบันความเข้มข้นของยา 5-FU ที่เตรียมผสมบรรจุในอ็วซีปั๊ม ตามโครงการบริหารยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำส่วนกลางที่บ้านรามามาโมเดล จะอยู่ในช่วง 25-50 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร สามารถกำหนดอายุของยา 5-FU ประมาณ 21 วัน เนื่องจากยา 5-FU มีความคงตัวทางกายภาพและทางเคมี แต่เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาข้อมูล sterility จึงควรใช้ให้หมดภายใน 72 ชั่วโมง¹³ เพื่อให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากการได้รับยา ดังนั้นจึงได้กำหนดความคงตัวหลังผสมเพื่อให้ยา 5-FU แก่ผู้ป่วยในโครงการบริหารยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำส่วนกลางที่บ้านรามามาโมเดล ว่าให้ใช้ภายใน 48 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส

รูปแบบการบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้านโดยใช้อ็วซีปั๊ม

ผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมโครงการการบริหารยาเคมีบำบัดทางสายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลางที่บ้านรามามาโมเดล ต้องมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. เป็นผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่
2. มีความพร้อมทั้งร่างกายและจิตใจ สมรรถภาพร่างกายแข็งแรง (performance status < 2)
3. ใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous access devices)
4. ได้รับยาสูตร oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (FOLFOX) หรือ irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) หรือสูตรที่ให้ยา 5-FU ทางหลอดเลือดดำต่อเนื่อง 46 ชั่วโมง
5. ผู้ป่วยและครอบครัวยินยอมและสามารถให้

การดูแลที่บ้านได้

6. ผู้ป่วยมีที่อยู่อาศัยในเขตกรุงเทพและปริมณฑล เพื่อความสะดวกในการติดตามและเยี่ยมบ้าน ปัจจุบันรับผู้ป่วยที่อยู่อาศัยในต่างจังหวัดด้วย โดยสร้างระบบส่งต่อโรงพยาบาลเครือข่ายช่วยดูแลถอดอุปกรณ์บริหารยาและดูแลรักษาสภาพ (maintenance) สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง

ดังนั้น การบริหารยาเคมีบำบัดทางสายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลางที่บ้านรามามาโมเดล ประกอบด้วยขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. การบริหารยาเคมีบำบัดครั้งที่ 1 ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาล และใช้อุปกรณ์บริหารยาอ็วซีปั๊ม เพื่อให้ผู้ป่วยคุ้นเคย พยาบาล สอน แนะนำอุปกรณ์บริหารยา การดูแลตนเอง การใช้งานอุปกรณ์และการจัดการอาการข้างเคียง พยาบาลติดตามดูแล ประเมินอาการผลข้างเคียงจากยา ความสามารถของผู้ป่วย/ครอบครัวในการดูแลตนเองและอุปกรณ์

2. การบริหารยาเคมีบำบัดครั้งที่ 2 ที่บ้าน ผู้ป่วยรับยาเคมีที่บรรจุในอุปกรณ์บริหารยาที่หน่วยบำบัดระยะสั้นและนำกลับบ้านภายใต้การกำกับดูแล ประเมินติดตามของพยาบาลผู้จัดการรายกรณี โดยจะโทรศัพท์ติดตามที่บ้านภายใน 24 ชั่วโมง

3. ถอดอุปกรณ์อ็วซีปั๊มเมื่อยาหมด ซึ่งทำได้ 4 วิธีดังนี้ คือ

3.1 ผู้ป่วยมาถอดอุปกรณ์ที่โรงพยาบาลรามาริบตี ซึ่งเปิดบริการตั้งแต่ 7.00 – 24.00 น.ทุกวัน

3.2 พยาบาลหน่วยบริการพยาบาลผู้ป่วยที่บ้านบริการถอดอุปกรณ์ที่บ้านในวันจันทร์-ศุกร์

3.3 ประสานงานส่งต่อเพื่อถอดอุปกรณ์บริหารยาที่โรงพยาบาลเครือข่ายใกล้บ้าน เพื่ออำนวยความสะดวกให้แก่ผู้ป่วย

3.4 ผู้ป่วย/ผู้ดูแลที่เป็นญาติบุคลากรทางการแพทย์ถอดอุปกรณ์เองที่บ้านภายใต้การสอน สาธิต

และฝึกปฏิบัติจนชำนาญและติดตามประเมินผล

ผลการดำเนินงานในการบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้าน โดยใช้ซีซีปั๊ม

จากการดำเนินการปี พ.ศ. 2559 จนถึงปี พ.ศ. 2562 มีผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่เข้าร่วมโครงการทั้งสิ้น 348 ราย จำนวนรอบการรักษา 3,245 ครั้ง ได้ทำการศึกษาวิจัยตัวแปรด้าน คุณภาพชีวิต ความพึงพอใจ ค่าใช้จ่ายในการรักษาต่อรอบ และผลลัพธ์ทางคลินิก ได้แก่การรอดชีพ (overall survival) และการปลอดโรค (disease free survival) พบว่า การบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้านช่วยลดระยะเวลา/ขั้นตอนในการรับบริการ คุณภาพชีวิตโดยรวมและด้านความผาสุกครอบครัว/สังคม (social well being) ดีกว่าในผู้ป่วยที่บริหารยาเคมีบำบัดแบบนอนโรงพยาบาล ผู้ป่วยพึงพอใจในรูปแบบบริหารยาที่บ้าน ลดค่าใช้จ่ายต่อรอบการรักษา ผลลัพธ์ทางคลินิกไม่แตกต่างจากการบริหารยาเคมีบำบัดแบบนอนโรงพยาบาล นอกจากนี้มีโรงพยาบาลอื่นได้

นำรูปแบบบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้านนี้ไปริเริ่มให้บริการแก่ผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งถือได้ว่าเป็นประโยชน์ต่อระบบบริการสาธารณสุข ช่วยให้ผู้ป่วยได้มีโอกาสเข้าถึงการรักษาและบริการเพิ่มมากขึ้น

บทสรุป

การเตรียมยาโดยใช้ elastomeric pump สำหรับบริหารยาเคมีบำบัดที่บ้าน โดยเภสัชกรสามารถใช้หลักการเตรียมยาปราศจากเชื้อนำมาประยุกต์ให้เข้ากับอุปกรณ์ elastomeric pump เพื่อบรรจุยาเคมีบำบัดใน elastomeric pump และผู้ป่วยนำอุปกรณ์นี้กลับบ้าน ไม่ต้องนอนโรงพยาบาลในการรับยาเคมีบำบัด สูตรการรักษา FOLFOX หรือ FOLFIRI ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาตรงรอบการรักษา อุปกรณ์มีความถูกต้องและปลอดภัย ผู้ป่วยสามารถนำกลับบ้านและดูแลอย่างง่าย ส่งผลให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยดีกว่านอนโรงพยาบาล และได้ผลลัพธ์ทางคลินิกไม่แตกต่างจากการบริหารยาเคมีบำบัดแบบนอนโรงพยาบาล

เอกสารอ้างอิง

1. Orangio GR. The economics of colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018;27(2):327-47.
2. Zebrack BJ, Corbett V, Embry L, Aguilar C, Meeske KA, Hayes-Lattin B, et al. Psychological distress and unsatisfied need for psychosocial support in adolescent and young adult cancer patients during the first year following diagnosis. *Psychooncology.* 2014;23(11):1267-75.
3. Skryabina EA, Dunn TS. Disposable infusion pumps. *AJHP.* 2006;63(13):1260-8.
4. Broadhurst D. Transition to an elastomeric infusion pump in home care: an evidence-based approach. *J Infus Nurs.* 2012;35(3):143-51.
5. Chavis-Parker P. Safe chemotherapy in the home environment. *Home Healthc Now.* 2015;33(5):246-51.
6. Evans JM, Qiu M, MacKinnon M, Green E, Peterson K, Kaizer L. A multi-method review of home-based chemotherapy. *Eur J Cancer Care.* 2016;25(5):883-902.
7. Guiffant G, Durussel J-J, Flaud P, Vigier J-P, Dupont C, Bourget P., et al. Mechanical performances of elastomers used in diffusers. *Med Devices (Auckl).* 2011;4:71-6.
8. Skryabina EA, Dunn TS. Disposable infusion pumps. *AJHP.* 2006;63(13):1260-8.
9. Connor T, McLauchlan R, Vandenbroucke J. Standards of Practice: Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13:1-81.
10. กลุ่มเภสัชกรสาขาโรคมะเร็ง สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). มาตรฐานการปฏิบัติงานด้านการบริการผสมและจ่ายยาเคมีบำบัด. ใน: ธิดา นิงสานนท์, บุชบา จินดาวิจักษณ์, บรรณาธิการ. คู่มือเภสัชกร: การผสมยาเคมีบำบัด. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ประชาชน จำกัด ; 2548. หน้า 12-22.
11. IBM MICROMEDEX® [Database on the internet]. Colorado: IBM Watson Health; IBM Corporation 2019. IV Compatibility, Fluorouracil; [cited 2019 July 22].

Available from: <http://www.micromedexsolution.com>.

12. Roberts S, Sewell GJ. Stability and compatibility of 5-fluorouracil infusions in the Braun Easypump®.

J Oncol Pharm Pract. 2003;9:109-12.

13. Broadhurst D. Transition to an elastomeric infusion pump in home care: an evidence-based approach. J Infus Nurs. 2012;35(3):143-51.

