วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

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

TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

ผลการจัดซื้อยาด้วยวิธีประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ ณ โรงพยาบาลชุมชนแม่ข่าย แห่งหนึ่ง
Outcomes of pharmaceutical medicines procurement by electronic bidding at a middle-level (M2) hospital 203
จุไรวรรณ เหล็กกนก

บทความพิษวิทยา

พิษวิทยาของยา acyclovir 216
สุจิตรา วีณิน

บทความโรคและยาใหม่

Zonisamide: ยารักษาโรคลมชักเฉพาะส่วน 229
เดียน่า กรีมี, ณัฐวดี รักไพรสุเทพสิริ

Alirocumab: ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม PCSK9 inhibitor 241
พิชญ์ภา พยุงพันธ์

วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ 261
คนึงนิจ กิตติจันทร์เมธี, จันทร์พร ก้องวัชรพงศ์

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

แนวคิดการพัฒนายา semaglutide แบบรับประทาน และการนำไปใช้ในทางคลินิก 274
กาญจน์นภา จตุเทน, พัชรีภรณ์ ด้วงพันธุ์, สิรภพ ปรีชานุกูล, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์

ปีที่ 29 ฉบับที่ 3 กันยายน - ธันวาคม 2562   Vol 29 No 3 September - December 2019

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

วัตถุประสงค์ : เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการ วิชาชีพ และนวตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิก

บรรณาธิการที่ปรึกษา (Editorial Consultants) :

ภญ.รศ. ธิดา นิงสานนท์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ภญ. ปรานี ภิญโญวัฒยากร สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

บรรณาธิการ (Editor) :

ภญ.รศ.ดร. บุษบา จินดาวิจักษณ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

รองบรรณาธิการ (Vice-editor) :

ภก.ผศ. ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

กองบรรณาธิการ (Editorial Board & Peer Reviewers) :

ภญ.รศ.ดร. โพยม วงศ์ภูวรักษ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ภก.รศ.ดร. ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ภก.รศ. ปรีชา มนทกานติกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ภก.รศ.ดร. อรัมษ์ เจษฎาญาณเมธา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ภก.รศ.ดร. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภก.ผศ.ดร. จิรพงศ์ สุขศิริวรพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ภก.ผศ.ดร. เชิดชัย สุนทรภาส คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ภก.ผศ. ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ภญ.ผศ.ดร. พักตร์วิภา สุวรรณพรหม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ภญ.ผศ.ดร. ศิริตรี สุทธิจิตต์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ภญ.รศ.ดร. วีรวรรณ อุชายภิชาติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ภก.ผศ.ดร. แสวง วัชระธนกิจ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

ภก.ผศ. ศุภทัต ชุมนุมวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ภก. พีรวัฒน์ จินาทองไทย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

ภญ. ลักขณา สุวรรณน้อย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ภญ. นวภรณ์ วิมลสาระวงศ์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

ภญ. จันทิมา โยธาพิทักษ์ โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

ภญ.ดร. กฤตติกา ตัญญูะแสนสุข สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ภญ. วิมล อนันต์สกุลวัฒน์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ภญ. อัมพร อยู่บาง สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ผู้จัดการวารสาร : ภญ. จันทรกานต์ เทียนเงิน

(TJHP Manager)

ผู้ช่วยผู้จัดการวารสาร : ภญ. มุยะรี องค์เจริญ

(TJHP Assistant Manager)

ฝ่ายศิลป์ : ชาคร นรเวทางค์กุล

(Graphic & Design)

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

วารสารฉบับสุดท้ายของปี พ.ศ. 2562 มีบทความนิพนธ์ต้นฉบับเรื่อง ผลการจัดซื้อยาด้วยวิธีประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ ณ โรงพยาบาลชุมชนแม่ข่าย แห่งหนึ่ง เรื่องนี้มีสาระสำคัญที่การนำขั้นตอนปฏิบัติการจัดซื้อยาแบบที่เรียกว่าวิธีประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ (e-bidding) มาดำเนินการแล้ววิเคราะห์ว่าใช้เวลาในแต่ละขั้นตอนเป็นเท่าใด มีปัญหาในการดำเนินการอย่างไร และมีการเสนอแนะแนวทางแก้ไข

บทความเรื่องที่ 2 ของวารสารฉบับนี้ เป็นบทความพิษวิทยาพร้อมกับกรณีศึกษาผู้ป่วย เรื่อง พิษวิทยาของยา acyclovir เนื้อหามีการทบทวนข้อมูลของยาทั้งข้อมูลทั่วไป ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ ข้อมูลการบริหารยาซึ่งครอบคลุมการปรับขนาดยา ข้อมูลการเกิดพิษและอาการ และข้อมูลการรักษาเมื่อเกิดพิษ ส่วนกรณีศึกษาผู้เขียนได้นำเสนอผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะไตวายระยะสุดท้ายและล้างไต ที่ได้ acyclovir เพื่อรักษางูสวัด แล้วเกิดอาการพิษขึ้น กรณีศึกษานี้น่าสนใจมาก เริ่มตั้งแต่ต้องพิจารณาปรับขนาดยาเพราะผู้ป่วยสูงอายุ เวลาที่ให้ยาจะให้เวลาใดเพราะผู้ป่วยมีการล้างไต และเมื่อเกิดพิษแล้วจะแก้ไขอย่างไร และสุดท้ายจะรักษางูสวัดอย่างไร

บทความวิชาการเกี่ยวกับโรคและยาใหม่ จำนวน 3 เรื่อง

- Zonisamide: ยารักษาโรคลมชักเฉพาะส่วน
- Alirocumab: ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม PCSK9 inhibitor
- วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์

เนื้อหาในบทความของยาทั้ง 3 ชนิดนี้ เป็นการสรุปข้อมูลทั่วไป ข้อมูลทางเภสัชวิทยา ซึ่งครอบคลุมเภสัชพลศาสตร์ และเภสัชจลนศาสตร์ อีกทั้งรวบรวมและสรุปรายงานการศึกษาทางคลินิกด้วย

บทความการศึกษาต่อเนื่องในฉบับนี้เป็นเรื่อง แนวคิดการพัฒนายา semaglutide แบบรับประทานและการนำไปใช้ในทางคลินิก เภสัชกรสามารถอ่านและตอบคำถามท้ายบทเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง โดยจะได้ 4 หน่วยกิต

เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.บุษบา จินดาวิจักษณ์

บรรณาธิการ

คำแนะนำแก่ผู้นิพนธ์บทความสำหรับส่งตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล เป็นวารสารวิชาการของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) มีวัตถุประสงค์เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการ วิชาชีพ และนวตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล 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/จังหวัด ไว้ในชื่อเรื่องวิจัย
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 หรือภาษาอังกฤษ 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 ประกอบด้วยหัวข้อย่อย ได้แก่

- ความเป็นมา (Background)
- วัตถุประสงค์ (Objectives)
- วิธีวิจัย (Method)
- ผลการวิจัย (Results)
- สรุปผล (Conclusion)

- เนื้อเรื่อง ความยาวไม่เกิน 4,000 คำ เขียนเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยหัวข้อย่อย ได้แก่
  - บทนำ (Introduction)
  - วัตถุประสงค์ (Objectives)
  - วัสดุและวิธีการศึกษา/วิจัย (Material and Method) พร้อมหมายเลขหนังสือรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย (ethic committee)
  - ผลการศึกษา/วิจัย (Results)
  - วิจารณ์ผล/อภิปรายผล (Discussion)
  - สรุปผลการวิจัย (Conclusion)
  - ข้อเสนอแนะ (ถ้ามี) (Suggestion)
  - กิตติกรรมประกาศ และ การเปิดเผยชื่อผู้ให้ทุนวิจัย (ถ้ามี)
  - 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) เภสัชพลศาสตร์ (กลไกการออกฤทธิ์ และ ผลต่อระบบของร่างกาย) เภสัชจลนศาสตร์ (การดูดซึมยา การกระจายยา การเปลี่ยนสภาพยา 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 เพื่อให้ความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยหรือแก้ไขเหตุการณ์ที่แสดงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยา อันจะนำไปสู่ความปลอดภัยทางยา (medication safety) ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยาและศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- ชื่อผู้นิพนธ์: ใส่ชื่อ และนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก
- บทคัดย่อ: ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญไม่เกิน 5 คำ
- บทนำ: ประกอบด้วย เภสัชวิทยาของยา กลไกการออกฤทธิ์ อาการที่แสดงถึงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยา และกลไกการเกิดอาการนั้น
- เนื้อเรื่อง: ประกอบด้วย เรื่องราวผู้ป่วยและเหตุการณ์ที่แสดงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยา ได้แก่ ประวัติความเจ็บป่วย ประวัติการใช้ยา และอาการที่แสดงถึงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยานั้น ตลอดจนการจัดการแก้ไข และอภิปรายการเกิดและแก้ไขเหตุการณ์นั้น ที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์ และสังเคราะห์โดยผู้เขียน
- ข้อเสนอแนะ: ประกอบด้วยเนื้อหาเกี่ยวกับวิธีการป้องกันหรือจัดการเหตุการณ์ที่แสดงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยา ที่เสนอแนะโดยผู้เขียน
- บทสรุป
- เอกสารอ้างอิง: ใช้แบบ Vancouver

4. บทความพิษวิทยา: เป็นบทความแบบรายงานเรื่องราวของผู้ป่วยและเหตุการณ์ไม่สบาย/ผิดปกติที่เกิดขึ้น (case report) ร่วมกับ การทบทวนความรู้ทางพิษวิทยาของยาหรือสารพิษหรือพิษที่เกิดจากสัตว์หรือพืช เพื่อให้ความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยหรือแก้ปัญหาพิษของยาหรือสารพิษหรือพิษที่เกิดจากสัตว์หรือพืชที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยา สารพิษ สัตว์พิษ หรือพืชพิษ 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 ความรู้เรื่อง ยา สารพิษ สัตว์พิษ หรือพืชพิษ อาการพิษ และกลไกการเกิดอาการนั้น
- เนื้อเรื่อง: ประกอบด้วย เรื่องราวของผู้ป่วยและเหตุการณ์ที่แสดงถึงความเป็นพิษที่เกิดขึ้น ได้แก่ ประวัติความเจ็บป่วย ประวัติการได้รับยา สารพิษ สัตว์พิษ หรือ พืชพิษ และอาการที่แสดงถึงความเป็นพิษ ตลอดจนการแก้พิษ และ/หรือการจัดการแก้ไข และอภิปรายการเกิดและแก้ไขเหตุการณ์นั้น ที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน

- 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 อภิปรายและข้อเสนอแนะที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน
- 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 (ใช้เลขอารบิค) ที่เป็นตัวยกขึ้น เรียงเป็นลำดับเลขที่จากบทนำเรื่อยไปจนจบบทความ และเขียนเรียงเอกสารอ้างอิงตามแบบ Vancouver

1. การอ้างอิงบทความประเภทวารสาร ให้เขียนเรียงลำดับดังนี้

ชื่อผู้นิพนธ์ทุกคน (ถ้ามีมากกว่า 6 ชื่อ ใส่ 6 ชื่อแรก ตามด้วย et al). ชื่อบทความ. ชื่อย่อวารสาร (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, แสวง วัชระธนกิจ, วีระ ดุลย์ชุประภา, ธมลวรรณ นันทา, ธรรมฤทธิ์ สินธุสกุล. การประเมินการตรวจติดตามการใช้ยาลิเทียมในผู้ป่วยจิตเวช โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2558;26(1):9-19.

2. การอ้างอิงบทความประเภทวารสารอิเล็กทรอนิกส์ ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้นิพนธ์ (ถ้ามีมากกว่า 6 ชื่อ ใส่ 6 ชื่อแรก ตามด้วย et al). ชื่อบทความ. ชื่อย่อวารสาร (ดูจาก Pubmed Journals Database)[อินเตอร์เน็ต]. 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

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

Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4^{th} ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.

3.2 ถ้าเป็นบทความในหนังสือตำรา ให้เขียนเรียงลำดับดังนี้

ชื่อผู้นิพนธ์. 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. การอ้างอิงเวบไซต์ ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้นิพนธ์/หน่วยงาน. ชื่อบทความ [อินเตอร์เน็ต]. ชื่อเมือง: ชื่อเวบไซต์ที่สืบค้น; 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 และจะไม่นำส่งไปเพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารอื่นภายใน 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...