คำชี้แจงในการเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการ

ตามที่สภาเภสัชกรรมได้มอบอำนาจให้สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เป็นผู้ผลิต ครอบงำและกำหนด กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ทั้งการจัดประชุมวิชาการ และบทความทางวิชาการทั้ง online และ off line ทางสมาคมฯ จึงได้จัดเสนอบทความทางวิชาการชนิด online ใน www.cpethai.org และบทความทางวิชาการชนิด off line ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ฉบับละอย่างน้อย 1 เรื่อง โดยการเข้าร่วมกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องดังกล่าวมีเกณฑ์ดังนี้

กรณีที่ท่านเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. เมื่ออ่านบทความทางวิชาการที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและตอบคำถามท้ายบทความในวารสารแล้ว ขอให้ส่งกระดาษคำตอบทางไปรษณีย์มายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

หากท่านตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะบันทึกจำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและส่งไปยังสภาเภสัชกรรมทุก 3 เดือน ซึ่งท่านสามารถตรวจสอบคะแนนได้จาก web site ของสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org)

2. ท่านสามารถอ่านบทความทางวิชาการเรื่องเดียวกันนั้นที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและตอบคำถามท้ายบทความใน web site ของสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org) ทั้งนี้ถ้าตอบคำถามถูกต้อง ร้อยละ 70 ขึ้นไป หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความนั้นจะถูกส่งไปยังสภาเภสัชกรรมทันที และท่านสามารถตรวจสอบคะแนนสะสมได้ทันทีเช่นกัน ในกรณีนี้ท่านไม่ต้องส่งกระดาษคำตอบในวารสารของสมาคมฯ ที่เป็นบทความเรื่องเดียวกันมายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) อีก

กรณีที่ท่านเป็นเภสัชกร แต่ไม่ได้เป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. ท่านสามารถสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ และปฏิบัติตามคำชี้แจงข้างต้น

2. หากท่านไม่ต้องการสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ท่านยังสามารถอ่านบทความ และส่งกระดาษคำตอบมายังสมาคมฯ เพื่อขอรับการตรวจได้ แต่สมาคมฯ จะเรียกเก็บค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนไปยังสภาเภสัชกรรมเป็นเงินจำนวน 100 บาท/1 บทความ ไม่ว่าท่านจะตอบข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไปหรือไม่ ซึ่งท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบนี้มาพร้อมกับกระดาษคำตอบ มิฉะนั้นสมาคมฯ จะไม่ตรวจกระดาษคำตอบหรือดำเนินการใดๆ ต่อไป

หลังจากนั้น สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) จะจัดส่งเอกสารแก่ท่านดังต่อไปนี้

1. กรณีที่ท่านทำข้อสอบถูกร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะส่งเฉลยไปทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งในกระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจำหน่ายซองถึงตัวท่านเองมาพร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

2. กรณีที่ท่านทำข้อสอบไม่ผ่านตามเกณฑ์ สมาคมฯ จะแจ้งผลให้ท่านทราบทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งในกระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจำหน่ายซองถึงตัวท่านเองมาพร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

บทความการศึกษาต่อเนื่อง

ยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจ



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ

ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-08-2562

จำนวน 4.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2562

วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2563

วรงค์ เรืองสงศ์, ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม

โรงพยาบาลกระบี่ จังหวัดกระบี่

บทคัดย่อ

ยาบีบหลอดเลือด (vasopressors) และยากระตุ้นหัวใจ (inotropes) เป็นยาที่ใช้ช่วยชีวิตผู้ป่วยภาวะวิกฤติที่มีระบบไหลเวียนเลือดไม่ปกติ เช่น มีความดันเลือดต่ำในคนไข้ช็อก หรือมีแรงบีบตัวหัวใจน้อยในคนไข้หัวใจล้มเหลว กลไกการออกฤทธิ์ของยาขึ้นกับความสามารถในการจับกับตัวรับ (receptor) ที่หลอดเลือดหรือหัวใจ โดยยาในกลุ่ม vasopressors เช่น dopamine, norepinephrine, epinephrine, phenylephrine จะจับกับ alpha-1 receptor ส่วนยาในกลุ่ม vasopressors จะจับกับ V_1 receptor ทำให้หลอดเลือดหดตัว เพิ่มความดันเลือด สำหรับยาในกลุ่ม inotropes เช่น dobutamine สามารถจับกับ beta-1 receptor ทำให้เพิ่มแรงบีบตัวหรืออัตราการเต้นหัวใจ ในส่วนอาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่มนี้พบได้หลากหลาย เช่น กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจากการเพิ่มการเต้นและแรงบีบหัวใจมากเกินไป ความดันเลือดต่ำจากการขยายตัวของหลอดเลือดส่วนปลาย ภาวะเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ที่ผิวหนัง ช่องท้อง แขนขาลดลง เกิดเนื้อเยื่อตายจากการรั่วไหลของยาออกนอกหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดหดตัวมากเกินไป หรือลดการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน เพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด ดังนั้น การเลือกใช้ยาแต่ละชนิดและขนาดยาที่ใช้ต้องเลือกให้เหมาะสมกับข้อบ่งใช้ยาและสภาวะของผู้ป่วยแต่ละราย จึงจะทำให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากยาสูงสุด

คำสำคัญ: ยาบีบหลอดเลือด, ยากระตุ้นหัวใจ

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้วผู้อ่านจะมีความสามารถดังนี้

1. ทราบความหมายและพารามิเตอร์ต่อระบบไหลเวียนเลือดของยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจ
2. อธิบายการออกฤทธิ์กับตัวรับสารสื่อประสาทของยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจแต่ละชนิดได้
3. อธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยาประเภทต่างๆ ในกลุ่มยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจได้
4. อธิบายอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจได้
5. อธิบายการนำยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจไปใช้ในภาวะผู้ป่วยแบบต่างๆ ได้

บทนำ

ยาบีบหลอดเลือด (vasopressors) และยากระตุ้นหัวใจ (inotropes) เป็นยาช่วยชีวิตในผู้ป่วยช่วงภาวะวิกฤต มีผลต่อระบบไหลเวียนเลือดโดยทำให้สัญญาณชีพดีขึ้น เช่น ในภาวะช็อก (shock) ร่างกายได้รับเลือดไปเลี้ยงส่วนต่างๆ ของร่างกายไม่เพียงพอ ยาจะช่วยพยุงความดันเลือดให้สูงขึ้นโดยทำให้หลอดเลือดเกิดการบีบตัว หรือทำให้หัวใจซึ่งมีหน้าที่บีบเลือดไปเลี้ยงส่วนต่างๆ ของร่างกายบีบตัวด้วยอัตราเร็วและแรงบีบที่สูงขึ้น แต่การนำยามาใช้ทางคลินิกจะมีความแตกต่างกันไปตามความเฉพาะของยาทั้งในด้านเภสัชวิทยาการออกฤทธิ์ อาการไม่พึงประสงค์ของยา รวมถึงภาวะร่างกายของผู้ป่วยในภาวะวิกฤตที่แตกต่างกัน ดังนั้น การใช้ยาเหล่านี้ต้องอาศัยความร่วมมือจากบุคลากรทางการแพทย์ ไม่ว่าจะเป็นแพทย์ ซึ่งมีบทบาทในการสั่งใช้ยา เลือกยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยในภาวะต่างๆ หรือเภสัชกร ซึ่งมีบทบาทในการดูแลขนาดยาและพิจารณาข้อจำกัดการเลือกใช้ในผู้ป่วยแต่ละราย ตลอดจนพยาบาลที่ต้องบริหารยาให้แก่ผู้ป่วยอย่างระมัดระวัง บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์มุ่งเน้นให้ความรู้เกี่ยวกับข้อบ่งใช้ เภสัชวิทยาการออกฤทธิ์ ตลอดจนอาการไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่ม vasopressors และ inotropes เพื่อให้สามารถเลือกใช้ยาเหล่านี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพและเกิดความปลอดภัยในผู้ป่วยต่อไป

ความหมายของ vasopressors และ inotropes¹⁻³

Vasopressors และ inotropes เป็นยาที่ใช้เพื่อบีบหลอดเลือดหรือเพื่อเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ โดยยาในกลุ่มแรก คือ vasopressors ได้แก่ dopamine, norepinephrine, epinephrine, phenylephrine และ vasopressin เป็นยาที่ออกฤทธิ์ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction), ทำให้แรงต้านของหลอดเลือด (vascular resistance) เพิ่มขึ้น ทำให้ความ

ดันเลือด (blood pressure) เพิ่มขึ้น

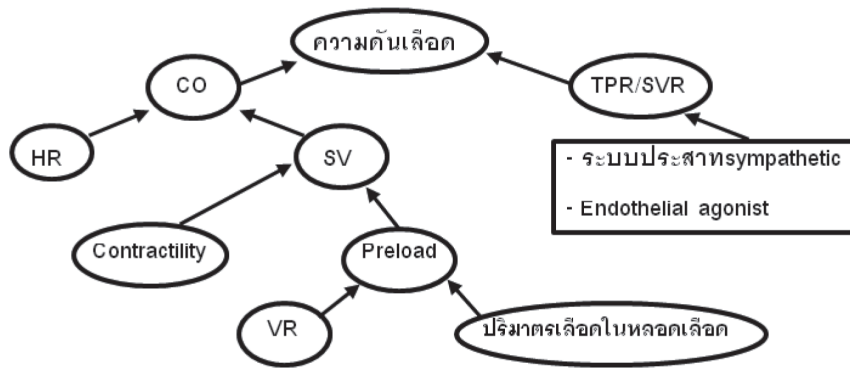
ส่วนยาในกลุ่ม inotropes ได้แก่ dobutamine และยาในกลุ่ม phosphodiesterase inhibitors เป็นยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มการบีบตัวของหัวใจ (cardiac contraction) หรือเพิ่มอัตราการเต้นหัวใจ (heart rate) และเพิ่ม cardiac output อย่างไรก็ตาม ยาในกลุ่ม vasopressors บางตัว เช่น dopamine ก็สามารถมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้ทั้ง vasopressors และ inotropes แต่ทั้งนี้ ขึ้นกับขนาดยาที่ให้

พารามิเตอร์ของยา vasopressors และ inotropes ต่อระบบไหลเวียนเลือด⁴⁻⁶

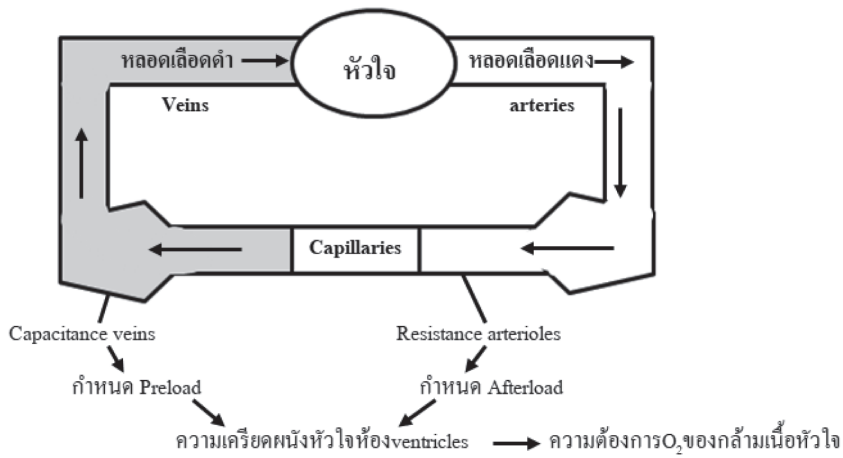
การเพิ่มความดันเลือดในระบบไหลเวียนเลือดมีค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องหลายค่า (รูปที่ 1) ซึ่งจากสมการ hydraulic ของความดันเลือด (blood pressure) เท่ากับ cardiac output (CO) x total peripheral resistance (TPR) ดังนั้น การเพิ่มความดันเลือดซึ่งวัดด้วยค่าแรงดันเลือดเฉลี่ยในหลอดเลือดแดง (mean arterial pressure, MAP) ทำได้โดย