หมายเหตุ: ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงชื่อ/ที่อยู่ของสมาชิก โปรดแจ้งสมาคมฯ โทร. 0-2249-9333 Fax. 0-2249-9331

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

ผลการจัดซื้อยาด้วยวิธีประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ ณ โรงพยาบาลชุมชนแม่ข่าย แห่งหนึ่ง

จุไรวรรณ เหล็กกนก, ภ.บ. (บริบาลเภสัชกรรม)*

จุไรวรรณ เหล็กกนก. ผลการจัดซื้อยาด้วยวิธีประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ ณ โรงพยาบาลชุมชนแม่ข่าย แห่งหนึ่ง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2562;29(3):203-215.

ความเป็นมา: *ด้วยพระราชบัญญัติการจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุภาครัฐ พ.ศ.2560 มีผลบังคับใช้ในวันที่ 23 สิงหาคม 2560 เป็นต้นมา กำหนดให้หน่วยงานของรัฐดำเนินการจัดซื้อจัดจ้างและบริหารพัสดุด้วยวิธีการทางอิเล็กทรอนิกส์ ดำเนินการในระบบเครือข่ายสารสนเทศของกรมบัญชีกลางผ่านทางระบบจัดซื้อจัดจ้างภาครัฐด้วยอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Government Procurement: e-GP) โรงพยาบาลพิมาย ซึ่งเป็นโรงพยาบาลชุมชนแม่ข่าย แห่งหนึ่ง มีรายการยาที่ต้องจัดซื้อด้วยวิธี e-bidding จำนวนหนึ่ง*

วัตถุประสงค์: *เพื่อศึกษาระยะเวลาที่ใช้ในแต่ละขั้นตอนและมูลค่าที่ประหยัดได้ของยาที่ดำเนินการจัดซื้อยาด้วยวิธี e-bidding*

วิธีวิจัย: *เป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการไปข้างหน้า เก็บข้อมูลจากกระบวนการจัดซื้อยาจำนวน 8 รายการที่คัดเข้าการวิจัยด้วยวิธีแบบเจาะจงจากรายการยาที่จัดซื้อด้วยวิธี e-bidding ปีงบประมาณ 2562 ในงานบริหารเวชภัณฑ์ กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลพิมาย จังหวัดนครราชสีมา*

ผลการวิจัย: *การจัดซื้อยาด้วยวิธี e-bidding ใช้ระยะเวลาดำเนินการ 42–60 วันทำการ คิดเป็นร้อยละ 105-150 ของระยะเวลาที่ประมาณการ พบขั้นตอนที่ไม่เป็นไปตามระยะเวลาประมาณการทั้งหมด 8 ขั้นตอน อย่างไรก็ตาม พบว่า การจัดซื้อยาด้วยวิธี e-bidding สามารถประหยัดค่าใช้จ่ายได้ รวมเป็นมูลค่า 411,689 บาท*

สรุปผล: *การจัดซื้อยาด้วยวิธี e-bidding สามารถช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายด้านยาได้ในรายการยาที่มีการแข่งขันราคายา*

คำสำคัญ: จัดซื้อยา, วิธีประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์, พ.ร.บ.การจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุภาครัฐ พ.ศ.2560

*กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลพิมาย อำเภอพิมาย จังหวัดนครราชสีมา

Lekkanok J. Outcomes of pharmaceutical medicines procurement by electronic bidding at a middle–level (M2) hospital. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2019;29(2):203-215

Background: *Government Procurement and Supplies Management Act B.E. 2560 (A.D. 2017) was effective since August 23, 2017 onwards and had adopted to the state agency for the procurement process and inventory management that must be performed through the electronic government procurement (e-GP) of the information network system of the Comptroller General's Department. Phimai hospital, a middle–level (M2) hospital has a certain number of medicine items that require electronic bidding (e-bidding) procurement.*

Objectives: *This study aimed to determine the time spent in each process and the medicines' cost savings in the procurement by e-bidding.*

Method: *This study was a prospective action research. Time spent in each process and medicines' cost savings in the procurement by e-bidding that Pharmaceutical Management Section, Pharmacy and Consumer Protection Department, Phimai hospital, Nakhon Ratchasima province performed in the fiscal year B.E. 2562 were collected. Eight items of medicines were included in the study by purposive sampling.*

Results: *Time spent in the e-bidding procurement process were 42-60 working days for processing, accounting for 105-150% of the estimated duration. It was found that 8 steps in the process did not meet the estimated time spent. However, the e-bidding procurement of medicines could save costs, the total value of 411,689 baht.*

Conclusion: *The procurement by e-bidding could save costs on medicines with the competitive drug prices.*

Keywords: Procurement of medicines, electronic bidding, Government Procurement and Supplies Management Act B.E. 2560

บทนำ

การคัดเลือกยาเข้าโรงพยาบาล เป็นกระบวนการสำคัญของการบริหารจัดการทางเภสัชกรรม ต้องกระทำภายใต้กฎหมาย กฎระเบียบ ข้อบังคับของการบริหารงานพัสดุ ให้การคัดเลือกยาเป็นไปตามเกณฑ์จริยธรรมว่าด้วยการส่งเสริมการขายยาของประเทศไทย รวมถึงการจัดให้เกิดกลไก ระบบ และมาตรการ ตามข้อกำหนดในการมีปฏิสัมพันธ์กับบริษัทยา ซึ่งผลลัพธ์ที่ได้ คือ กระบวนการนำยาเข้าและออกจากสถานพยาบาลมีความโปร่งใสตรวจสอบได้ ให้มีการสั่งใช้ยาภายใต้แนวทางของการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ตรงตามหลักจริยธรรมทางการแพทย์ โดยคำนึงถึงการสั่งใช้ยาที่เป็นประโยชน์แก่ผู้รับบริการ ตลอดจนผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา ความเท่าเทียมของผู้รับบริการ และการเคารพในสิทธิผู้ป่วย

พระราชบัญญัติการจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุภาครัฐ พ.ศ.2560 มีผลบังคับใช้ในวันที่ 23 สิงหาคม 2560 เป็นต้นมา และกำหนดให้หน่วยงานของรัฐดำเนินการจัดซื้อจัดจ้างและบริหารพัสดุด้วยวิธีการทางอิเล็ก-

ทรอนิกส์ ดำเนินการในระบบเครือข่ายสารสนเทศของกรมบัญชีกลางผ่านทางระบบจัดซื้อจัดจ้างภาครัฐด้วยอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Government Procurement : e-GP) ตามวิธีที่กรมบัญชีกลางกำหนด[1] และระเบียบกระทรวงการคลัง ว่าด้วยการจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุภาครัฐ ข้อ 31 ที่ระบุว่า "วิธีประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ (electronic bidding : e-bidding) คือ การซื้อหรือการจ้างครั้งหนึ่งซึ่งมีวงเงินเกิน 500,000 บาท และเป็นสินค้าหรืองานบริการที่ไม่ได้กำหนดรายละเอียดคุณลักษณะเฉพาะของพัสดุไว้ในระบบข้อมูลสินค้า (e-catalog) โดยให้ดำเนินการในระบบประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ ตามวิธีการที่กรมบัญชีกลางกำหนด"[2] เพื่อให้เกิดความคุ้มค่า โปร่งใส ตรวจสอบได้ มีประสิทธิภาพและประสิทธิผล ก่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อหน่วยงานของรัฐ

โรงพยาบาลพิมาย เป็นโรงพยาบาลรับส่งต่อระดับกลางหรือโรงพยาบาลชุมชนแม่ข่าย (middle–level hospital : M2) ตั้งอยู่ที่อำเภอพิมาย จังหวัดนครราชสีมา เป็นโรงพยาบาลขนาด 150 เตียง มีแผนการจัดซื้อยาในปีงบประมาณ 2562 มูลค่า 49,232,519.47 บาท โดยรายการยาที่มีประมาณการงบประมาณในการจัดซื้อยาเกิน 500,000 บาท มีทั้งหมด 25 รายการ ซึ่งเป็นยาที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมหรือสภากาชาดไทย จำนวน 7 รายการ เป็นยาที่มีผู้จำหน่ายรายเดียวในประเทศไทย จำนวน 6 รายการ เป็นยาบัญชีนวัตกรรมไทย จำนวน 4 รายการ เป็นยาที่ต้องจัดซื้อด้วยวิธี e-bidding จำนวน 12 รายการ และจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยาแล้วเสร็จภายในปีงบประมาณ 2562 จำนวน 8 รายการ

ผู้วิจัยมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาระยะเวลาที่ใช้ในแต่ละขั้นตอนและมูลค่าที่ประหยัดได้ของยาที่จัดซื้อด้วยวิธี e-bidding ตามพระราชบัญญัติการจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุภาครัฐ พ.ศ.2560 โดยใช้รูปแบบการวิจัยเชิงปฏิบัติการ (action research) เพื่อให้เกิดการเรียนรู้จากผลการดำเนินการจัดซื้อยาด้วยวิธี e-bidding และเรียนรู้ถึงปัญหาที่เกิดขึ้น เพื่อสามารถนำไปปรับใช้และพัฒนากระบวนการต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาระยะเวลาที่ใช้ในแต่ละขั้นตอนของการดำเนินการจัดซื้อด้วยวิธี e-bidding โรงพยาบาลพิมาย จังหวัดนครราชสีมา ตามพระราชบัญญัติการจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุภาครัฐ พ.ศ.2560

2. เพื่อศึกษามูลค่าที่ประหยัดได้ของยาที่ดำเนินการจัดซื้อยาด้วยวิธี e-bidding โรงพยาบาลพิมาย จังหวัดนครราชสีมา

วิธีวิจัย

1. รูปแบบการวิจัย

งานวิจัยนี้มีรูปแบบเป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการ (action research) ที่เก็บข้อมูลจากกระบวนการจัดซื้อยาด้วยวิธีประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ (e-bidding) ปีงบประมาณ 2562 ของงานบริหารเวชภัณฑ์ กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลพิมาย จังหวัดนครราชสีมา

2. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ทำการคัดเลือกตัวอย่างแบบเจาะจง (purposive sampling) เพื่อนำมาศึกษา ได้แก่ รายการยาตามแผนจัดซื้อยาด้วยวิธี e-bidding ปีงบประมาณ 2562 จำนวน 8 รายการ

3. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่

1. ขั้นตอนการจัดซื้อยาด้วยวิธี e-bidding ตามที่กำหนดโดยกรมบัญชีกลาง

2. เอกสารที่เกี่ยวข้อง ได้แก่

2.1 พระราชบัญญัติจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุภาครัฐ พ.ศ.2560

2.2 ระเบียบกระทรวงการคลังว่าด้วยการจัดซื้อ

จัดจ้างและการบริหารพัสดุภาครัฐ พ.ศ.2560

2.3 กฎกระทรวงฯ ตามพระราชบัญญัติการจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุภาครัฐ พ.ศ.2560

2.4 คำสั่งจังหวัดนครราชสีมา ที่ 9218/2560 เรื่อง แก้ไขการมอบอำนาจของผู้ว่าราชการจังหวัด ให้รองผู้ว่าราชการจังหวัด ปลัดจังหวัด หัวหน้าส่วนราชการประจำจังหวัด และนายอำเภอ ปฏิบัติราชการแทน ตามหนังสือราชการเลขที่ นม0017.3/ว7161 ลงวันที่ 3 ตุลาคม 2560 ศาลากลางจังหวัดนครราชสีมา เรื่อง การมอบอำนาจของผู้ว่าราชการจังหวัดนครราชสีมาในการดำเนินการจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุ[3]

3. แผนจัดซื้อยาปีงบประมาณ 2562

4. ราคากลางและราคาอ้างอิงของยา ปีงบประมาณ 2562

5. แบบเก็บข้อมูลขั้นตอนการดำเนินการและระยะเวลาในการดำเนินการจัดซื้อยาด้วยวิธี e-bidding

4. นิยามศัพท์

ราคากลาง หมายความว่า ราคาเพื่อใช้เป็นฐานสำหรับเปรียบเทียบราคาที่ผู้ยื่นข้อเสนอได้ยื่นเสนอไว้ซึ่งสามารถจัดซื้อจัดจ้างได้จริงตามลำดับ[4] ดังต่อไปนี้

(1) ราคาที่ได้มาจากการคำนวณตามหลักเกณฑ์ที่คณะกรรมการราคากลางกำหนด

(2) ราคาที่ได้มาจากฐานข้อมูลราคาอ้างอิงของพัสดุที่กรมบัญชีกลางจัดทำ

(3) ราคามาตรฐานที่สำนักงบประมาณหรือหน่วยงานกลางอื่นกำหนด

(4) ราคาที่ได้มาจากการสืบราคาจากท้องตลาด

(5) ราคาที่เคยซื้อหรือจ้างครั้งหลังสุดภายในระยะเวลาสองปีงบประมาณ

(6) ราคาอื่นใดตามหลักเกณฑ์ วิธีการ หรือแนวทางปฏิบัติของหน่วยงานของรัฐนั้น ๆ

ในกรณีที่มีราคาตาม (1) ก่อน ในกรณีที่ไม่มีราคาตาม (1) แต่มีราคาตาม (2) หรือ (3) ให้ใช้ราคาตาม (2) หรือ (3) ก่อน โดยจะใช้ราคาใดตาม (2) หรือ (3) ให้คำนึงถึงประโยชน์ของหน่วยงานของรัฐเป็นสำคัญ ในกรณีที่ไม่มีราคาตาม (1) (2) และ (3) ให้ใช้ราคาตาม (4) (5) หรือ (6) โดยจะใช้ราคาใดตาม (4) (5) หรือ (6) ให้คำนึงถึงประโยชน์ของหน่วยงานของรัฐเป็นสำคัญ

ราคากลางยา หมายถึง ราคาเพื่อใช้เป็นฐานสำหรับเปรียบเทียบราคาที่ผู้ยื่นข้อเสนอได้ยื่นเสนอไว้ ตามประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง กำหนดราคากลางยา ซึ่งในงานวิจัย ผู้วิจัยใช้ราคากลาง (5) ราคาที่เคยซื้อหรือจ้างครั้งหลังสุดภายในระยะเวลาสองปีงบประมาณ ในการจัดทำแผนและซื้อยาด้วยวิธี e-bidding

ราคาอ้างอิงของยา หมายถึง ค่าสถิติที่ได้มีการวิเคราะห์จากราคาของยาในฐานข้อมูลราคายา ได้ แก่ ค่าเฉลี่ย (mean), ค่าฐานนิยม (mode), ค่ามัธยฐาน (median), ค่าต่ำสุด (minimum) ราคาอ้างอิง 4 รายการนี้ เป็นรายการที่แสดงอยู่ในฐานข้อมูลในปัจจุบัน[5] ในการจัดซื้อครั้งนี้ใช้ค่ามัธยฐาน (median) เป็นราคาอ้างอิง

วันทำการ หมายถึง วันจันทร์ถึงศุกร์ ไม่รวมวันหยุดเสาร์อาทิตย์และวันหยุดนักขัตฤกษ์

5. ขั้นตอนดำเนินการวิจัย

ดำเนินการวิจัยตามขั้นตอนดังนี้

1. จัดทำแผนการจัดซื้อยาปีงบประมาณ 2562

2. คัดเลือกรายการยาแบบเจาะจงจากรายการยาที่มีแผนการจัดซื้อยามูลค่ารวมในปีงบประมาณ 2562 วงเงินเกิน 500,000 บาท เพื่อทำ e-bidding โดยตัดรายการยาที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมหรือสภากาชาดไทย และยาบัญชีนวัตกรรมไทยออก เพราะต้องจัดซื้อโดยวิธีเฉพาะเจาะจง[6] ได้รายการยาจำนวน 8 รายการ

3. ศึกษาพระราชบัญญัติการจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุภาครัฐ พ.ศ.2560 ระเบียบกระทรวงการคลังว่าด้วยการจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุภาครัฐ พ.ศ.2560 กฎกระทรวงตาม พ.ร.บ.การจัดซื้อจัดจ้างและ

การบริหารพัสดุภาครัฐ พ.ศ.2560 และ การจัดซื้อจัดหายาด้วยวิธี e-bidding

4. กำหนดคุณลักษณะเฉพาะของยาที่จัดซื้อด้วยวิธี e-bidding จำนวน 8 รายการ

5. ประกาศเผยแพร่แผนการจัดซื้อจัดจ้าง ณ วันที่ 14 สิงหาคม พ.ศ. 2561 โดยมีรายการยาที่ประกาศเผยแพร่ แสดงในตารางที่ 1

งานบริหารเวชภัณฑ์ กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลพิมาย ได้เริ่มจัดซื้อยาด้วยวิธี e-bidding สำหรับปีงบประมาณ 2562 โดยเริ่มดำเนินการปลายปีงบประมาณ 2561 เพื่อให้สามารถจัดซื้อยาตามปีงบประมาณ 2562 (1 ตุลาคม 2561 ถึง 30 กันยายน 2562) หลังการจัดทำคุณลักษณะเฉพาะของยาดำเนินการเสร็จเรียบร้อย จำนวน 8 รายการ

6. ดำเนินการจัดซื้อยาด้วยวิธี e-bidding หลังการประกาศเผยแพร่แผนการจัดซื้อจัดจ้าง ตามที่กำหนดโดยกรมบัญชีกลาง ดังนี้ (รูปที่ 1)[7]

6.1 หัวหน้าเจ้าหน้าที่เผยแพร่ประกาศและเอกสารประกวดราคา กำหนดระยะเวลาการเผยแพร่

6.2 ผู้เสนอราคาเข้าเสนอราคาผ่านระบบ e-GP ภายในเวลาที่กำหนด โดยเสนอราคาได้เพียงครั้งเดียว

6.3 คณะกรรมการพิจารณาผลการประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ ดำเนินการพิจารณาผลการคัดเลือกข้อเสนอของผู้เสนอราคา

6.4 คณะกรรมการพิจารณาผลการประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ จัดทำรายงานผลการพิจารณาพร้อมความเห็นต่อหัวหน้าหน่วยงานของรัฐเพื่อขอความเห็นชอบ

6.5 หัวหน้าหน่วยงานของรัฐและผู้มีอำนาจอนุมัติซื้อหรือจ้าง เห็นชอบผลการพิจารณา

6.6 คณะกรรมการพิจารณาผลการประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ ประกาศผู้ชนะการเสนอราคา

6.7 แจ้งผลผู้ชนะการเสนอราคาแก่ผู้เสนอราคาทุกรายทราบ

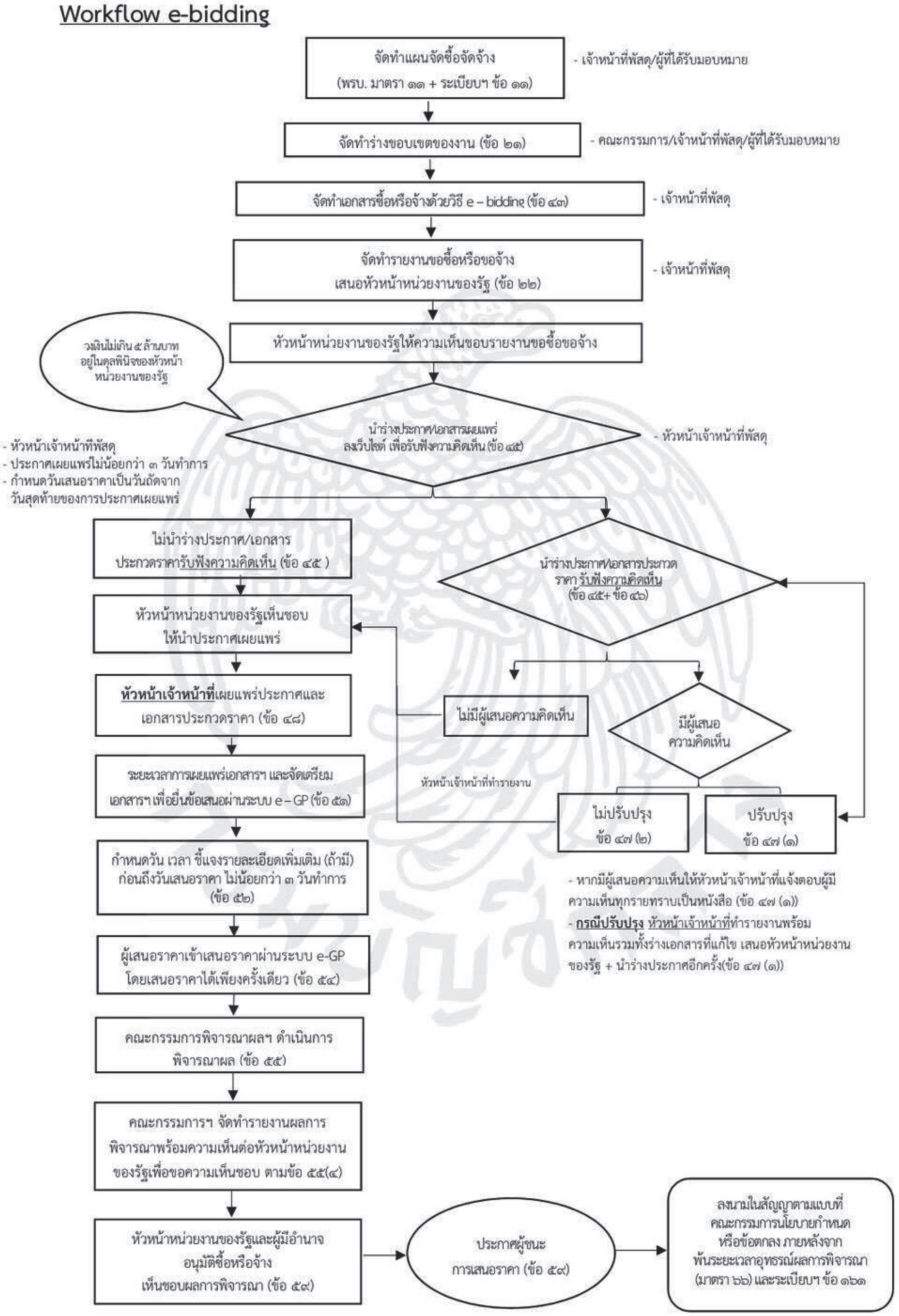
6.8 กรณีรายการยาที่มีผู้ยื่นข้อเสนอและเสนอราคาทางระบบอิเล็กทรอนิกส์มากกว่า 2 ราย จะมีระยะเวลาการอุทธรณ์ 7 วันทำการ

6.9 ทำสัญญาจะซื้อจะขายแบบราคาคงที่ไม่จำกัดปริมาณ

7. เปรียบเทียบระยะเวลาการดำเนินการที่ล่าช้าไปจากระยะเวลาประมาณการของกรมบัญชีกลาง[8]

ตารางที่ 1 รายการยาที่ดำเนินการจัดซื้อด้วยวิธี e-bidding ที่คัดเลือกเข้ามาในการศึกษา

รายการยา	งบประมาณจัดซื้อยา (บาท)
1. Salmeterol xinafoate 25 mcg and Fluticasone propionate 250 mcg inhalation aerosol (120 doses) จำนวน 2,800 กล่อง	1,575,896.00
2. Etonorgestrel 68 mg implant จำนวน 600 กล่อง	1,097,820.00
3. Insulin aspart 30%/Protamine aspart 70% 300 iu in 3 mL ชนิด penfill จำนวน 6,000 หลอด	1,059,300.00
4. 0.9% sodium chloride 100 mL injection จำนวน 68,000 ขวด	873,120.00
5. Hydralazine 25 mg tablets จำนวน 900,000 เม็ด	826,713.00
6. Phenytoin sodium 100 mg Extended Release Capsules จำนวน 220,000 แคปซูล	725,032.00
7. Salmeterol xinafoate 50 mcg and Fluticasone propionate 250 mcg accuhaler (60 doses) จำนวน 1,520 กล่อง	702,604.80
8. Imipenem 500 mg and Cilastatin sodium 500 mg sterile powder for Injection จำนวน 2,400 vials	678,456.00



รูปที่ 1 การดำเนินการจัดซื้อยาด้วยวิธีประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ (e-bidding) ตามที่กำหนดโดยกรมบัญชีกลาง[7]