1) เพิ่มปริมาตรเลือดที่สูบฉีดไปเลี้ยงส่วนต่างๆ ของร่างกาย (CO) ด้วยการเพิ่มแรงบีบหัวใจ (cardiac contractility) หรือเพิ่มอัตราการเต้นหัวใจ (heart rate, HR) โดย CO มาจากปริมาตรเลือดไหลกลับเข้าหัวใจ (venous return, VR) ถ้า VR มากขึ้น ทำให้มีแรงดันหัวใจห้องล่างในการบีบตัว (preload) มาก ส่งผลให้ปริมาตรเลือดขับออกจากหัวใจ (stroke volume, SV) มากตามไปด้วย และหากหัวใจมีอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นร่วมกับกล้ามเนื้อหัวใจมีการบีบตัวมากขึ้น จะทำให้ cardiac output เพิ่มขึ้นได้ (รูปที่ 2)

2) เพิ่มความต้านทานของหลอดเลือดแดง (TPR) หรือความต้านทานการไหลเวียนเลือด (systemic vascular resistance, SVR) อันจะส่งผลให้แรงดันเลือด



รูปที่ 1 ค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ในการอธิบายผลของยาต่อระบบไหลเวียนเลือด⁴⁻⁶
 CO = cardiac output, HR = heart rate, TPR = total peripheral resistance,
 SV= stroke volume, SVR = systemic vascular resistance, VR = venous return



รูปที่ 2 ระบบไหลเวียนเลือด⁵

เลือดแดงในการบีบเลือดออกจากหัวใจ (afterload) เพิ่มขึ้น

การออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม vasopressors และ inotropes ส่วนใหญ่มีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathomimetic drugs) โดยมีสารสื่อประสาท (neurotransmitters) และตัวรับสารสื่อประสาท (receptor) หลายชนิดมาเกี่ยวข้อง ทำให้ยากกลุ่มดังกล่าวมีผลกับพารามิเตอร์ต่างๆ ในการเพิ่มความดันเลือด โดยยากกลุ่ม vasopressors มีฤทธิ์เพิ่มการหดตัวของหลอดเลือด จึงมีผลเพิ่ม SVR และ TPR,

เพิ่มค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย (MAP) ทำให้สามารถเพิ่มปริมาณเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ได้อย่างเพียงพอ ส่วนยากกลุ่ม inotropes นั้นมีผลเพิ่มการบีบตัวของหัวใจ ซึ่งอาจเป็นการเพิ่มแรงบีบ (contractility) หรืออัตราเร็วในการบีบตัว (HR) ส่งผลให้ปริมาตรเลือดที่ขับออกจากหัวใจ (CO) เพิ่มขึ้น

ตัวรับสารสื่อประสาทกับการออกฤทธิ์ของยา vasopressors และ inotropes^{1, 2, 4, 7}

ยากกลุ่ม vasopressors และ inotropes ส่วน

ใหญ่ออกฤทธิ์ผ่านระบบประสาทซิมพาเทติกโดยจับกับตัวรับประสาท (receptor) ของสารสื่อ norepinephrine ที่ส่วนต่างๆ ของร่างกาย โดยตัวรับหลักในระบบไหลเวียนเลือดประกอบด้วย 4 ชนิด ได้แก่ alpha (α) adrenergic receptor, beta (β) adrenergic receptor, dopaminergic (DA) receptor และ vasopressin (V) receptor

Alpha adrenergic receptor แบ่งย่อยเป็น alpha-1 receptor ซึ่งพบอยู่บริเวณ postsynaptic region ของเซลล์ประสาทกล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle) หากถูกกระตุ้น จะทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) ส่งผลเพิ่ม SVR เพิ่มความดันโลหิต ส่วน alpha-2 receptor จะพบอยู่บริเวณ presynaptic region ของเซลล์ประสาทกล้ามเนื้อเรียบ หากถูกกระตุ้น จะยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทเข้าสู่ synaptic region ทำให้เกิดการคลายตัวกล้ามเนื้อเรียบเกิดหลอดเลือดขยายตัว ทำให้ความดันโลหิตลดลง

Beta adrenergic receptor แบ่งย่อยเป็น beta-1 receptor พบอยู่บริเวณ postsynaptic region ของเซลล์ประสาทกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac muscle) หากถูกกระตุ้น จะส่งผลเพิ่ม HR เพิ่มแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ เพิ่ม CO และเพิ่มความดันโลหิต ส่วน beta-2 receptor นั้นพบอยู่ตามหลอดเลือด ผนังหลอดเลือด และอวัยวะส่วนอื่นๆ เช่น หัวใจ อวัยวะช่องท้อง หากถูกกระตุ้น จะทำให้หลอดเลือดขยายตัวโดยเฉพาะที่กล้ามเนื้อลาย ส่งผลทำให้ TPR ลดลง ลด afterload และลดความดันโลหิต

Dopaminergic (DA) receptor มีหลาย subtypes แต่ subtype ที่มีบทบาทในการเพิ่มความดันโลหิต คือ D_1 receptor ซึ่งพบที่ไต หัวใจ และหลอดเลือด หากถูกกระตุ้น จะทำให้หลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตเกิดการขยายตัว เพิ่มเลือดไปเลี้ยงที่ไต กระตุ้นหัวใจให้บีบตัวแรงขึ้น เพิ่ม CO และทำให้หลอดเลือดหดตัว มีผล

เพิ่ม TPR ทั้งนี้ ผลของการกระตุ้น D_1 receptor นั้นขึ้นกับขนาดยาที่ใช้

Vasopressin receptor โดยเฉพาะ V_1 receptor นั้นพบได้ที่บริเวณกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด อวัยวะภายนอกทั่วไป และอวัยวะภายใน หากถูกกระตุ้น ส่งผลให้หลอดเลือดส่วนปลายและในอวัยวะภายในหดตัว

โดยยากลุ่ม vasopressors และ inotropes นี้มีความสามารถในการจับกับตัวรับที่หลากหลายได้แตกต่างกัน ทำให้เกิดการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ต่างกัน ตามแต่ชนิดของตัวรับนั้นดังแสดงในตารางที่ 1, ตารางที่ 2 และรูปที่ 3 ความสามารถในการจับตัวของยากลุ่ม vasopressors และ inotropes ที่แตกต่างกันนี้ ทำให้การออกฤทธิ์ของยาแตกต่างกัน กล่าวคือ ยา norepinephrine มีฤทธิ์เด่นในการกระตุ้น alpha-1 receptor จึงมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัวได้มาก ส่วน dopamine และ epinephrine มีผลกระตุ้น beta-1 receptor ได้มากกว่า norepinephrine และ phenylephrine จึงสามารถเพิ่มอัตราการเต้นหัวใจได้ดีกว่า สำหรับ dopamine และ norepinephrine สามารถจับได้ทั้ง beta-1 receptor และ alpha-1 receptor จึงมีผลเพิ่ม cardiac output ได้ แต่ phenylephrine นั้นจะออกฤทธิ์เฉพาะบน alpha-1 receptor จึงมีผลลด cardiac output และทำให้เกิดผลข้างเคียงจากภาวะ reflex bradycardia ขึ้นได้

ประเภทของยากลุ่ม vasopressors และ inotropes^{2,7}

ยากลุ่ม vasopressors และ inotropes สามารถแบ่งตามการออกฤทธิ์ต่อตัวรับได้เป็น 2 ประเภท คือ

1) ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ต่อตัวรับในระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติก (sympathetic หรือ adrenergic receptors) คือ beta-1 receptor, beta-2 receptor, alpha-1 receptor, alpha-2 receptor และ dopamine receptor ซึ่งได้แก่ยา dopamine, dobut-

ตารางที่ 1 ขนาดยา และการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม vasopressors และ inotropes ที่ตัวรับชนิดต่างๆ²

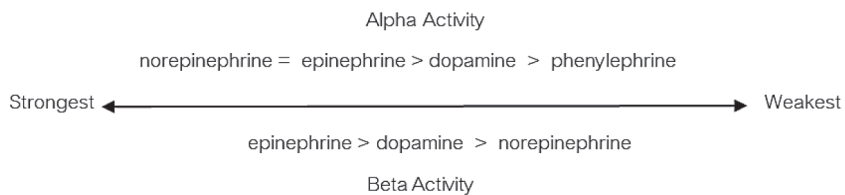
Drug	Dose (µg/kg/min)	Receptor			
		alpha-1	beta-1	beta-2	DA
Dobutamine	2-10	0	+++	++	0
	>10	++	++++	+++	0
Dopamine	0	+	0	++++	
	3-10	+	++++	0	++
	10-20	+++	++	0	0
Norepinephrine	0.01-0.2 หรือ 2-10 µg/min	++++	++	0	0
Phenylephrine	0.5-3 หรือ 20-200 µg/min	++++	0	0	0
Epinephrine	0.01-0.05	+++	++	0	
	>0.05	++	+	0	

DA = dopaminergic receptor; kg = kilogram; µg = microgram; min = minute
 0 = ไม่มีผล; + = กระตุ้นตัวรับ จำนวนเครื่องหมาย + มากขึ้น หมายถึง มีผลมากขึ้น

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงระบบ hemodynamics ของร่างกายจากยากลุ่ม vasopressors และ inotropes²

Drug	Dose (µg/kg/min)	Cardiac index	Heart rate	SVR	MAP
Dobutamine	2-10	↑	↑	NC/↓	↑
	>10	↑↑	↑↑	↓	NC/↓/↑
Dopamine	1-3	NC	NC	NC	NC
	3-10	↑↑	↑	NC/↓	↑
	10-20	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Norepinephrine	1	NC/↓/↑	NC/↑	↑↑↑	↑↑↑
Epinephrine	0.01-0.05	↑↑	↑↑↑	NC/↓	↑↑↑
	>0.05	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Phenylephrine	0.5	NC/↑/↓	NC/↓	↑↑↑	↑↑↑

kg = kilogram; µg = microgram; MAP = mean arterial pressure; min = minute; SVR = systemic vascular resistance
 ↑ = เพิ่ม; ↓ = ลด; NC = ไม่เปลี่ยนแปลง; NC/↑/↓ = อาจไม่มีผลเปลี่ยนแปลง หรือมีผลเพิ่มหรือลดก็ได้



รูปที่ 3 Relative receptor activity ของยากลุ่ม vasopressors และ inotropes⁷

tamine, norepinephrine, epinephrine และ phenylephrine

2) ยากลุ่มไม่ออกฤทธิ์ต่อตัวรับในระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติก (non-sympathetic หรือ non-adrenergic receptors) ได้แก่ ยา vasopressin และ ยากลุ่ม phosphodiesterase inhibitors

หรืออาจแบ่งตามผลการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาได้เป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก คือ ยากลุ่ม vasopressors ซึ่งหมายถึง ยาที่มีผลเพิ่มการหดตัวของหลอดเลือดเป็นหลัก ได้แก่ dopamine, norepinephrine, epinephrine, phenylephrine และ vasopressin ส่วนอีกกลุ่ม คือ ยากลุ่ม inotropes เป็นยาที่มีผลเพิ่มการบีบตัวของหัวใจเป็นหลัก ได้แก่ dobutamine และ ยากลุ่ม phosphodiesterase inhibitors

Dopamine^{1,2,8}

Dopamine เป็นสารตั้งต้นในการสร้าง norepinephrine และ epinephrine จึงออกฤทธิ์ได้ทั้งต่อ dopaminergic (DA) receptor และ adrenergic receptor ทั้งนี้ ขึ้นกับขนาดของยา dopamine ที่ใช้ กล่าวคือ

- ขนาดยาดำ (1-3 µg/kg/min) จะจับกับ DA receptor มีผลให้หลอดเลือดที่ไต ลำไส้ สมอ และ หัวใจคลายตัว หากเป็นเส้นเลือดที่ไต เลือดจะไปเลี้ยงที่ไตมากขึ้น เพิ่มการกรองและเพิ่มปริมาณปัสสาวะ ทั้งนี้ การใช้ยา dopamine ขนาดต่ำเพื่อป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันนั้น ปัจจุบันไม่เป็นที่แนะนำอีกต่อไปแล้ว

- ขนาดยาปานกลาง (3-10 µg/kg/min) จะจับกับ beta-1 receptor มีผลทำให้หัวใจบีบตัว เพิ่มอัตราการเต้นหัวใจ เพิ่ม cardiac output และความดันเลือด

- ขนาดยาสูง (>10 µg/kg/min) จะจับกับ alpha-1 receptor ได้เด่นกว่า beta-1 receptor จึงมี

ผลทำให้หลอดเลือดหดตัวมาก มีผลเพิ่มความดันเลือดเป็นหลัก

ข้อบ่งใช้ของยา dopamine คือ ใช้ในภาวะช็อกเหตุจากหัวใจ (cardiogenic shock), หัวใจวายเฉียบพลัน หรือหัวใจวายเรื้อรังที่มีอาการกำเริบเฉียบพลัน ร่วมกับมีความดันต่ำ

ขนาดยาปกติของ dopamine ที่ใช้ในทางคลินิก คือ 2-20 µg/kg/min โดยเริ่มใช้ที่ขนาด 2-5 µg/kg/min แล้วปรับเพิ่มครั้งละ 5-10 µg/kg/min ทุก 10-30 นาที ทั้งนี้ ขนาดยาที่มากกว่า 20 µg/kg/min จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะและเนื้อเยื่อส่วนปลายขาดเลือดได้

ยานี้ dopamine เข้าทางหลอดเลือดดำออกฤทธิ์ได้รวดเร็วภายใน 5 นาที ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2 นาที ระยะเวลาออกฤทธิ์น้อยกว่า 10 นาที โดยร้อยละ 75 ของยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ ไต และในพลาสมา แล้วขับออกทางไตในรูปไม่มีฤทธิ์ ส่วนอีกร้อยละ 25 จะถูกเก็บเข้าปลายประสาท adrenergic แล้วเปลี่ยนแปลงเป็น norepinephrine

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา dopamine ได้แก่ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะหัวใจเต้นเร็วเกิน หากให้ในขนาดสูงจะมีผลลด cardiac output ทำให้หัวใจล้มเหลวกำเริบ และเลือดไปเลี้ยงไตลดลงได้ นอกจากนี้ยังทำให้เกิดเนื้อเยื่อตายจากการรั่วไหลของยาออกนอกหลอดเลือดได้

ข้อจำกัดของการใช้ยา dopamine คือ ผู้ป่วยที่มีความดันต่ำมากๆ ซึ่งควรเลือกใช้ norepinephrine แทน แต่หากความดันเลือดต่ำไม่มาก อาจเลือกใช้ dopamine ขนาดปานกลางได้ อีกประการหนึ่ง คือ ห้ามผสมยา dopamine หรือให้ยา dopamine ร่วมกับยาอื่นหรือสารละลายที่มีฤทธิ์เป็นด่าง เช่น sodium bicarbonate, aminophylline เพราะจะทำให้ยา dopamine ไม่มีฤทธิ์ได้ ทั้งนี้ รวมถึงการบริหารยาผ่าน Y-site ด้วย

Norepinephrine^{1, 4, 8-9}

Norepinephrine ออกฤทธิ์กระตุ้น alpha-1 receptor ค่อนข้างแรง ทำให้หลอดเลือดหดตัวได้ดี และมีผลต่อ beta-1 receptor น้อย จึงเป็นยาที่มีข้อบ่งใช้เป็นอันดับแรกในผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock หรือ cardiogenic shock ที่ไม่ตอบสนองต่อยา inotropes อื่น แต่ไม่นิยมใช้ในภาวะช็อกที่มี cardiac output ต่ำ เนื่องจากยาจะมีผลเพิ่ม cardiac output ได้น้อย

ยาออกฤทธิ์ภายใน 1-2 นาที ค่าครึ่งชีวิตยาวนาน 3 นาที ยาถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปไม่มีฤทธิ์ โดยขนาดยาที่แนะนำ คือ 0.02-2 µg/kg/min หรือ 1-50 µg/min ซึ่งแนะนำให้เจือจางยา norepinephrine ด้วยสารละลาย dextrose เช่น 5% dextrose in water (D5W) เท่านั้น เพื่อป้องกันการสูญเสียยาจากปฏิกิริยา oxidation หลังจากผสมแล้ว ควรให้ยาที่มีความเข้มข้นอยู่ระหว่าง 8-12 µg/mL แล้วหยดเข้าทางหลอดเลือดดำช้าๆ (intravenous infusion)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ เช่น กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ภาวะหัวใจล้มเหลว กำเริบจากผลของยาที่ทำให้ cardiac output ลดลง เนื้อเยื่อตายจากการรั่วไหลของยาออกนอกหลอดเลือด ภาวะเลือดไปเลี้ยงอวัยวะส่วนปลายลดลง

Epinephrine^{1, 4, 8-10}

Epinephrine หรือ adrenaline ออกฤทธิ์กระตุ้น alpha-1 receptor มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว เพิ่มความดันเลือดและยังสามารถกระตุ้น beta-1 receptor ได้ จึงทำให้หัวใจบีบตัวแรงขึ้น เพิ่มอัตราการเต้นหัวใจเพิ่ม CO ได้ นอกจากนี้ ยังมีผลกระตุ้น beta-2 receptor ทำให้หลอดลมคลายตัว และทำให้หลอดเลือดส่วนปลายขยายตัวได้ด้วย

ข้อบ่งใช้ของ adrenaline คือ ใช้เป็นยาอันดับแรกในการรักษาภาวะ cardiac arrest และเป็นยา

หลักในการรักษาภาวะ anaphylaxis รวมถึงใช้เสริมในภาวะหลอดลมหดตัวอย่างรุนแรง และใช้กระตุ้นหัวใจในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจที่ถูกตัดเส้นประสาท นอกจากนี้ ยา adrenaline ยังถูกใช้เป็นยาเสริมในการเพิ่มความดันเลือด กรณีใช้ยา vasopressors ตัวอื่น เช่น norepinephrine หรือ dopamine แล้วไม่ได้ผล โดยเฉพาะในภาวะ septic shock

ยามีค่าครึ่งชีวิตนาน 2 นาที โดยขนาดยา adrenaline ที่น้อยกว่า 0.01 µg/kg/min มีผลกระตุ้น beta-2 receptor จึงมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ส่วนขนาดยาที่สูงขึ้นมากกว่า 0.2 µg/kg/min จะมีฤทธิ์กระตุ้น alpha-1 receptor ทำให้หลอดเลือดหดตัวมากขึ้น ในกรณีใช้รักษาภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติหรือความดันเลือดต่ำรุนแรง อาจให้ยาแบบ continuous intravenous infusion ทางหลอดเลือดดำใหญ่และใช้ infusion pump ในอัตรา 0.05-1 µg/kg/min

เนื่องจากยา adrenaline สลายตัวได้ง่ายหากผสมในสารละลายที่มี pH มากกว่า 5.5 ดังนั้น จึงควรเลี่ยงการผสมยา adrenaline ในสารละลายที่เป็นด่าง เช่น sodium bicarbonate (pH 7-8.5), lactated Ringer's solution (pH 6.5)

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ หัวใจเต้นเร็ว กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะ lactic acidosis, ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เนื้อเยื่อตายจากการรั่วไหลของยาออกนอกหลอดเลือด และภาวะหลอดเลือดหดตัวอย่างรุนแรงทำให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะภายใน (splanchnic perfusion) ลดลง

Phenylephrine^{1, 3}

Phenylephrine เป็นยาในกลุ่ม vasopressors ชนิดเดียวที่ออกฤทธิ์กระตุ้นอย่างเฉพาะต่อ alpha-1 receptor ทำให้หลอดเลือดหดตัว เพิ่มความดันเลือด จึงนำไปใช้รักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย

ยาในกลุ่ม vasopressors อื่นแล้ว โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความดันต่ำ แต่ยังคงมีหัวใจเต้นเร็ว เช่น ในห้องผ่าตัด

ขนาดยาที่แนะนำ คือ 0.5-8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ reflex bradycardia, หลอดเลือดส่วนปลายและในอวัยวะร่างกายหดตัวรุนแรง ทำให้ renal blood flow, splanchnic blood flow และ cardiac output ลดลง จึงทำให้ยา phenylephrine ไม่ใช่ยาที่แนะนำเป็นอันดับแรกในการรักษาภาวะ septic shock