ผลการวิจัย

การดำเนินการประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ (e-bidding) ทั้งหมดประกอบด้วยขั้นตอน 11 ลำดับ พบ 6 ลำดับที่ระยะเวลาดำเนินการเป็นไปตามระยะเวลาประมาณการ (ตารางที่ 2) ได้แก่ ลำดับ 1 การจัดทำแผนการจัดซื้อจัดจ้าง (บันทึกแผนการจัดซื้อจัดจ้างในระบบ e-GP) ลำดับ 2 การจัดทำราคากลางในขั้นตอน 2.1 การแต่งตั้งคณะกรรมการกำหนดราคากลางและขั้นตอน 2.2 คณะกรรมการดำเนินการกำหนดราคากลาง ลำดับ 3 การจัดทำร่างเอกสารประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ ลำดับ 5 การเสนอหัวหน้าหน่วยงานให้ความเห็นชอบรายงานขอซื้อขอจ้าง ลำดับ 6 การดำเนินการเผยแพร่ประกาศเชิญชวนและเอกสารประกวดราคาในขั้นตอน 6.2 ระยะเวลาการเผยแพร่และระยะเวลาจัดเตรียมเอกสารและคำนวณราคาไม่น้อยกว่า 5 วันทำการ และลำดับ 7 กำหนดยื่นข้อเสนอและราคาทางระบบอิเล็กทรอนิกส์

สำหรับขั้นตอนที่ไม่เป็นไปตามระยะเวลาประมาณการในการดำเนินการ e-bidding พบ 8 ลำดับ (ตารางที่ 2) ได้แก่ ลำดับ 2 การจัดทำราคากลางในขั้นตอน 2.3 การเสนอหัวหน้าหน่วยงานให้ความเห็นชอบราคากลางใช้เวลา 3 - 6 วันทำการ (ระยะเวลาประมาณการ 1 วันทำการ) ลำดับ 4 การบันทึกข้อมูลในระบบ e-GP พร้อมตรวจสอบความถูกต้อง ใช้เวลา 1 - 13 วันทำการ (ระยะเวลาประมาณการ 2 วันทำการ) ลำดับ 6 การดำเนินการเผยแพร่ประกาศเชิญชวนและเอกสารประกวดราคา ในขั้นตอน 6.1 การปิดประกาศ ณ ที่ทำการของหน่วยงานประกาศผ่านเว็บไซต์หน่วยงาน และเว็บไซต์ระบบ e-GP ใช้เวลา 1 – 10 วันทำการ (ระยะเวลาประมาณการ 1 วันทำการ) ลำดับ 8 การรับตัวอย่าง ใช้เวลา 5 วันทำการ (ระยะเวลาประมาณการ 3 วันทำการ) ลำดับ 9 คณะกรรมการพิจารณาฯ ดาวน์โหลดเอกสาร ตรวจสอบเอกสาร พิจารณาคัดเลือก และจัดทำรายงานผลการพิจารณาเสนอหัวหน้าหน่วยงานให้ความเห็นชอบใช้เวลา 5 - 7 วันทำการ (ระยะเวลาประมาณการ 5 วันทำการ) ลำดับ 10 การเสนอผู้มีอำนาจสั่งซื้อสั่งจ้างใช้เวลา 1 - 12 วันทำการ (ระยะเวลาประมาณการ 2 วันทำการ) ในขั้นตอน 10.1 การจัดทำประกาศผล และแจ้งผลให้ผู้เสนอราคาทุกรายทราบ ใช้เวลา 1 - 3 วันทำการ (ระยะเวลาประมาณการ 1 วันทำการ) และลำดับ 11 การทำสัญญาหรือข้อตกลงใช้เวลา 5 - 9 วันทำการ (ระยะเวลาประมาณการ 5 วันทำการ)

จำนวนบริษัทที่เข้ามาดาวน์โหลดเอกสาร พบว่ามี 5 รายการยาที่มีบริษัทยื่นเอกสารเพียงรายเดียว ได้แก่ salmeterol xinafoate 25 mcg and fluticasone propionate 250 mcg inhalation aerosol (120 doses), salmeterol xinafoate 50 mcg and fluticasone propionate 250 mcg accuhaler (60 doses), etonorgestrel 68 mg implant, insulin aspart 30%/protamine aspart 70% 300 iu in 3 ml ชนิด penfill และ phenytoin sodium 100 mg extended release capsules ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 4 มูลค่าการประหยัดราคายาที่จัดซื้อจริงด้วยวิธี e-bidding กับราคากลาง ราคาอ้างอิง และราคาที่เคยจัดซื้อครั้งหลังสุดปีงบประมาณ 2561 พบว่ายา salmeterol xinafoate 25 mcg and fluticasone propionate 250 mcg inhalation aerosol (120 doses) มีราคากลางและราคาอ้างอิงเท่ากับ 567.10 บาท ราคาที่เคยซื้อหลังสุดปีงบประมาณ 2561 เท่ากับ 562.82 บาท ซึ่งเท่ากับราคาจัดซื้อจริงด้วยวิธี e-bidding ยา etonorgestrel 68 mg implant พบว่าไม่มีราคากลาง มีราคาอ้างอิงเท่ากับ 1,926 บาท ราคาที่เคยซื้อหลังสุดปีงบประมาณ 2561 เท่ากับ 1,829.70 บาท ซึ่งเท่ากับราคาจัดซื้อจริงด้วยวิธี e-bidding

ตารางที่ 2 ผลการดาเนินการตามขั้นตอนและระยะเวลาประมาณการในการดาเนินการประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ (e-bidding)

ลำดับ	ขั้นตอนการปฏิบัติ	ระยะเวลาประมาณการ*	รายการยา e-bidding**							
		(วันทำการ)	1	2	3	4	5	6	7	8
1	การจัดทำแผนการจัดซื้อจัดจ้าง (บันทึกแผนการจัดซื้อจัดจ้างในระบบ e-GP)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	จัดทำราคากลาง									
	2.1 แต่งตั้งคณะกรรมการกำหนดราคากลาง	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2.2 คณะกรรมการกำหนดราคากลางดาเนินการ	3	1	1	1	1	1	1	1	1
	2.3 เสนอหัวหน้าหน่วยงานให้ความเห็นชอบราคากลาง	1	3	3	3	3	3	3	3	6
3	จัดทำร่างเอกสารประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์									
	3.1 เจ้าหน้าที่จัดทำร่างเอกสารประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์	3	1	1	1	1	1	1	1	1
	3.2 คณะกรรมการจัดทำรายละเอียดคุณลักษณะเฉพาะของยาและต้นฉบับเอกสาร									
	3.2.1 แต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำรายละเอียดคุณลักษณะเฉพาะของยา	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	3.2.2 คณะกรรมการฯ ดำเนินการ	3	1	1	1	1	1	1	1	1
4	บันทึกข้อมูลในระบบ e-GP พร้อมตรวจสอบความถูกต้อง เช่น รายงานขอซื้อขอจ้าง สร้างประกาศ และเอกสารประกวดราคา	2	7	7	13	3	6	12	12	1
5	เสนอหัวหน้าหน่วยงานให้ความเห็นชอบรายงานขอซื้อขอจ้าง	2	1	1	1	1	1	1	1	1
6	ดำเนินการเผยแพร่ประกาศเชิญชวน และเอกสารประกวดราคา									
	6.1 ปิดประกาศ ณ ที่ทำการของหน่วยงาน ประกาศผ่านเว็บไซต์หน่วยงาน และเว็บไซต์ระบบ e-GP	1	1	1	10	3	1	1	1	2
	6.2 ระยะเวลาการเผยแพร่และระยะเวลาจัดเตรียมเอกสารและคำนวณราคาไม่น้อยกว่า 5 วันทำการ	5	5	5	5	5	5	5	5	5
7	กำหนดยื่นข้อเสนอและเสนอราคาทางระบบอิเล็กทรอนิกส์	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	รับตัวอย่าง	3	5	5	5	5	5	5	5	5
9	คณะกรรมการพิจารณาฯ ดาวน์โหลดเอกสาร ตรวจสอบเอกสาร พิจารณาคัดเลือก และจัดทำรายงานผลการพิจารณาเสนอหัวหน้าหน่วยงานให้ความเห็นชอบ	5	5	5	7	6	5	5	5	5
10	เสนอผู้มีอำนาจสั่งซื้อสั่งจ้าง	2	2	2	1	10	5	3	1	12
	10.1 จัดทำประกาศผล แจ้งผลผู้ชนะการเสนอราคาและผู้เสนอราคาทุกรายทราบ	1	1	1	3	2	3	3	2	1
11	ทำสัญญาจะซื้อจะขายแบบราคาคงที่ไม่จำกัดปริมาณ	5	5	5	5	5	7	5	5	9
	รวม	**40**	**42**	**42**	**60**	**50**	**48**	**50**	**47**	**54**

หมายเหตุ: ระยะเวลาดำเนินการ ไม่นับระยะเวลาที่มีการอุทธรณ์

*ระยะเวลาประมาณการ อ้างอิงจากขั้นตอนและระยะเวลาดาเนินการประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ (e-bidding) ของกองพัสดุ กรมชลประทาน[9]

**รายการยา e-bidding ได้แก่

1. Salmeterol xinafoate 25 mcg and Fluticasone propionate 250 mcg inhalation aerosol (120 doses)
2. Etonorgestrel 68 mg implant
3. Insulin aspart 30%/Protamine aspart 70% 300 iu in 3 ml ชนิด penfill 4. 0.9% sodium chloride 100 ml injection
5. Hydralazine 25 mg tablets
6. Phenytoin Sodium 100 mg Extended Release Capsules
7. Salmeterol xinafoate 50 mcg and Fluticasone propionate 250 mcg accuhaler (60 doses) 8. Imipenem 500 mg and Cilastatin sodium 500 mg sterile powder for Injection

ตารางที่ 3 จำนวนบริษัทที่ดาวน์โหลดเอกสาร ยื่นเอกสารในระบบ e-GP และระยะเวลาการอุทธรณ์

รายการยา	จำนวนบริษัทที่ดาวน์โหลดเอกสาร	จำนวนบริษัทที่ยื่นเอกสาร	ระยะเวลาการอุทธรณ์ (7 วันทำการ)
1. Salmeterol xinafoate 25 mcg and Fluticasone propionate 250 mcg inhalation aerosol (120 doses)	2	1	-
2. Etonorgestrel 68 mg implant	3	1	-
3. Insulin aspart 30%/Protamine aspart 70% 300 iu in 3 ml ชนิด penfill	3	1	-
4. 0.9% sodium chloride 100 ml injection	10	4	7
5. Hydralazine 25 mg tablets	7	2	7
6. Phenytoin Sodium 100 mg Extended Release Capsules	3	1	-
7. Salmeterol xinafoate 50 mcg and Fluticasone propionate 250 mcg accuhaler (60 doses)	2	1	-
8. Imipenem 500 mg and Cilastatin sodium 500 mg sterile powder for Injection	10	3	7

ยา insulin aspart 30%/protamine aspart 70% 300 iu in 3 ml ชนิด penfill ราคากลางและราคาอ้างอิงเท่ากับ 181.69 บาท ราคาที่เคยซื้อหลังสุดปีงบประมาณ 2561 เท่ากับ 176.55 บาท ซึ่งเท่ากับราคาจัดซื้อจริงด้วยวิธี e-bidding ยา phenytoin sodium 100 mg extended release capsules พบว่าไม่มีราคากลาง มีราคาอ้างอิงเท่ากับ 347.75 บาท ราคาที่เคยซื้อหลังสุดปีงบประมาณ 2561 เท่ากับ 329.56 บาท ซึ่งเท่ากับราคาจัดซื้อจริงด้วยวิธี e-bidding ยา salmeterol xinafoate 50 mcg and fluticasone propionate 250 mcg accuhaler (60 doses) ราคากลางเท่ากับ 467.59 บาท ราคาอ้างอิงเท่ากับ 492.20 บาท ราคาที่เคยซื้อหลังสุดปีงบประมาณ 2561 เท่ากับ 462.24 บาท ซึ่งเท่ากับราคาจัดซื้อจริงด้วยวิธี e-bidding