Vasopressin^{1, 3, 4, 11}

Vasopressin หรือ antidiuretic hormone (ADH) หรือ arginine vasopressin (AVP) มีฤทธิ์ต่อ vasopressin receptor ซึ่งพบได้ 3 subtypes แต่ชนิดที่ทำให้หลอดเลือดเกิดการหดตัวเป็นชนิด V_1 receptor โดยผลการกระตุ้นทำให้หลอดเลือดหดตัวเกิดได้น้อยกว่ายาในกลุ่ม vasopressors ตัวอื่น จึงทำให้ vasopressin ถูกใช้เป็นยาเสริมในการรักษาภาวะ refractory hypotension, vasodilatory shock หรือ septic shock ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำหรือยาในกลุ่ม vasopressors อื่น เช่น norepinephrine ซึ่งใช้ในขนาดสูงแล้ว เพราะ vasopressin ช่วยเสริมฤทธิ์ของ norepinephrine ทำให้หลอดเลือดหดตัวดียิ่งขึ้นจากการยับยั้งการขยายตัวของหลอดเลือด และเมื่อเทียบกับ epinephrine ยังทำให้หลอดเลือดหดตัวได้ดี แม้จะอยู่ในภาวะ hypoxia และ acidosis ในภาวะช็อกก็ตาม

ขนาดยาที่แนะนำ คือ ให้ใช้ในขนาดต่ำ หรือ 0.01-0.03 units/min intravenous infusion หรือใช้ fixed dose ที่ขนาด 0.04 unit/min แต่หากใช้ในขนาดยามากกว่า 0.4 units/min อาจมีผลลด cardiac output ได้ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ เช่น หัวใจเต้นผิดปกติ หงุดหงิด หัวใจขาดเลือด หลอดเลือดส่วนปลายและอวัยวะภายในร่างกายขาดเลือดเลี้ยง โดยเฉพาะ

บริเวณผิวหนัง ซึ่งจะทำให้เกิดเป็น skin lesion ขึ้นได้

Dobutamine^{1, 2-4, 8-9}

Dobutamine ออกฤทธิ์กระตุ้น beta-1 receptor และ beta-2 receptor ในอัตราส่วน 3:1 โดยยา dobutamine มีผลต่อ alpha-1 receptor น้อย จึงมีผลเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจที่แรง (strong positive inotrope), เพิ่ม cardiac output ได้ดี แต่มีผลต่ออัตราการเต้นหัวใจน้อย และมีผลเพิ่มความดันเลือดได้น้อย ยกเว้นหากให้ขนาดที่สูงมาก กล่าวคือ การใช้ยาในขนาดต่ำ ($\leq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) จะมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดได้อย่างอ่อนๆ ทำให้ความดันเลือดลดลงได้ แต่เมื่อให้ขนาดสูงขึ้น ($> 15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) มีผลกระตุ้นการบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้น ทำให้ความดันเลือดเพิ่มขึ้นได้

Dobutamine ถูกนำไปใช้ในการรักษาภาวะช็อกที่มีเหตุจากหัวใจ หัวใจวายเฉียบพลันหรือหัวใจวายเรื้อรังที่มีอาการกำเริบ ภาวะที่มีการยับยั้ง beta-receptor มากเกินไป โดยยานี้เหมาะกับผู้ป่วยที่มีการบีบตัวของหัวใจลดลง และมีดัชนีการทำงานของหัวใจต่ำ (low cardiac index) ร่วมกับภาวะความดันหัวใจห้องล่างซ้ายสูง

ยามีผลออกฤทธิ์เร็ว มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2 นาที โดยมีระยะเวลาออกฤทธิ์ประมาณ 10 นาที ขนาดยาเริ่มต้น คือ 0.5-1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ และปรับเพิ่มขึ้นครั้งละ 3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ จนได้การตอบสนองที่ต้องการ โดยปกติ ขนาดการรักษาจะอยู่ที่ขนาดยา 2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ สามารถให้นานได้ถึง 72 ชั่วโมง แต่หากใช้ยาไปแล้ว 2-3 วัน จะเกิดภาวะต้อยา (tachyphylaxis) ขึ้นได้ เนื่องจากมี down regulation ของ adrenergic receptors นอกจากนี้ การตอบสนองของยา dobutamine นี้จะลดลงในผู้ป่วยหัวใจวายรุนแรง เนื่องจากพบการลดลงของ beta receptors หรือเป็นเพราะได้รับยา beta blockers ขนาดสูงร่วมด้วย

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด hypotension, ผลต่อ metabolism ทำให้น้ำตาลในเลือดสูง นอกจากนี้ การใช้ยาในขนาดที่มีผลกระตุ้น beta-2 receptor จะทำให้หลอดเลือดขยายตัวได้ จึงควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดต่ำมาก เพราะอาจทำให้เกิด hypotension ได้ ส่วนการใช้ในผู้ป่วยที่มี systolic dysfunction ควรทำให้ความดันเลือดดีขึ้นก่อน แล้วจึงใช้ยาเพิ่ม contractility ได้ ทั้งนี้ หากผู้ป่วยมีความดันเลือดต่ำมาก ให้เล็งการใช้ dobutamine และไปพิจารณาใช้ dopamine แทน หรือให้ dobutamine ร่วมกับ norepinephrine เพื่อหวังผลเพิ่มความดันเลือด

Phosphodiesterase inhibitors^{1, 3, 8}

ยากลุ่ม phosphodiesterase inhibitors (PDE inhibitors) ได้แก่ milrinone และ amrinone เป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ phosphodiesterase III ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำลาย cAMP (cyclic adenosine monophosphate) ภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ จึงมีผลทำให้ cAMP เพิ่มขึ้น ส่งผลเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ (inotrope) และทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น (chronotrope) รวมทั้งทำให้หลอดเลือดขยายตัว ลดแรงต้านส่วนปลาย (afterload) จึงมีผลเพิ่มปริมาณเลือดที่หัวใจบีบตัว (cardiac output) ได้ ยากลุ่มนี้มักนำไปใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยากลุ่ม adrenergic receptors หรือผู้ที่มีปริมาณ adrenergic receptor ลดลง หรือได้รับยากระตุ้น beta receptors เป็นเวลานาน โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

ยา milrinone มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2-4 ชั่วโมง มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยหัวใจวาย (decompensated heart failure) หรือหลังผ่าตัดหัวใจที่มี cardiac output ต่ำ ขนาดยาที่แนะนำ คือ 50 µg/kg intravenous bolus ให้นาน 10-30 นาที และสามารถให้ต่อในขนาด 0.375-

0.75 µg/kg/min continuous intravenous infusion

ส่วนยา amrinone นำไปใช้ในผู้ป่วย refractory heart failure ที่มี cardiac output ต่ำ ขนาดที่แนะนำคือ 0.75 µg/kg intravenous bolus ให้นาน 2-3 นาที และสามารถให้ต่อในขนาด 5-10 µg/kg/min continuous intravenous infusion

โดยยากลุ่มนี้มีข้อควรระวัง คือ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดต่ำมากอยู่ก่อนแล้ว เนื่องจากยาจะมีผลขยายหลอดเลือด จะยิ่งทำให้ความดันเลือดต่ำลงได้ ซึ่งสามารถพบได้ร้อยละ 7-10 รวมทั้งยาสามารถทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด supraventricular และชนิด ventricular ได้ร้อยละ 3 และร้อยละ 2 ตามลำดับ

อาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยากลุ่ม vasopressors และ inotropes^{1-4, 7-9, 11-12}

อาการไม่พึงประสงค์ของยากลุ่มนี้เป็นผลจากการออกฤทธิ์ของยามานตัวรับชนิดต่างๆ ที่แตกต่างกันในยาแต่ละชนิด (ตารางที่ 1 และ 2) โดยสรุป อาการไม่พึงประสงค์หลักของยากลุ่มนี้ได้แก่

1. กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischemia) เกิดจากฤทธิ์ของยาที่กระตุ้น beta-1 receptor และ/หรือทำให้อัตราการเต้นและแรงบีบตัวหัวใจเพิ่มขึ้น เช่น dopamine, dobutamine (เกิดมากขึ้นในขนาดยามากกว่า 15 µg/kg/min), vasopressin, milrinone จึงมีผลเพิ่มอัตราการใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจเกิดภาวะขาดเลือดได้
2. ภาวะเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ลดลง (hypoperfusion) ทั้งอวัยวะส่วนปลาย ผิวหนัง ไต และอวัยวะในช่องท้อง โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาในขนาดสูงหรือระยะยาว อาการทางคลินิกที่พบ เช่น นิ้วมือนิ้วเท้าเย็น มีสีคล้ำขึ้น ปัสสาวะน้อยลง โดยมีกลไกเกิดจากการกระตุ้น alpha-1 receptor ทำให้หลอดเลือดหดตัวมากเกินไป

ยาที่ทำให้เกิด ได้แก่ norepinephrine, epinephrine, phenylephrine และ dopamine (ขนาดสูง) ส่วนยา vasopressin จะออกฤทธิ์กระตุ้น V1 receptor ซึ่งพบได้ตามกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดในอวัยวะภายนอกทั่วไป และอวัยวะภายใน (splanchnic) เมื่อถูกกระตุ้นจึงมีผลให้หลอดเลือดส่วนปลายและในอวัยวะร่างกายหดตัวรุนแรง ทำให้อวัยวะต่างๆ ขาดเลือดได้ โดยเฉพาะบริเวณผิวหนัง ซึ่งจะทำให้เกิดเป็น skin lesion ดังนั้น ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหา หรือมีความเสี่ยงใน peripheral vascular disease เช่น ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยสูบบุหรี่จัด เนื่องจากอาจทำให้เกิด limb ischemia ได้ โดยเฉพาะในยา norepinephrine

3. การชักนำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmias) ซึ่งพบได้ทั้งแบบ supraventricular หรือ ventricular arrhythmia แล้วแต่ชนิดของยา ผลการชักนำการเต้นหัวใจให้ผิดจังหวะเกิดจากฤทธิ์กระตุ้น beta-1 receptor โดยยาที่ทำให้เกิด ได้แก่ dopamine, dobutamine, norepinephrine และ epinephrine รวมถึงยาที่มีผลเพิ่มปริมาณ cAMP ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจอย่างยากกลุ่ม phosphodiesterase inhibitors คือ milrinone และ amrinone เพราะมีผลทำให้หัวใจบีบตัวแรงขึ้น และมีอัตราการเต้นมากขึ้น

4. ภาวะหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) และหัวใจเต้นช้า (bradycardia) ยาที่ทำให้เกิด tachycardia ได้แก่ dopamine, dobutamine, norepinephrine และ epinephrine ซึ่งเกิดจากฤทธิ์กระตุ้น beta-1 receptor มีผลเพิ่มอัตราการเต้นหัวใจที่มากเกินไป ส่วนยาที่ทำให้เกิด bradycardia ได้แก่ norepinephrine และ phenylephrine ซึ่งเกิดในลักษณะของ reflex bradycardia