ยาที่สามารถประหยัดงบประมาณจัดซื้อยาปี 2562 ได้ด้วยวิธี e-bidding มี 3 รายการ ได้แก่ 0.9% sodium chloride 100 ml injection ราคากลางเท่ากับ 16.05 บาท ราคาอ้างอิงเท่ากับ 22.43 บาท ราคาที่เคยซื้อหลังสุดปีงบประมาณ 2561 เท่ากับ 12.84 บาท ราคาจัดซื้อจริงด้วยวิธี e-bidding เท่ากับ 12.80 บาท พบว่า สามารถประหยัดได้ 2,720 บาท ยา hydralazine 25 mg tablets ราคากลางเท่ากับ 750.07 บาท/500 เม็ด ราคาอ้างอิงเท่ากับ 537.50 บาท/500 เม็ด ราคาที่เคยซื้อหลังสุดปีงบประมาณ 2561 เท่ากับ 459.29 บาท/500 เม็ด ราคาจัดซื้อจริงด้วยวิธี e-bidding เท่ากับ 395 บาท/500 เม็ด พบว่า สามารถประหยัดได้ 115,713 บาท และยา imipenem 500 mg and cilastatin sodium 500 mg sterile powder for injection มีราคากลางเท่ากับ 282.69 บาท ราคาที่เคยซื้อหลังสุดปีงบประมาณ 2561 เท่ากับ 417.41 บาท ราคาจัดซื้อจริงด้วยวิธี e-bidding เท่ากับ 160.50 บาท พบว่า สามารถประหยัดได้ 293,256 บาท

วิจารณ์ผล

การจัดซื้อยาด้วยวิธี e-bidding กรณีวงเงินไม่เกิน 5 ล้านบาทต่อโครงการ ควรใช้ระยะเวลาประมาณการ 40 วันทำการ ซึ่งงานวิจัยนี้ใช้เวลาในการดำเนินการ 42 – 60 วันทำการ พบว่าขั้นตอนที่ไม่เป็นไปตามระยะ

ตารางที่ 4 มูลค่าการประหยัดราคายาที่จัดซื้อจริงด้วยวิธี e-bidding กับราคากลาง ราคาอ้างอิง และราคาที่เคยจัดซื้อครั้งหลังสุดปีงบประมาณ 2561

รายการยา	งบประมาณจัดซื้อยา	ขนาดบรรจุ	ราคากลาง (บาท)*	ราคาอ้างอิง (บาท)**	ราคาจัดซื้อครั้งหลังสุด ปีงบประมาณ 2561 (บาท)	ราคาที่จัดซื้อ ด้วยวิธี e-bidding (บาท)	มูลค่าที่ประหยัดได้ (บาท)
1. Salmeterol xinafoate 25 mcg and Fluticasone propionate 250 mcg inhalation aerosol (120 doses)	1,575,896.00 บาท	1 กล่อง	567.10	567.10	562.82	562.82	0
2. Etonorgestrel 68 mg implant	1,097,820.00 บาท	1 กล่อง	-	1,926.00	1,829.70	1,829.70	0
3. Insulin aspart 30%/Protamine aspart 70% 300 iu in 3 ml ชนิด penfill	1,059,300.00 บาท	1 หลอด	181.69	181.69	176.55	176.55	0
4. 0.9% sodium chloride 100 ml injection	873,120.00 บาท	1 ขวด	16.05	22.43	12.84	12.80	2,720
5. Hydralazine 25 mg tablets	826,713.00 บาท	500 เม็ด	750.07	537.50	459.29	395.00	115,713
6. Phenytoin Sodium 100 mg Extended Release Capsules	725,032.00 บาท	100 แคปซูล	-	347.75	329.56	329.56	0
7. Salmeterol xinafoate 50 mcg and Fluticasone propionate 250 mcg accuhaler (60 doses)	702,604.80 บาท	1 กล่อง	467.59	492.20	462.24	462.24	0
8. Imipenem 500 mg and Cilastatin sodium 500 mg sterile powder for Injection	678,456.00 บาท	1 vial	282.69[a]	-	417.41	160.50	293,256

*ราคากลาง อ้างอิงจาก ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่องกาหนดราคากลางยา ลงราชกิจจานุเบกษา เล่ม 135 ตอนพิเศษ 62 ง วันที่ 16 มีนาคม 2561[10]

**ราคาอ้างอิง อ้างอิงจาก ราคาอ้างอิง (ยา) ของศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข[11]

[a] ราคากลาง อ้างอิงจาก ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่องกาหนดราคากลางยา ลงราชกิจจานุเบกษา เล่ม 135 ตอนพิเศษ 263 ง วันที่ 19 ตุลาคม 2561[12]

เวลาประมาณการในการดำเนินการทุกขั้นตอนจำเป็นต้องรอการพิจารณาเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าหน่วยงานของรัฐ ได้แก่ ขั้นตอนจัดทำราคากลางในกระบวนการเสนอหัวหน้าหน่วยงานให้ความเห็นชอบราคากลาง ซึ่งในขั้นตอนนี้เป็นการจัดทำเอกสารนอกระบบ e-GP จึงสามารถทำควบคู่ไปกับการทำเอกสารในระบบ e-GP ได้ สำหรับขั้นตอนการบันทึกข้อมูลในระบบ e-GP พร้อมตรวจสอบความถูกต้อง การรายงานขอซื้อขอจ้าง สร้างประกาศ สร้างเอกสารประกวดราคา จำเป็นต้องใช้เอกสารที่พิมพ์ออกจากระบบ e-GP จึงควรมีการวางแผนระยะเวลาในการเสนอหัวหน้าหน่วยงานของรัฐพิจารณาเห็นชอบและอนุมัติ ขั้นตอนการดำเนินการเผยแพร่ประกาศเชิญชวนและเอกสารประกวดราคาในการปิดประกาศ ณ ที่ทำการของหน่วยงาน ประกาศผ่านเว็บไซต์หน่วยงาน และเว็บไซต์ระบบ e-GP ในขั้นตอนนี้จำเป็นต้องประกาศและเผยแพร่ในวันที่หัวหน้าหน่วยงานของรัฐพิจารณาเห็นชอบอนุมัติและลงนาม จึงควรมีการวางแผนระยะเวลาในการเสนอหัวหน้าหน่วยงานของรัฐพิจารณาเห็นชอบและอนุมัติเช่นเดียวกับขั้นตอนการเสนอผู้มีอำนาจสั่งซื้อสั่งจ้าง การจัดทำประกาศผล และแจ้งผู้ชนะการเสนอราคาเพื่อทำสัญญาหรือข้อตกลง

นอกจากนี้ การดำเนินการจัดซื้อยาด้วยวิธี e-bidding ในยา insulin aspart 30%/protamine aspart 70% 300 iu in 3 ml ชนิด penfill มีการยกเลิกประกาศ e-bidding เนื่องจากการแสดงรหัสบัญชีข้อมูลยาและรหัสยามาตรฐานไทย (Thai Medicines Terminology: TMT) ของตัวเลขชี้เอกลักษณ์ของรายการยา (Generic Product Use : GPU) ในระบบ e-GP ของยาไม่ถูกต้อง จำเป็นต้องจัดทำประกาศใหม่ ซึ่งมีผลทำให้ขั้นตอนการบันทึกข้อมูลในระบบ e-GP การรายงานขอซื้อขอจ้าง สร้างประกาศ สร้างเอกสารประกวดราคาใช้เวลาเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับงานวิจัยของ กิตติศักดิ์ ไท้ทอง และคณะ[13] และ มาเรียม วรพันธุ์[14] ที่พบปัญหาและอุปสรรคในการจัดซื้อจัดจ้างตาม พ.ร.บ.การจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุภาครัฐ พ.ศ. 2560 และการประมูลด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์ จากความไม่พร้อมของบุคลากร ระบบสารสนเทศ ระบบ e-GP ที่ยังไม่เสถียร ควรจัดการฝึกอบรมแก่เจ้าหน้าที่ให้มีความรู้และความเข้าใจถึงขั้นตอนและระบบการประมูลด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์ ลดขั้นตอนการดำเนินงานให้การจัดซื้อจัดจ้างด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์ให้น้อยลงเพื่อง่ายต่อการปฏิบัติและลดระยะเวลาในการดำเนินงานในขั้นตอนการสร้างประกาศและเอกสารประกวดราคาให้สามารถบันทึกข้อมูลในระบบ e-GP ได้ล่วงหน้า เพื่อเสนอหัวหน้าหน่วยงานของรัฐพิจารณาเห็นชอบและอนุมัติก่อนประกาศเผยแพร่ และจัดบุคลากรที่ตรงตามตำแหน่งมาปฏิบัติงานได้แก่ เจ้าหน้าที่พัสดุ เพื่อดำเนินการจัดซื้อตาม พ.ร.บ.การจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุภาครัฐ พ.ศ. 2560

ในขั้นตอนการรับตัวอย่าง ระยะเวลาประมาณการ 3 วันทำการ พบว่าในทางปฏิบัติในระบบ e-GP ให้บันทึกระยะเวลาการส่งตัวอย่างหลังการเสนอราคาไม่เกิน 5 วันทำการ ซึ่งมีผลทำให้คณะกรรมการพิจารณาผลการประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ยังไม่สามารถพิจารณาผลได้ทันทีหลังการดาวน์โหลดเอกสารของผู้เสนอราคา และในขั้นตอนการอุทธรณ์ พบในยา 3 รายการ ซึ่งมีจำนวนบริษัทที่ยื่นเอกสารมากกว่า 1 ราย ใช้ระยะเวลา 7 วันทำการก่อนการทำสัญญาหรือข้อตกลง

ขั้นตอนการทำสัญญา ใช้เวลา 5 - 9 วันทำการ (ระยะเวลาประมาณการ 5 วันทำการ) ซึ่งต้องเสนอหัวหน้าหน่วยงานของรัฐพิจารณาอนุมัติเช่นกัน

สำหรับราคายาที่จัดซื้อจริงด้วยวิธี e-bidding พบว่า ยา salmeterol xinafoate 25 mcg and fluticasone propionate 250 mcg inhalation aerosol (120 doses), salmeterol xinafoate 50 mcg and fluticasone propionate 250 mcg accuhaler (60 doses), etonorgestrel 68 mg implant, insulin

aspart 30%/protamine aspart 70% 300 iu in 3 ml ชนิด penfill และ phenytoin sodium 100 mg extended release capsules มีราคาเท่ากับที่เคยซื้อหลังสุดในปีงบประมาณ 2561 ซึ่งมีราคาต่ำกว่าราคากลางและราคาอ้างอิง ผู้วิจัยจึงนำราคาที่เคยซื้อหลังสุดในปีงบประมาณ 2561 มากำหนดวงเงินงบประมาณในการจัดซื้อยาปีงบประมาณ 2562 ซึ่งจะเห็นได้ว่า ยาที่มีผู้ขายรายเดียวไม่สามารถประหยัดงบประมาณในการจัดซื้อได้ เนื่องจากกลไกการตลาดที่ถูกควบคุมกำกับโดยกลไกราคากลางของประเทศ และไม่เกิดการแข่งขันเนื่องด้วยมีจำนวนผู้เสนอเพียง 1 รายเท่านั้น

ในทางกลับกัน ยาที่สามารถประหยัดงบประมาณจัดซื้อยาปี 2562 ด้วยวิธี e-bidding มี 3 รายการ เป็นรายการยาที่มีบริษัทยื่นเสนอราคามากกว่า 2 ราย ทำให้มีการแข่งขันราคา ได้แก่ 0.9% sodium chloride 100 ml injection สามารถประหยัดได้ 2,720 บาท ยา hydralazine 25 mg tablets สามารถประหยัดได้ 115,713 บาท และ ยา imipenem 500 mg and cilastatin sodium 500 mg sterile powder for injection สามารถประหยัดได้ 293,256 บาท

จากยา 8 รายการ พบว่า มียา 2 รายการที่ใช้เวลาใกล้เคียงกับระยะเวลาประมาณการโดยใช้เวลา 42 วันทำการ และมียา 3 รายการที่สามารถประหยัดเงินได้ คิดเป็นการประสบความสำเร็จร้อยละ 37.5 เนื่องจากทั้ง 3 รายการมีผู้ค้าและเสนอราคามากกว่า 2 บริษัท จึงส่งผลต่อการแข่งขันราคา และสามารถประหยัดเงินได้มูลค่ารวม 411,689 บาท