5. ความดันเลือดต่ำ (hypotension) เกิดจากยา milrinone, amrinone, dobutamine โดยยา dobutamine ออกฤทธิ์กระตุ้น beta-2 receptor ทำ

ให้หลอดเลือดส่วนปลายขยายตัว ความดันเลือดจึงลดต่ำลง ส่วนยา milrinone และ amrinone มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ phosphodiesterase type III เพิ่มปริมาณ cAMP ในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด จึงมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ลดแรงต้านส่วนปลาย (after-load) ทำให้ความดันเลือดต่ำลงได้ ดังนั้น ยาดังกล่าวนี้ควรเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่มีความดันต่ำอย่างมากอยู่แล้ว รวมทั้งหากผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว การปรับลดขนาดยาในกลุ่ม vasopressors ที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นไม่ก่นาที ควรปรับลดยาอย่างช้าๆ เพราะหากปรับเร็วไป ความดันเลือดจะลดต่ำลงได้ และควรประเมินการตอบสนองของผู้ป่วยต่อสารน้ำเป็นระยะ เพราะผู้ป่วยอาจจะมีภาวะเสมือนขาดน้ำ (relative hypovolemia) จากการที่หลอดเลือดเริ่มขยาย ซึ่งถ้าพบว่ามีอาการตอบสนองต่อสารน้ำ ควรให้สารน้ำอย่างเพียงพอก่อนลดขนาดยา แต่หากไม่ตอบสนองและความดันเลือดยังต่ำอยู่ แสดงว่า ผู้ป่วยยังไม่พร้อมจะลดยา ให้หาสาเหตุและแก้ไขต่อไปก่อน

6. ผลเสียต่อไต โดยยา dopamine ขนาดต่ำ ออกฤทธิ์กระตุ้น DA receptor ทำให้เลือดไปเลี้ยงที่ไตมาก ขณะที่ผลเพิ่มความดันเลือด ต้องใช้ยาในขนาดสูงขึ้น แต่หากให้มากกว่า 50 µg/kg/min ยาจะมีผลกระตุ้น alpha-1 receptor มากขึ้น ทำให้หลอดเลือดแดงหดตัวมาก จนอาจทำให้เลือดไปเลี้ยงที่ไตลดลง ก่อให้เกิดผลเสียต่อไตได้

7. ยาทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลง ได้แก่ norepinephrine และ epinephrine โดยยา epinephrine มีผลกระตุ้น beta-2 receptor ทำให้เกิดการเก็บโพแทสเซียมไว้ในเซลล์เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลงได้

8. ระบบเลือด โดยยา amrinone ทำให้เกิดภาวะ thrombocytopenia ได้ ส่วนยา dobutamine อาจมีผลทำให้เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูงขึ้น แต่ก็สามารถกลับมากปกติได้ภายหลังหยุดยา

9. การรั่วไหลของยาออกนอกหลอดเลือด (extravasation) ซึ่งเกิดได้ในยา norepinephrine, epinephrine, dopamine และ dobutamine โดยยาออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดส่วนปลายหดตัว ดังนั้น เมื่อมียารั่วออกนอกหลอดเลือด หลอดเลือดโดยรอบจะหดตัว ทำให้เนื้อเยื่อบริเวณที่ฉีดยาอักเสบเกิดการขาดเลือด (ischemia) ส่งผลให้ผิวหนังโดยรอบมีลักษณะซีด เย็น บวม อาจทำให้เนื้อเยื่อตาย (gangrene) ในภายหลังได้ จึงต้องหมั่นสังเกตบริเวณที่ฉีดยาบ่อยๆ หากผู้ป่วยมีอาการปวด แสบ ร้อน บวมแดงบริเวณที่ฉีดยา ให้รีบแจ้งแพทย์ทราบทันที ส่วนการแก้ไขเมื่อเกิดรั่วไหลของยาออกนอกหลอดเลือดแล้ว คือ ให้อาบน้ำด้วยน้ำอุ่น adrenergic ชนิด alpha-1 คือ phentolamine เพื่อลดผลการหดตัวของหลอดเลือด โดยให้ในขนาด 5-10 mg ผสมใน NSS 10 mL ฉีครอบบริเวณที่ยารั่วร่วมกับทา nitroglycerine paste ดังนั้น การเตรียมยาให้มีความเข้มข้นที่เหมาะสม จะเป็นการป้องกันความรุนแรงของ extravasation ได้ระดับหนึ่ง เช่น norepinephrine นิยมเตรียมในความเข้มข้น 4:500 (หมายถึง ยา 4 mg ใน D5W 500 mL) หรือ 8:500 ส่วนความเข้มข้น 4:250 หรือ 8:250 จะใช้ในผู้ป่วยที่จำกัดน้ำ โดยความเข้มข้นที่ใช้ทาง peripheral vein คือ 4:500 และอนุโลมให้ใช้ 4:250 ได้ แต่ความเข้มข้นที่สูงกว่านี้ ต้องให้ทาง central vein เท่านั้น เพื่อป้องกันการเกิด vasoconstriction ที่รุนแรง ในขณะที่ยา epinephrine นิยมใช้ในความเข้มข้น 1 mg/mL (1:1000) สำหรับกรณีที่ต้องใช้ในภาวะเร่งด่วน เช่น การทำ CPR (cardiopulmonary resuscitation) อาจไม่จำเป็นต้องเจือจางให้มีความเข้มข้นเป็น 0.1 mg/mL หรือ 1:10,000 ก่อน แต่หลังฉีดยา ควร flush ด้วย normal saline (NSS) หรือ 5% dextrose in water (D5W) ปริมาตร 10-20 mL พร้อมยกแขนข้างที่ฉีดให้สูงนาน 10-20 วินาที หลังฉีด (ถ้าไม่มีข้อห้าม) เพื่อช่วยส่งยาไปหัวใจเร็วขึ้น ช่วยเพิ่ม

การ reabsorption, ลดความดันใน capillary hydrostatic pressure ได้กรณีที่มีการรั่วของยา

10. ผลต่อ metabolism เป็นผลที่เกิดจากยา มีฤทธิ์กระตุ้น alpha-2 receptor จึงมีผลลดการหลั่ง insulin จากตับอ่อน และกระตุ้น beta-2 receptor ทำให้เกิด glycogenolysis และ gluconeogenesis เป็นการเพิ่มระดับกลูโคสในเลือด อาการไม่พึงประสงค์นี้พบได้จากยา epinephrine และ norepinephrine ได้มากกว่ายา dopamine และ dobutamine ขณะที่ยา epinephrine สามารถเพิ่มระดับ lactate และเพิ่ม basal metabolic rate ได้ด้วย ทั้งนี้ มีการศึกษาของยา epinephrine ในการรักษา septic shock ที่พบว่า ผู้ป่วยต้องถอนตัวออกจากการศึกษาจำนวน 18 รายจาก 139 ราย (ร้อยละ 12.9) เนื่องจากเกิด lactic acidosis ร่วมด้วย¹³

11. ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง โดยพบว่า dopamine มีผลยับยั้งการหลั่งฮอร์โมน prolactin และ growth hormone ได้ ซึ่งการยับยั้ง growth hormone อาจทำให้แผลหายช้า ขณะที่ยาเพิ่มการสร้าง glucocorticoids, เพิ่ม cortisol จึงมีผลกดภูมิคุ้มกัน ทำให้แผลหายช้า และทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงได้

การเลือกใช้ยากลุ่ม vasopressors และ inotropes ในการรักษาภาวะช็อก^{4,7}

ภาวะช็อก (shock) เป็นภาวะที่ร่างกายเกิดปัญหา ระบบไหลเวียนเลือดซึ่งไม่สามารถนำเลือดส่งไปเลี้ยงส่วนต่างๆ ของร่างกายได้อย่างเพียงพอ ทำให้เซลล์และเนื้อเยื่อขาดเลือดและออกซิเจนไปเลี้ยง โดยอาการทางคลินิกที่พบ เช่น ความดันเลือดต่ำ หัวใจเต้นเร็ว แขนขาขึ้นและเย็น ปัสสาวะน้อยลง

ภาวะช็อกแบ่งได้เป็น 4 ประเภท คือ hypovolemic shock เป็นภาวะช็อกจากการมีปริมาตรเลือดลดน้อยลง เช่น เสียเลือด เสียน้ำ ปัสสาวะมาก อาเจียน

ท้องเสีย แผลไฟไหม้, cardiogenic shock เป็นภาวะช็อกจากเหตุบกพร่องของหัวใจเอง ทำให้หัวใจบีบตัวน้อยลง ส่งผลให้ปริมาตรเลือดที่ขับออกจากหัวใจลดลง เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย ความผิดปกติลิ้นหัวใจ หัวใจเต้นผิดจังหวะ ได้รับยาเหนี่ยวนำเป็นพิษต่อหัวใจ, obstructive shock เป็นภาวะช็อกจากการปิดกั้นการไหลของเลือดออกหรือเข้าหัวใจ ซึ่งเป็นความผิดปกติจากภายนอกหัวใจ เช่น โพรงเยื่อหุ้มปอดมีแรงดัน ภาวะอุดตันในเส้นเลือดปอด ภาวะบีบรัดหัวใจ, distributive shock หรือ vasodi-latory shock เป็นภาวะช็อกที่มีเหตุจากการขยายตัวหลอดเลือดส่วนปลาย ทำให้ความต้านทานการไหลของเลือดในระบบไหลเวียนต่ำ เกิดแรงดันเลือดไปส่วนต่างๆ ลดลง เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด (septic shock), การแพ้สารต่างๆ ชนิดรุนแรง (anaphylaxis shock), ไทรอยด์เป็นพิษ ต่อมหมวกไตทำงานผิดปกติ

หลักการดูแลภาวะช็อกด้วยยากลุ่ม vasopressors และ inotropes

เนื่องจากสาเหตุของภาวะช็อกมีหลายสาเหตุ จึงต้องหาสาเหตุที่แท้จริงให้พบ พร้อมกับรักษาอาการเบื้องต้น เช่น ดูแลระบบการหายใจ ให้สารน้ำทดแทนที่เพียงพอเพื่อเพิ่มการไหลเวียนเลือดไปส่วนต่างๆ แต่ก็ต้องให้ปริมาณของสารน้ำอย่างระมัดระวัง ทั้งนี้เพราะภาวะช็อกบางประเภท คือ cardiogenic shock, obstructive shock และ distributive shock มีการตอบสนองต่อสารน้ำได้ไม่มากนัก เนื่องจากเป็นภาวะช็อกที่ไม่ได้มีเหตุมาจากการลดลงของปริมาตรเลือด อย่างไรก็ตาม ภาวะช็อกต่างๆ อาจพบภาวะขาดน้ำร่วมด้วยได้ ดังนั้น การให้สารน้ำยังเป็นสิ่งที่จำเป็น และเป็นการเตรียมความพร้อมต่อการให้ยากลุ่ม vasopressors และ inotropes เพื่อเพิ่มการบีบตัวของหัวใจและหลอดเลือด