สรุปผลการวิจัย

การจัดซื้อยาด้วยวิธี e-bidding ปีงบประมาณ 2562 ในงานบริหารเวชภัณฑ์ กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลพิมาย จังหวัดนครราชสีมา ผลการดำเนินงานพบขั้นตอนที่ไม่เป็นไปตามระยะเวลาประมาณการในการดำเนินการ 8 ขั้นตอน ซึ่งทุกขั้นตอนจำเป็นต้องเสนอหัวหน้าหน่วยงานของรัฐ เพื่อพิจารณาเห็นชอบอนุมัติ และดำเนินการในวันที่มีการลงนาม รวมระยะเวลาดำเนินการ 42 – 60 วันทำการ สามารถประหยัดค่าใช้จ่ายได้ 411,689 บาทใน 3 รายการยาที่มีการแข่งขันราคายา อย่างไรก็ตาม แม้วิธีการจัดซื้อยาด้วยวิธี e-bidding จะเป็นการเปิดให้มีการแข่งขันอย่างเป็นธรรม แต่ยังพบว่า หากมีผู้เสนอราคาเพียงรายเดียว จะไม่สามารถประหยัดงบประมาณในการจัดซื้อได้ เนื่องจากไม่เกิดการแข่งขันราคา ควรมีเวทีการสะท้อนปัญหาเกี่ยวกับการใช้งานระบบ e-GP การจัดซื้อยาด้วยวิธี e-bidding เพื่อปรับแนวทาง ขั้นตอนให้สามารถปฏิบัติงานได้จริง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณคณะกรรมการกำหนดคุณลักษณะยาและราคากลางยา คณะกรรมการพิจารณาผลการประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการดำเนินการจัดซื้อยาด้วยวิธี e-bidding รวมถึงพี่เภสัชกร เจ้าหน้าที่พัสดุโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาที่ได้ให้เรียนรู้กระบวนการทำงานเพื่อนำมาพัฒนางานในครั้งนี้ให้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. กรมบัญชีกลาง กระทรวงการคลัง. หนังสือเลขที่ กค 0405.4/ว322 ลงวันที่ 24 สิงหาคม 2560 เรื่อง แนวทางปฏิบัติในการดำเนินการจัดซื้อจัดจ้างผ่านระบบการจัดซื้อจัดจ้างภาครัฐด้วยวิธีอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Government Procurement : e-GP); 2560.
2. ระเบียบกระทรวงการคลัง ว่าด้วยการจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุภาครัฐ พ.ศ. 2560. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 134 ตอนพิเศษ 210 ง วันที่ 23 สิงหาคม 2560 [อินเตอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 1 กันยายน 2560]. สืบค้นจาก: www.finance.rmuti.ac.th.
3. ศาลากลางจังหวัดนครราชสีมา. หนังสือเลขที่ นม 0017.3/

ว7161 ลงวันที่ 3 ตุลาคม 2560 เรื่อง การมอบอำนาจของผู้ว่าราชการจังหวัดนครราชสีมาในการดำเนินการจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุ; 2560.

4. พระราชบัญญัติการจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุภาครัฐ พ.ศ. 2560. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 134 ตอนที่ 24 ก วันที่ 24 กุมภาพันธ์ 2560 [อินเตอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 1 กันยายน 2560]. สืบค้นจาก: www.ratchakitcha.soc.go.th.
5. วิทยา กุลสมบูรณ์ และ วรรณา ศรีวิริยานุภาพ. การศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนาระบบฐานข้อมูลราคาอ้างอิงของยา [อินเตอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 22 พฤษภาคม 2563]. สืบค้นจาก: www.cuir.chula.ac.th>dspace>bitstream> wittaya.
6. กฎกระทรวงกำหนดพัสดุที่รัฐต้องการส่งเสริมหรือสนับสนุนและกำหนดวิธีการจัดซื้อจัดจ้างพัสดุ. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 134 ตอนที่ 86 ก วันที่ 23 สิงหาคม 2560 [อินเตอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 1 กันยายน 2560]. สืบค้นจาก: www.gprocurement.go.th.
7. กรมบัญชีกลาง. ขั้นตอนการจัดซื้อยาด้วยวิธีประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ (e-bidding) [อินเตอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 1 กันยายน 2560]. สืบค้นจาก: www.gprocurement.go.th.
8. สมาคมนักบริหารพัสดุแห่งประเทศไทย. การสัมมนาทางวิชาการเรื่อง การปฏิบัติตามระเบียบกระทรวงการคลังว่าด้วยหลักเกณฑ์การจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุภาครัฐ พ.ศ. 2560. อุดรธานี: สมาคมนักบริหารพัสดุแห่งประเทศไทย.; กันยายน 2560.
9. กองพัสดุ กรมชลประทาน. ขั้นตอนและระยะเวลาดำเนินการประกวดราคาอิเล็กทรอนิกส์ (e-bidding) [อินเตอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 1 กันยายน 2560]. สืบค้นจาก: http://ome.rid.go.th/main/images/pdf/1-9.pdf.
10. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่องกำหนดราคากลางยา. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 135 ตอนพิเศษ 62 ง วันที่ 16 มีนาคม 2561 [อินเตอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 17 พฤษภาคม 2561]. สืบค้นจาก: http://dmsic.moph.go.th.
11. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข. ราคาอ้างอิง (ยา) [อินเตอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 17 พฤษภาคม 2561]. สืบค้นจาก: http://dmsic.moph.go.th.
12. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่องกำหนดราคากลางยา. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 135 ตอนพิเศษ 263 ง วันที่ 19 ตุลาคม 2561 [อินเตอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 20 ตุลาคม 2561]. สืบค้นจาก: http://dmsic.moph.go.th.
13. กิตติศักดิ์ ไท้ทอง, นุศราพร เกษสมบูรณ์, สรีรโรจน์ สุกมลสันต์. โอกาสและความท้าทายในการจัดซื้อยาตามพระราชบัญญัติการจัดซื้อจัดจ้างและการบริหารพัสดุภาครัฐ พ.ศ.2560 : กรณีศึกษาจังหวัดสกลนคร. วารสารเภสัชกรรมไทย 2562;11: 257 – 67.
14. มาเรียม วรพันธุ์. รูปแบบการจัดซื้อจัดจ้างโดยการประมูลด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์ของเทศบาลตำบลลำไทร อำเภอลำลูกกา จังหวัดปทุมธานี (รายงานการศึกษาอิสระ ปริญญารัฐประศาสนศาสตรมหาบัณฑิต). ขอนแก่น: วิทยาลัยการปกครองท้องถิ่น มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2553.

พิษวิทยาของยา acyclovir

สุจิตรา วีณิน, ภ.บ.*

บทคัดย่อ

พิษของยา acyclovir มีอาการแสดงได้ตั้งแต่อาการที่ไม่รุนแรง (เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ เป็นต้น) และอาการที่รุนแรง (เช่น พิษต่อระบบประสาท พิษต่อระบบไต เป็นต้น) โดยกลไกการเกิดพิษต่อระบบประสาทนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด ส่วนพิษต่อระบบไตนั้นเกิดจากการตกตะกอนของผลึก acyclovir ในปัสสาวะ ทำให้เกิดการบาดเจ็บของไตตามมา ซึ่งสาเหตุของการเกิดพิษนั้นส่วนใหญ่มาจากขนาดของยาหรือการบริหารยาไม่เหมาะสม เช่น การรับประทานยาเกินขนาด การได้รับยาที่ไม่ได้ปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต การบริหารยาทางหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็ว (intervenous bolus) การได้รับยา acyclovir ร่วมกับยาอื่นๆ ที่อาจเสริมฤทธิ์เพิ่มอาการข้างเคียงจากยา เป็นต้น การวินิจฉัยพิษวิทยาของยา acyclovir ต้องอาศัยประวัติยาที่ได้รับและระยะเวลาที่เกิดอาการ รวมทั้งต้องพิจารณาผลตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมด้วย เพื่อวินิจฉัยแยกกับโรคอื่นๆ ที่อาจมีอาการใกล้เคียงกัน วิธีการดูแลรักษาพิษวิทยาจาก acyclovir ที่สำคัญคือการหยุดยาที่เป็นสาเหตุ ในรายที่มีอาการรุนแรง เช่น ไตวายและเกิดพิษต่อระบบประสาท อาจพิจารณาเรื่องการทำ hemodialysis เป็นกรณีไป เพื่อเพิ่มการขจัดยาออกจากร่างกาย วิธีที่จะสามารถป้องกันการเกิดพิษจาก acyclovir ได้ คือ ควรมีการบริหารยาที่เหมาะสม มีการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาอย่างใกล้ชิด แม้ว่าจะมีการปรับขนาดยาแล้วก็ตาม เนื่องจากยังพบรายงานการเกิดพิษจากยา acyclovir ได้ แม้ผู้ป่วยจะได้รับขนาดยาที่เหมาะสม

คำสำคัญ: acyclovir, nephrotoxicity, neurotoxicity, toxicology

บทนำ

ยา acyclovir เป็นยาต้านไวรัสที่ใช้กันอย่างแพร่หลายทั้งในโรงพยาบาลและร้านขายยา โดยมีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคเริม (herpes simplex) โรคงูสวัด (herpes zoster; shingles) โรคอีสุกอีใส (varicella; chickenpox) กลไกการออกฤทธิ์ คือ acyclovir เป็น nucleoside analog ถูกเปลี่ยนเป็น acyclovir triphosphate ที่ไปยับยั้งการสังเคราะห์ DNA และการเพิ่มจำนวนของไวรัส มีทั้งรูปแบบยารับประทาน ยาทาภายนอก และยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย ผื่นแพ้สัมผัส (กรณียาทา) เป็นต้น ส่วนอาการข้างเคียงที่พบได้น้อย แต่มีความรุนแรง เช่น ไตวาย (renal failure) และพิษต่อระบบประสาท (neurotoxicity)[1, 2]

รูปแบบของยา acyclovir[3]

ยาเม็ด ขนาด 200 มิลลิกรัม 400 มิลลิกรัม และ 800 มิลลิกรัม

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ยาน้ำแขวนตะกอน (suspension) ความแรง 200 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร

ยาครีม (cream) ความแรง 5%w/w

ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous injection) ขนาด 250 มิลลิกรัม และ 500 มิลลิกรัม

ยาขี้ผึ้งป้ายตา (ophthalmic ointment) ความแรง 3%w/w

เภสัชจลนศาสตร์

ยา acyclovir ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้น้อย การดูดซึมของยาจะลดลง หากขนาดยาที่ใช้ในแต่ละครั้งสูงขึ้น โดยยาจับกับพลาสมาโปรตีน (plasma protein) ได้น้อย ทำให้สามารถกระจายไปตามเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น สมอง ไต ปอด ตับ ม้าม กล้ามเนื้อ มดลูก ช่องคลอด และน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid; CSF) (ระดับความเข้มข้น acyclovir ใน CSF ประมาณร้อยละ 50 ของความเข้มข้นในพลาสมา) ซึ่งแสดงเภสัชจลนศาสตร์ของยา acyclovir ไว้ดังตารางที่ 1

ขนาดและวิธีบริหารยา[1, 2]

โรคเริม (herpes simplex)

กรณีผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติ

รับประทาน ครั้งละ 400 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง หรือ 200 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง เป็นเวลา 7 - 10 วัน

กรณีกลับมาเป็นซ้ำ รับประทาน ครั้งละ 400 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน หรือ 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน หรือ 800 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 2 วัน

กรณีผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง

รับประทานครั้งละ 400 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 5 - 10 วัน

กรณีเป็นรุนแรง ให้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งละ 5 - 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 2 - 7 วัน

กรณีติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system infection)

ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งละ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 14 – 21 วัน สำหรับ encephalitis และเป็นเวลา 10 – 14 วัน สำหรับ meningitis

โรคงูสวัด (herpes zoster; shingles)

กรณีผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติ

รับประทาน ครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง เป็นเวลา 7 - 10 วัน

กรณีผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง

รับประทานครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง เป็นเวลา 7 - 10 วัน

กรณีเป็นรุนแรง และเกี่ยวข้องกับอวัยวะภายใน ให้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งละ 10 - 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง

กรณีติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system infection)

ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งละ 10 - 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 10 – 14 วัน สำหรับ encephalitis

โรคอีสุกอีใส (varicella; chickenpox)

กรณีผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติ

รับประทานครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง เป็นเวลา 5 - 7 วัน

กรณีผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง

รับประทานครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง เป็นเวลา 5 - 7 วัน

กรณีเป็นรุนแรง ให้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งละ 10 - 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 7 - 10 วัน

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลในการป้องกัน cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV) และ

ตารางที่ 1 เภสัชจลนศาสตร์ของยา acyclovir[1, 2]

เภสัชจลนศาสตร์	
การดูดซึม	**ยารับประทาน:** ระดับยาในเลือดสูงสุด (Tmax) ภายใน 1.7 ชั่วโมง ค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประมาณร้อยละ 10 - 20 (อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของตัวยา) **ยาทาภายนอก:** ดูดซึมได้น้อย
การกระจายยา	- จับกับพลาสมาโปรตีน (protein binding) ร้อยละ 9 - 33 - ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) • ผู้ใหญ่ 48 ลิตร/1.73 ตารางเมตร (37 - 57 ลิตร/1.73 ตารางเมตร) • เด็กและวัยรุ่น 45 ลิตร/1.73 ตารางเมตร • เด็กแรกเกิด 28 ลิตร/1.73 ตารางเมตร (24 - 30 ลิตร/1.73 ตารางเมตร)
การเปลี่ยนสภาพยา	- เปลี่ยนจาก acyclovir เป็น acyclovir monophosphate โดย viral enzymes และถูกเปลี่ยนต่อไปเป็น acyclovir diphosphate และ acyclovir triphosphate (active form) ตามลำดับโดย cellular enzymes - มี inactive metabolite ได้แก่ 9-carboxymethoxymethylguanine (CMMG) และ 8-hydroxy-acyclovir
การขจัดยา	- ขับออกทางไตเป็นหลัก ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ร้อยละ 60 - 90 และขับออกทางอุจจาระ ร้อยละ 2 - พบ CMMG ขับออกทางปัสสาวะ ร้อยละ 14.1 - การใช้เครื่องมือเพื่อเร่งขจัดยา (extracorporeal elimination) • การทำ hemodialysis: สามารถขจัดยาออกได้ ระดับยาในพลาสมาลดลงร้อยละ 60 หลังจากทำ hemodialysis นาน 6 ชั่วโมง • การทำ peritoneal dialysis: สามารถขจัดยาออกได้น้อยกว่าร้อยละ 10 - ค่าครึ่งชีวิต (elimination half-life) • ผู้ใหญ่: 2.5 - 3.3 ชั่วโมง • เด็กแรกเกิด 0 - 3 เดือน: 4 ชั่วโมง • เด็ก: 2.36 - 3.8 ชั่วโมง • หญิงตั้งครรภ์ 36 - 38 สัปดาห์: 2.2 - 3.2 ชั่วโมง • ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง CrCl 50 - 80 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร: 3 ชั่วโมง CrCl 15 - 50 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร: 3.5 ชั่วโมง • Anuria: 19.5 ชั่วโมง

varicella zoster virus (VZV) ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง ซึ่งเป็นแบบนอกข้อบ่งใช้ (off-label use) ดังนี้

- ป้องกันเชื้อ cytomegalovirus (CMV) ใน low-risk allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT) recipients

ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งละ 500 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทุก 8 ชั่วโมง

รับประทานครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง

- ป้องกันเชื้อ herpes simplex virus ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง

▪ Seropositive hematopoietic cell transplant (HCT) recipients

ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งละ 250 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ทุก 12 ชั่วโมง

รับประทานครั้งละ 400 - 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

▪ **Solid organ transplant recipients (ผู้ป่วย HSV-seropositive)**

รับประทานครั้งละ 400 - 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

- ป้องกันเชื้อ varicella zoster virus ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง

▪ **Seropositive hematopoietic cell transplant (HCT) recipients**

รับประทานครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

▪ **Solid organ transplant recipients (ผู้ป่วย VZV-seropositive)**

รับประทานครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 3 – 5 ครั้ง

ข้อมูลการปรับขนาดยาตามภาวะการทำงานของไตบกพร่องในระยะต่างๆ

เนื่องจาก acyclovir ขับออกทางไตเป็นหลัก จึงต้องมีการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานไต ดังแสดงในตารางที่ 2

กลไกการเกิดพิษ

• **พิษต่อระบบประสาท**[4, 5] ยังไม่ทราบกลไกการเกิดแน่ชัด แต่พบ CMMG ซึ่งเป็น metabolite ของ acyclovir ใน serum และ CSF ของผู้ป่วย โดยระดับ CMMG ใน serum ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับอาการทางระบบประสาท โดยมีรายงานว่า ผู้ป่วยที่มีอาการซึม เห็นภาพหลอน การเคลื่อนไหวผิดปกติ พูดไม่เป็นคำ มีระดับ CMMG ใน serum อยู่ที่ 5 มิลลิกรัม/ลิตร ในขณะที่มีระดับยา acyclovir ใน serum อยู่ที่ 1.6 มิลลิกรัม/ลิตร (therapeutic range: 0.12–10.8 มิลลิกรัม/ลิตร) และอาการกลับมาเป็นปกติ เมื่อไม่พบระดับ CMMG ใน serum

• **พิษต่อไต**[2, 6] กลไกหลักในการเกิด คือ crystal

ตารางที่ 2 การปรับขนาดยา acyclovir ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง[1, 2]

รูปแบบยา	ค่าการทำงานของไต	ขนาดยา
ยารับประทาน		
- 800 มิลลิกรัม 5 ครั้งต่อวัน	- CrCl >25 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร	- ไม่ต้องปรับขนาดยา
	- CrCl 10 - 25 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร	- 800 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง
	- CrCl <10 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร	- 800 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง
- 200 มิลลิกรัม 5 ครั้งต่อวัน หรือ 400 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง	- CrCl > 10 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร	- ไม่ต้องปรับขนาดยา
	- CrCl <10 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร	- 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง
ยาฉีด	- CrCl >50 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร	- ขนาดยาปกติ ทุก 8 ชั่วโมง
	- CrCl 25 - 50 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร	- ขนาดยาปกติ ทุก 12 ชั่วโมง
	- CrCl 10 - <25 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร	- ขนาดยาปกติ ทุก 24 ชั่วโมง
	- CrCl <10 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร	- ครึ่งหนึ่งของขนาดยาปกติ ทุก 24 ชั่วโมง

หมายเหตุ: ผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis กรณีเป็นยารับประทาน หากขนาดยาปกติเป็น 200 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง หรือ 400 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ให้ปรับเป็น ครั้งละ 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง โดยให้ยาหลังการทำ hemodialysis ในวันที่ล้างไต หากขนาดยาปกติเป็น 800 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง ให้ปรับเป็น ครั้งละ 800 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง โดยให้ยาหลังการทำ hemodialysis ในวันที่ล้างไต กรณีเป็นยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ อาจพิจารณาให้ครั้งละ 2.5 - 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง (ขนาดยาได้มาจากสมมติฐานการทำ hemodialysis 3 ครั้งต่อสัปดาห์) ส่วนกรณี peritoneal dialysis ปรับขนาดยาเหมือน CrCl <10 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร โดยไม่ต้องเพิ่มขนาดยา

nephropathy เนื่องจากยา acyclovir ขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก ผ่านกระบวนการกรองที่ glomerulus และขับออกผ่านทาง tubular โดย acyclovir มีสูตรทางเคมี คือ $C_8H_{11}N_5O_3$ เป็นผงผลึกสีขาว มีค่าการละลายสูงสุดในน้ำที่อุณหภูมิ 35°C อยู่ที่ 2.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ในผู้ป่วยที่มี urinary flow rate น้อย ที่บริเวณ distal tubular lumen อาจมีความเข้มข้นของยา acyclovir สูงขึ้น ทำให้ยามีการตกตะกอน ทำให้เกิดการบาดเจ็บของไต หากรุนแรงมากอาจเกิดการบวม เลือดออก ทำให้การไหลเวียนของเลือดที่ไตลดลงได้ นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่นๆ ของ acyclovir ที่อาจทำให้เกิดพิษต่อไต เช่น acute tubular necrosis

อาการและอาการแสดงความเป็นพิษ

อุบัติการณ์การได้รับ acyclovir เกินขนาดเกิดขึ้นน้อยมาก แต่ส่วนใหญ่จะพบรายงานการเกิดพิษจากการให้ยาที่อยู่ในช่วงขนาดการรักษา พบการเกิดพิษที่รุนแรงได้น้อย และไม่มีรายงานการเสียชีวิตจากการได้รับยาเกินขนาด อาการแสดงพบได้ตั้งแต่อาการรุนแรงน้อย ถึงปานกลาง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ อาการรุนแรงมาก เช่น ซึม สับสน เดินเซ ตากระตุก พูดลำบาก ประสาทหลอน กล้ามเนื้อกระตุก กระวนกระวาย และในรายที่รุนแรงมากอาจมีชัก โคม่า ไตวายเฉียบพลัน[7] อาการและอาการแสดงตามระบบต่างๆ ของร่างกายที่อาจเกิดได้ มีดังนี้

• **ระบบประสาท**[4, 7 – 12]

ส่วนใหญ่เกิดหลังจากเริ่มได้รับยารูปแบบรับประทานหรือรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 24 - 72 ชั่วโมง การวินิจฉัยต้องประเมินหาสาเหตุอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น metabolic encephalopathy, การติดเชื้อ (เช่น herpes encephalitis) อุบัติเหตุ การบาดเจ็บ หรือโรคทางหลอดเลือดสมองที่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของสติสัมปชัญญะ (altered mental status) เป็นต้น ประวัติการได้รับยาและระยะเวลาที่เกิดอาการจึงมีความสำคัญในการวินิจฉัย ขนาดยารับประทานที่มีรายงานพิษทางระบบประสาท อยู่ระหว่าง 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ถึง 800 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง (ค่าเฉลี่ย 1,858 มิลลิกรัม/วัน) ส่วนยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาดยาอยู่ระหว่าง 4 – 50.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ค่าเฉลี่ย 20.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ระดับของ acyclovir ใน serum ที่มีความสัมพันธ์กับพิษทางระบบประสาทอยู่ที่ 1.12 - 295 ไมโครโมล/ลิตร (ค่าเฉลี่ย 80.8 ไมโครโมล/ลิตร) ผู้ป่วยอาจมีอาการทางระบบประสาทได้แม้ว่าระดับยา acyclovir จะปกติก็ตาม และมีการศึกษาในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อระบบประสาทจาก acyclovir จำนวน 27 ราย มีระดับ acyclovir ใน plasma น้อยกว่า 100 ไมโครโมล/ลิตร อยู่ 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 74

อาการทางระบบประสาทจาก acyclovir มีดังต่อไปนี้

โคม่า ซึมมาก (stupor) พบได้ทั้ง acyclovir รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และรูปแบบรับประทาน ขนาดยาที่มีรายงาน ได้แก่ 600 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง และ 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไต

มีการเปลี่ยนแปลงทางสภาวะจิตใจ (altered mental status) เช่น ซึม สับสน ไม่มีแรง โดยมีรายงานเรื่องซึมสับสน ร้อยละ 30 ของผู้ที่มีอาการทางระบบประสาทจาก acyclovir ขนาดยาที่มีรายงาน ได้แก่ รับประทาน 200 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย (end-stage renal disease, ESRD)

ประสาทหลอน (hallucinations) มีรายงานร้อยละ 20 ของผู้ที่มีอาการทางระบบประสาทจาก acyclovir

กล้ามเนื้อกระตุก (myoclonus ได้แก่ muscle fasciculation และ myoclonus jerk) และ สั่น (tremor) ร้อยละ 30 ของผู้ที่มีอาการทางระบบประสาทจาก acyclovir ขนาดยาที่มีรายงาน ได้แก่ ฉีดเข้าหลอดเลือด

ดำทั้งหมด 6 กรัม ใน 2 วัน และวัดระดับ acyclovir ใน serum สูงสุดได้ 51.8 มิลลิกรัม/ลิตร