การใช้ยากลุ่ม vasopressors และ inotropes ให้พิจารณาตามภาวะช็อก (ตารางที่ 3) เช่น cardiogenic

shock ให้พิจารณาใช้ dopamine เป็นยาตัวเลือกแรก แต่ต้องระวังการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ, กรณีผู้ป่วยมีภาวะอัตราการไหลของเลือดออกจากหัวใจน้อยและความดันเลือดต่ำ อาจพิจารณาให้ dobutamine ร่วมกับ vasopressors ตัวอื่นที่มีฤทธิ์กระตุ้น alpha-1 receptor เช่น norepinephrine เนื่องจากหากผู้ป่วยมีความดันเลือดต่ำมาก การใช้ยา dobutamine ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้น beta-2 receptor ร่วมด้วย อาจทำให้เกิดการขยายหลอดเลือด และลด SVR อันจะทำให้ความดันยิ่งลดต่ำลงได้, septic shock ให้พิจารณาใช้ norepinephrine เป็นยาตัวเลือกแรก เนื่องจากกระตุ้น alpha-1 receptor แต่หากให้ขนาดสูงแล้วยังไม่ตอบสนอง อาจเปลี่ยนไปให้ epinephrine แทน หรือให้ vasopressin เสริมร่วมกับ norepinephrine, กรณีพบว่าออกซิเจนเลี้ยงอวัยวะต่างๆ (tissue perfusion) ไม่พอ อาจให้ dobutamine ร่วมกับ norepinephrine เพื่อหวังผลเพิ่มอัตราการไหลของเลือดจากหัวใจไปเลี้ยงอวัยวะในร่างกาย, neurogenic shock เป็นภาวะความดันเลือดต่ำจากการบาดเจ็บประสาทไขสันหลัง ทำให้อัตราการไหลของเลือดออกจากหัวใจลดลง หลอดเลือดขยายตัว ส่งผลให้ SVR ต่ำ ยาที่แนะนำ คือ norepinephrine จากการที่ยามีฤทธิ์ต่อ alpha-1 receptor แต่ควรหลีกเลี่ยงยา phenylephrine เนื่องจากมีฤทธิ์กระตุ้น alpha-1 receptor อย่างเดียวเท่านั้น ซึ่งผลการเพิ่ม SVR อย่างเดียว จะทำให้เกิด reflex bradycardia และทำให้อัตราการไหลของเลือดออกจากหัวใจน้อยลง ส่งผลให้ประสาทไขสันหลังขาดเลือดมากขึ้นได้ ในขณะที่ norepinephrine แม้มีฤทธิ์ต่อ alpha-1 receptor แต่ก็มีฤทธิ์ต่อ beta-1 receptor ด้วย

บทสรุป

Vasopressors และ inotropes เป็นยาที่ใช้เพื่อเพิ่มการไหลเวียนเลือดหรือเพื่อเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ ยาแต่

ตารางที่ 3 ข้อบ่งใช้ของยากลุ่ม vasopressors และ inotropes และเป้าหมายการออกฤทธิ์^{1,3}

ยา	ข้อบ่งใช้	Receptor/target ที่ออกฤทธิ์	
		Heart	Vessels
Dopamine	Cardiogenic shock Vasodilatory shock	beta-1	alpha-1, beta2, DA
Dobutamine	Low CO (decompensated heart failure, cardiogenic shock, sepsis induced myocardial dysfunction)	beta-1	beta2, alpha-1
Norepinephrine	Vasodilatory shock (septic shock) Cardiogenic shock	beta-1	beta-2, alpha-1
Epinephrine	Cardiogenic shock Vasodilatory shock (anaphylaxis shock) Refractory shock	beta-1	beta-2, alpha-1
Phenylephrine	Hypotension (vagally mediated, medication induced)	-	alpha-1
Vasopressin	Vasodilatory shock Cardiogenic shock	-	V1
Milrinone	Low CO (decompensated heart failure, after cardiotomy)	PDE	PDE
Amrinone	Low CO (refractory heart failure)	PDE	PDE

CO = cardiac output, DA = dopamine receptor, PDE = phosphodiesterase, V1 = vasopressin-1 receptor

ละตัวออกฤทธิ์ต่อตัวรับที่ต่างกัน ทำให้มีฤทธิ์ต่อหัวใจและหลอดเลือดต่างกัน การศึกษาการใช้ยาในทางคลินิกส่วนใหญ่มีคุณภาพน้อย การเลือกให้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยจึงอยู่บนพื้นฐานข้อมูลจากการศึกษาทางเภสัชวิทยา ร่วมกับพิจารณาตามภาวะของผู้ป่วยแต่ละรายเป็นสิ่งสำคัญ เช่น กรณีผู้ป่วย cardiac arrest หรือ anaphylactic shock นิยมใช้ epinephrine, กรณีผู้ป่วยช็อกจากหลอดเลือดขยายตัวมาก (distributive shock) ยาที่แนะนำเป็น norepinephrine หรือ dopamine, กรณีผู้ป่วยมี cardiac output ต่ำมาก โดยความดันเลือดไม่ต่ำมาก ยาที่แนะนำเป็น dobutamine แต่หากผู้ป่วยมีความดันเลือดต่ำร่วมด้วย ต้องใช้เป็นยา do-

butamine ร่วมกับ norepinephrine ส่วนยาอื่นๆ เช่น phenylephrine, vasopressin, phosphodiesterase inhibitors เป็นยาเสริมกรณีใช้ยา vasopressors และ inotropes อันดับแรกแล้วไม่ได้ผล นอกจากนี้ การเลือกให้ยายังต้องพิจารณาอาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากยาร่วมด้วย เนื่องจากยาเหล่านี้อาจทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือแม้กระทั่งทำให้เนื้อเยื่อตายได้ ดังนั้น การติดตามผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างและหลังให้ยาเป็นสิ่งจำเป็น ตลอดจนการเลือกให้ยาที่ไม่มีข้อห้ามในผู้ป่วยเป็นสิ่งสำคัญที่บุคลากรสาธารณสุขต้องพึงระวัง เพื่อสร้างความปลอดภัยให้ผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. ฤกษ์ญา ศักดิ์ชัยศรี. Clinical pharmacology of vasopressors and inotropes. ใน: ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, ฤกษ์ญา ศักดิ์ชัยศรี, บุชบา จินดาวิจักษณ์, บรรณาธิการ. Pharmacy review and update series 2014: pharmacotherapy in trauma patients. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2557. หน้า 57-66.
2. ศิรดา มาผันดี. ยาที่มีความเสี่ยงสูงที่ใช้ในหอผู้ป่วยวิกฤติ. ใน: บุชบา จินดาวิจักษณ์, สุวีตนา จุฬาวัดนทล, เนติ สุขสมบูรณ์, วิมล อนันต์สกุลวัฒน์, สุรกิจ นาทีสุวรรณ, ปรีชา มนทกานติกุล, บรรณาธิการ. การบริหารทางเภสัชกรรมเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); 2547. หน้า 152-7.
3. ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล. ยากระตุ้นหัวใจและยาบีบหลอดเลือด. ใน: ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล, บรรณาธิการ. Sepsis and septic shock ภาวะพิษเหตุติดเชื้อและช็อกเหตุพิษติดเชื้อ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์; 2561. หน้า 78-91.
4. อรัญญ์ เจษฎาญาณเมธา. Vasopressors and inotropes in the management of shock. ใน: สุรกิจ นาทีสุวรรณ, สุวีตนา จุฬาวัดนทล, บุชบา จินดาวิจักษณ์, เนติ สุขสมบูรณ์, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, บรรณาธิการ. Advances in pharmacotherapeutics and pharmacy practice. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2551. หน้า 2-14.
5. ณัฐรุช สิบหมู่. ยาในระบบหัวใจ หลอดเลือด และไต. ใน: ณัฐรุช สิบหมู่, บรรณาธิการ. เภสัชวิทยา. กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพบลิชซิง; 2559. หน้า 253-71.
6. ณัฐรุช สิบหมู่. เภสัชวิทยาของยาในระบบหัวใจ หลอดเลือด และไตผสมผสาน. ใน: ณัฐรุช สิบหมู่, บรรณาธิการ. เภสัชวิทยา. กรุงเทพฯ: โฮลิสติก แพบลิชซิง; 2559. หน้า 330-2.
7. อมรชัย เลิศอมรพงษ์. Resuscitation medication. ใน: บัญชา สติระพจน์, เนาวนิตย์ นาทา, สิริกานต์ เตชะวงมิช, อภิชัย ลีละสิริ, วิชัย ประยูรวิวัฒน์, บรรณาธิการ. Clinical approach in medicine. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: นำอักษร การพิมพ์; 2557. หน้า 467-71.
8. ธัญญา บุญยศิรินันท์, ศรีสกุล จิรกาญจนาร. Emergency drugs in cardiology. ใน: ประดิษฐ์ ปัญจวิณิน, รุ่งโรจน์ กฤตยพงษ์, เรวัตร์ พันธุ์กึ่งทองคำ, บรรณาธิการ. Cardiac emergencies ภาวะฉุกเฉินระบบหัวใจและหลอดเลือด. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: ห้างหุ้นส่วนจำกัด ภาพพิมพ์; 2555. หน้า 300-8.
9. เอกรินทร์ ภูมิพิเชฐ. ยาที่ใช้บ่อยในหอผู้ป่วยวิกฤติ. ใน: มณฑิรา มณีรัตน์นะพร, นัฐพล ฤทธิทัยมัย, ศรีสกุล จิรกาญจนาร, บรรณาธิการ. อายุรศาสตร์ทันใจ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: พรินท์เอเบิล; 2560. หน้า 495-9.
10. วิฑิตมา ดั่งเงิน. Management of medications for resuscitation. ใน: บุชบา จินดาวิจักษณ์, ปรีชา มนทกานติกุล, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, บรรณาธิการ. Advancing pharmacy practice towards service plan. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); 2557. หน้า 57-9.
11. อินทนนท์ อัมสุวรรณ. ยากระตุ้นการหดตัวกล้ามเนื้อหลอดเลือดที่ใช้ในห้องฉุกเฉิน. ธรรมศาสตร์เวชสาร 2558;15(1): 107-8.
12. วิฑิตพร ปฐมจารุวัฒน์. ผลของการใช้แนวปฏิบัติทางการพยาบาลเพื่อป้องกันและจัดการกับภาวะ extravasation. วารสารสภาการพยาบาล 2559;31(2):81-95.
13. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. Intensive Care Med. 2008;34:226-34.

แบบทดสอบบทความการศึกษาต่อเนื่อง

คำชี้แจง เลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงคำตอบเดียว

1. ยาใด **ไม่จัด** อยู่ในกลุ่มยาที่มีฤทธิ์บีบหลอดเลือด (vasopressors)
 - ก. Adrenaline
 - ข. Dobutamine
 - ค. Dopamine
 - ง. Norepinephrine
2. พารามิเตอร์ใด **ไม่เกี่ยวข้อง** กับการเพิ่มความดันโลหิตอันเป็นผลจากการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ และการเพิ่ม cardiac output
 - ก. Preload
 - ข. Heart rate
 - ค. Venous return
 - ง. Total peripheral resistance
3. ยาในข้อใดเป็นยากลุ่ม non-adrenergic receptor หรือ non-sympathetic ที่จัดเป็นยากลุ่ม inotropes
 - ก. Amrinone
 - ข. Dobutamine
 - ค. Norepinephrine
 - ง. Vasopressin
4. ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง**
 - ก. ยาที่มีฤทธิ์เฉพาะกระตุ้น alpha-1 receptor คือ phenylephrine
 - ข. Dopamine ขนาดปานกลาง กระตุ้น beta-1 receptor เป็นหลัก ส่วนขนาดสูงกระตุ้น alpha-1 receptor เป็นหลัก
 - ค. เพื่อป้องกันการสูญเสียยา norepinephrine จากปฏิกิริยา oxidation จึงต้องผสมยาในสารละลาย normal saline เท่านั้น
 - ง. ความสามารถในการจับตัวรับของ alpha activity เรียงจากมากไปน้อย คือ norepinephrine, dopamine และ phenylephrine
5. ยาใดต่อไปนี้สามารถผสมกับสารละลายต่าง เช่น sodium bicarbonate ได้
 - ก. Dopamine
 - ข. Epinephrine
 - ค. Norepinephrine
 - ง. Vasopressin

6. จากข้อมูลในตารางเป็นการเปรียบเทียบผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตของยา 5 ชนิด (A-E) ข้อใดกล่าวถูกต้อง

ยา	Dose (µg/kg/min)	Cardiac index	Heart rate	Systemic vascular resistance	Mean arterial pressure
A	3-10	↑↑	↑	NC/↓	↓
	>10	↑	↑↑	↑↑	↑↑
B	2-10	↑	↑	NC/↓	↑
	>10	↑↑	↑↑	↓	NC/↓/↑
C	0.5	NC/↑/↓	NC/↓	↑↑↑	↑↑↑
D	0.01-0.05	↑↑	↑↑↑	NC/	↑↑
	>0.05	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
E	1	NC/↓/↑	NC/↑	↑↑↑	↑↑↑

↑ = เพิ่ม, ↓ = ลด, NC = ไม่เปลี่ยนแปลง, NNC/↑/↓ = อาจมีผลไม่เปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มหรือลดก็ได้

- ก. ยา A ขนาดต่ำ มีผลเพิ่มเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ของร่างกายได้ดี
- ข. ยา E ออกฤทธิ์ต่อตัวรับ alpha-1 receptor ในการเพิ่มความดันเลือดเท่านั้น
- ค. ยา B เหมาะแก่การใช้ในคนไข้ความดันเลือดต่ำที่มีภาวะ cardiac output ต่ำร่วมด้วย
- ง. ยา D ขนาดมากกว่า 0.05 µg/kg/min เหมาะแก่การนำมาใช้เป็นลำดับแรกในผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะที่มีความดันต่ำรุนแรงเรื้อรัง

7. จากข้อมูลในตารางเป็นการเปรียบเทียบผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตของยา 5 ชนิด (A-E)

ยา	Dose (µg/kg/min)	Cardiac index	Heart rate	Systemic vascular resistance	Mean arterial pressure
A	3-10	↑↑	↑	NC/↓	↓
	>10	↑	↑↑	↑↑	↑↑
B	2-10	↑	↑	NC/↓	↑
	>10	↑↑	↑↑	↓	NC/↓/↑
C	0.5	NC/↑/↓	NC/↓	↑↑↑	↑↑↑
D	0.01-0.05	↑↑	↑↑↑	NC/	↑↑
	>0.05	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
E	1	NC/↓/↑	NC/↑	↑↑↑	↑↑↑

↑ = เพิ่ม, ↓ = ลด, NC = ไม่เปลี่ยนแปลง, NNC/↑/↓ = อาจมีผลไม่เปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มหรือลดก็ได้

- ผู้ป่วยรายหนึ่งมีภาวะ sepsis เดิมมีความดันต่ำคงที่ ต่อมาความดันลดลงต่ำรุนแรงร่วมกับภาวะ cardiac output ลดลงมาก ยาในข้อใดต่อไปนี้จะเหมาะสมที่จะนำมาใช้ในผู้ป่วยรายนี้
- ก. ยา A ที่ขนาดมากกว่า 10 µg/kg/min
 - ข. ยา B ที่ขนาดมากกว่า 10 µg/kg/min
 - ค. ยา A ที่ขนาดมากกว่า 10 µg/kg/min ร่วมกับยา E
 - ง. ยา B ที่ขนาดมากกว่า 10 µg/kg/min ร่วมกับยา E

8. ยาในข้อใดมีฤทธิ์กระตุ้น beta-1 receptor ได้มาก จึงเพิ่มการบีบตัวหัวใจได้ดี แต่ออกฤทธิ์ต่อ alpha-1 receptor น้อย จึงมีผลลดความดันเลือดน้อย จึงไม่นิยมใช้เป็นยาเดี่ยวในผู้ป่วย systolic dysfunction ที่มีความดันเลือดต่ำมาก
- Dobutamine
 - Dopamine
 - Epinephrine
 - Norepinephrine
9. ยาใดสามารถใช้เพิ่มการบีบตัวของหัวใจในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังเป็นเวลานาน หรือได้รับยากระตุ้น beta receptors เป็นเวลานานได้
- Dobutamine
 - Milrinone
 - Phenylephrine
 - Vasopressin
10. ผลการเกิด reflex bradycardia ของยาในกลุ่ม vasopressors โดยเฉพาะ phenylephrine เกิดจากการกระตุ้นตัวรับใด
- Alpha-1 receptor
 - Alpha-2 receptor
 - Beta-1 receptor
 - Beta-2 receptor
11. ข้อใด **ไม่ใช่** อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากยาในกลุ่ม vasopressors และ inotropes
- Hypotension
 - Extravasation
 - Thrombocytopenia
 - Myocardial ischemia
12. ผลของการกระตุ้น V1 receptor ของยา vasopressin ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ใด
- Tachycardia
 - Hypotension
 - Lactic acidosis
 - Splanchnic ischemia
13. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการรั่วไหลของยานอกหลอดเลือด หรือ extravasation ของยากลุ่ม vasopressors และ/หรือ inotropes
- แก้ได้ด้วยการฉีด nitroglycerine รอบบริเวณที่มีการรั่ว
 - เกิดได้เฉพาะยาที่มีความเข้มข้นสูง หรือให้ปริมาณยาที่ขนาดสูง
 - มีการรั่วของยานอกหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดหดตัว เนื้อเยื่อบริเวณที่ได้ยาอีกเสกขาดเลือดได้
 - สามารถป้องกันได้ด้วยการ flush normal saline หลังให้ยา และยกแขนข้างที่ฉีดให้สูงนาน 10-20 วินาที
14. ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง**
- ยาที่เลือกใช้ใน cardiogenic shock เป็นอันดับแรก คือ dopamine
 - ยาที่เลือกใช้ใน septic shock ที่มี hypoperfusion เป็นอันดับแรก คือ norepinephrine
 - ภาวะช็อกที่เกิดจากยาเหนี่ยวนำให้กล้ามเนื้อหัวใจตายหรือเดินผิดจังหวะจัดเป็น cardiogenic shock
 - ภาวะช็อกที่เกิดจากการแพ้ยาที่รุนแรง (anaphylaxis) และไทรอยด์เป็นพิษจัดเป็น vasodilatory shock

15. ยาที่ควรเลือกใช้เพิ่มความดันเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับ
ยา norepinephrine ขนาดสูงแล้วไม่ตอบสนองต่อ
การรักษา (refractory shock) คือยาในข้อใด
- ก. Amrinone
 - ข. Dobutamine
 - ค. Epinephrine
 - ง. Vasopressin

กระดาษคำตอบ

เรื่อง ยาบิบหลอดเลือดและยาระดุนหัวใจ

รหัส 2003-1-000-002-08-2562 จำนวน 4.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วรพงศ์ เรืองสงศ์

ชื่อ-นามสกุล (ภก./ภญ.).....เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์/วิชาชีพ. ภ.....

เลขที่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)..... (ถ้ามี)

กรณีท่านไม่ได้เป็นสมาชิก ท่านต้องการ

- () สมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ในอัตรา 1,000 บาทตลอดชีพ
(ท่านไม่ต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท โดยเริ่มต้นตั้งแต่บทความนี้เป็นต้นไป
กรุณากรอกใบสมัครสมาชิกในเล่ม และส่งใบสมัครสมาชิกพร้อมกระดาษคำตอบนี้
- () ไม่สมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
(ท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท สำหรับบทความนี้)

การชำระเงิน

- () ธนาคัต สั้งจ่าย ปณ. สันตีสูข 10113 ในนาม “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”
- () โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธ. กลสิกรไทย สาขาสุขุมวิท 57 เลขที่ 046-2-73779-3
ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” (โปรดแนบหลักฐานการโอนเงินพร้อมชื่อผู้โอน)

• ค่าสมัครสมาชิก 1,000 บาท ตลอดชีพ	บาท
• ค่าตรวจและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท (กรณีท่านเป็นสมาชิกหรือสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ไม่ต้องจ่ายในส่วนนี้)	บาท
รวม	บาท

ท่านต้องการให้แจ้งผลการตรวจสอบไปยัง

- () E-mail ของท่าน คือ.....
- () ไปรษณียบัตรหรือซองปล่าติดแสตมป์จำหน้าซองถึงตัวท่านเอง ซึ่งได้แนบมาพร้อมกับกระดาษคำตอบนี้แล้ว



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 ยาบีบหลอดเลือดและยากระตุ้นหัวใจ

ใส่เครื่องหมายกากบาท (X) ในช่องที่ท่านเลือก

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