กระวนกระวาย มีรายงานร้อยละ 26.7 ของผู้ที่มีอาการทางระบบประสาทจาก acyclovir โดยมีรายงานเมื่อให้ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 750 – 3,000 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

ชัก กรณีที่ผู้ป่วยได้ยาเกินขนาด พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 จากยารูปแบบฉีด โดยรูปแบบการชักที่มีรายงาน ได้แก่ status epilepticus เมื่อได้ acyclovir ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ในผู้ป่วย ESRD ที่ได้รับการทำ hemodialysis ซึ่งขนาดยาที่เหมาะสมควรจะเป็น 2.5 - 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 1 ครั้ง และให้หลังทำ hemodialysis ในวันที่ล้างไต

การวินิจฉัยแยกระหว่างพิษจาก acyclovir กับ herpes encephalitis ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนของการติดเชื้อ herpes zoster หรือ herpes simplex นั้นอาจทำได้ยาก เนื่องจากมีอาการทางคลินิกที่คล้ายคลึงกัน ดังนั้นการวินิจฉัยจึงอาจต้องอาศัยการตรวจอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น การตรวจวิเคราะห์ cerebrospinal fluid (CSF) ซึ่งอาจพบความผิดปกติในผู้ป่วย encephalitis จากการติดเชื้อ แต่ไม่พบความผิดปกติในผู้ป่วยที่เกิด encephalitis จาก acyclovir การทำ polymerase chain reaction (PCR) ซึ่งให้ผลที่มีความไวและความจำเพาะสูง เพื่อหา herpes simplex virus และ varicella zoster virus ใน CSF ตลอดจนการทำ magnetic resonance imaging (MRI) หรือ computerized tomography scan (CT) เพื่อหาความผิดปกติอื่นๆ ของสมอง เป็นต้น

• **ระบบทางเดินปัสสาวะ**[6-7, 14]

การให้ IV bolus ด้วย acyclovir ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร อาจทำให้เกิดการตกตะกอนของผลึก acyclovir ใน tubular lumen เป็นสาเหตุของการอุดตัน ส่วนใหญ่เกิดภายใน 24 - 48 ชั่วโมง หลังเริ่มการรักษาด้วยยา acyclovir โดย serum creatinine จะเริ่มขึ้นภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้ยา อาจไม่มีอาการแสดง หรือมีอาการแสดง เช่น ปัสสาวะออกน้อย ปัสสาวะเป็นเลือด ปวดหลัง (flank pain) และทำให้ไตวายเฉียบพลัน

การรักษา[5, 7, 11-12, 14]

• **พิจารณาหยุดยาที่เป็นสาเหตุ**

หากสงสัยว่าเกิดพิษทางระบบประสาทจากยาและไม่มีภาวะแทรกซ้อนอื่น ที่จำเป็นต้องใช้ยานี้ ควรหยุดการให้ acyclovir ส่วนใหญ่อาการทางระบบประสาทจะดีขึ้นหลังจากหยุดยาประมาณ 48 – 72 ชั่วโมง นอกจากนี้ควรพิจารณาหายาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยรับประทานร่วมด้วย (co-ingestion) ที่อาจเสริมให้เกิดพิษจาก acyclovir

• **การลดปริมาณยาที่อาจดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (decontamination)**

กรณีรับประทานยาเกินขนาด อาจพิจารณาให้ activated charcoal ขนาดยา 50 กรัม หรือ 1 กรัม/กิโลกรัม 1 ครั้ง แก่ผู้ป่วยที่มาถึงโรงพยาบาลได้เร็วภายใน 4 ชั่วโมง เพื่อลดปริมาณการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือด หากผู้ป่วยตื่น รู้ตัวดี สามารถให้รับประทานเองได้ แต่ถ้าซึมมาก อาจต้องมีการใส่ท่อช่วยหายใจ (intubation) เพื่อป้องกันการสำลัก ก่อนให้ activated charcoal ผ่านทาง nasogastric (NG) tube ส่วนการล้างสารพิษด้วยการใส่สายสวนกระเพาะอาหาร (gastric lavage) หากมาถึงโรงพยาบาลได้เร็วภายใน 1 ชั่วโมง แพทย์อาจพิจารณาการทำเป็นกรณีไป

• **การดูแลระบบทางเดินหายใจ (airway management)**

ผู้ป่วยที่มีอาการของ CNS depression หรือชัก มีความเสี่ยงที่จะเกิดการสำลักได้ จึงควรได้รับการใส่ท่อ (endotracheal tube) เพื่อเป็นการปกป้องทางเดิน

หายใจ (airway protection)

• **ยาต้านพิษ (antidote)**

ไม่มียาต้านพิษเฉพาะเจาะจง

• **การเร่งการขจัดยา (enhanced elimination)**

การทำ hemodialysis มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันจาก acyclovir และเนื่องจาก acyclovir มีมวลโมเลกุลขนาดเล็ก ละลายน้ำได้ดี และมี protein binding ต่ำ จึงทำให้สามารถขจัดออกผ่านการทำ hemodialysis ได้มากกว่า peritoneal dialysis นอกจากนี้การเพิ่มระยะเวลา และการเพิ่มจำนวนครั้งของการทำ hemodialysis อาจช่วยลดระดับยา acyclovir ใน serum โดยพบว่าระยะเวลาการเกิดพิษทางระบบประสาทในผู้ที่ได้รับการทำ hemodialysis จะน้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้รับการทำ hemodialysis อย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.006) และมีรายงานผู้ป่วยที่ได้ acyclovir ขนาดสูงทางหลอดเลือดดำมีอาการ พูดไม่ชัด เดินเซ และตากระตุกดีขึ้นหลังจากทำ hemodialysis โดยมีระดับ acyclovir ใน serum ก่อนล้างไตอยู่ที่ 9.6 มิลลิกรัม/ลิตร และหลังล้างไตลดลงอยู่ที่ 5.6 มิลลิกรัม/ลิตร ในการตัดสินใจทำ hemodialysis ควรพิจารณาเป็นกรณีไป หากผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบประคับประคองที่ดีแล้วอาจไม่จำเป็นต้องทำ

• **การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care)**

กรณีอาการรุนแรงน้อย - ปานกลาง

รักษาตามอาการ หากได้รับ acyclovir ในอัตราเร็วที่ไม่เหมาะสม หรือได้ acyclovir สูงกว่าขนาดยาปกติ อาจต้องติดตามค่าการทำงานของไต และให้สารน้ำที่เพียงพอแก่ผู้ป่วย ซึ่งส่วนใหญ่การทำงานของไตสามารถกลับมาเป็นปกติได้

กรณีอาการรุนแรงมาก

หากมีอาการชัก แนะนำรักษาด้วยยาในกลุ่ม benzodiazepines เป็นทางเลือกแรก เช่น diazepam ขนาด 5 – 10 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ถ้ายังชักอยู่อาจให้ซ้ำทุก 5 - 20 นาที และหาก benzodiazepines ไม่ได้ผล อาจพิจารณาใช้กลุ่ม barbiturates เป็นทางเลือกต่อมา เช่น phenobarbital ขนาด 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ถ้า 10 นาทีต่อมาไม่ดีขึ้น อาจพิจารณาให้เพิ่มอีก 5 - 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม นอกจากนี้ต้องให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยให้เพียงพอ ติดตามค่าการทำงานของไต และปริมาณปัสสาวะของผู้ป่วย หากมีภาวะไตวาย อาจพิจารณาปรึกษาแพทย์เฉพาะทางผู้เชี่ยวชาญด้านโรคไต

• **การรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล**

หากมีอาการแสดงหรือได้รับยาเกินขนาดการรักษา ต้องสังเกตอาการผู้ป่วยอย่างน้อย 6 ชั่วโมง เพื่อติดตามดูอาการทางระบบประสาทส่วนกลาง และติดตามค่าการทำงานของไต หากมีความผิดปกติดังกล่าวควรรับผู้ป่วยไว้รักษาในโรงพยาบาล

การติดตามการรักษา[7]

• ติดตามอาการทางระบบประสาทส่วนกลาง เช่น กระวนกระวาย สั่น ซึม เป็นต้น

• ติดตามค่าการทำงานของไต ได้แก่ serum creatinine, BUN, urinalysis และปริมาณปัสสาวะที่ขับออกต่อวัน

• ติดตามปริมาณสารน้ำและสมดุลเกลือแร่ในร่างกาย เมื่อมีการให้สารน้ำเพื่อป้องกันภาวะน้ำเกิน (fluid overload) และการเสียสมดุลของเกลือแร่ในร่างกาย (electrolyte abnormalities)

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดความเป็นพิษจากยา acyclovir

• **การได้รับขนาดยาที่สูงเกินไป**[7, 15] เช่น

ผู้ป่วยที่รับประทานยา acyclovir เกินขนาดจะเกิดอาการพิษของยาที่ขึ้นกับขนาดของยา (dose-

dependent) มีรายงานการรับประทาน acyclovir ขนาดยาถึง 20 กรัม สัมพันธ์กับอาการง่วงซึม กระวนกระวาย ชัก โคม่า

ผู้ป่วยที่ไม่ได้ปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตที่เหมาะสม มีรายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 69 ปี มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) และ ESRD (ทำ hemodialysis) ได้ acyclovir ขนาด 750 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ วันละ 2 ครั้ง เนื่องจากเป็นเริมที่ปาก และมีอาการกลืนเจ็บ หลังจากเริ่มยาไป 36 ชั่วโมง ผู้ป่วยเริ่มมีการเคลื่อนไหวกระตุกแบบ myoclonic jerky movements สับสนมากขึ้น และต้องใส่ท่อช่วยหายใจ ผลการทำ CT และ MRI สมอง พบว่าปกติ ไม่มีความผิดปกติของ CSF และ white blood cells (WBC) ผลย้อมสีแกรมและผลเพาะเชื้อใน CSF ไม่พบเชื้อ herpes simplex virus ซึ่งปกติในผู้ป่วย ESRD ที่ได้รับการทำ hemodialysis ขนาดยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำควรอยู่ในช่วง 2.5 - 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง แต่ในผู้ป่วยรายนี้ได้ acyclovir ด้วยขนาดยาที่เกิน 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และได้ยาถึงวันละ 2 ครั้ง จึงคาดว่าน่าจะเกิดจากยา acyclovir ที่ไม่ได้มีการปรับขนาดยาให้ถูกต้อง เพราะการทำงานของไตบกพร่องส่งผลให้การขจัดออกของยาลดลง ทำให้มีการสะสมของยาและ metabolite มากขึ้น

• **การทำงานของไตบกพร่อง**[12, 16]

ถึงแม้จะมีการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตแล้วก็ตาม ยังคงมีรายงานเกิดพิษต่อระบบประสาทได้ในคนกลุ่มนี้ มีรายงานผู้ป่วยชายอายุ 75 ปี น้ำหนัก 60 กิโลกรัม มีโรคประจำตัวเดิมเป็น ESRD (ทำ hemodialysis) ได้รับการวินิจฉัยเป็น herpes zoster เริ่มมีอาการทางระบบประสาท หลังจากได้ acyclovir 125 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 24 ชั่วโมง (2.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ไป 2 วัน ซึ่งเป็นขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดยาที่แนะนำในผู้ที่ได้รับการทำ hemodialysis ดังนั้นถึงแม้ว่าจะมีการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตแล้ว ก็ยังคงต้องมีการติดตามและเฝ้าระวังอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น โดยมี case series รายงานว่าผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทจากยา acyclovir 48 ราย มีผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 24 ราย ที่มีปัญหาเรื่องการทำงานของไต ซึ่งมี 13 รายที่ได้รับการทำ hemodialysis และ 9 รายที่ได้รับการทำ continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) และ 2 รายที่มีปัญหาการทำงานของไตเล็กน้อย

• **การได้รับยาอื่นๆ ที่อาจเพิ่มโอกาสเกิดพิษจาก acyclovir**[11]

การได้รับยาที่ทำให้เกิดพิษต่อไต ทำให้การขจัดออกของยา acyclovir ลดลง มีรายงานผู้ป่วยอายุ 69 ปี มีภาวะไตวายเฉียบพลัน จากการได้ทั้ง ketorolac และ acyclovir ที่ใช้รักษางูสวัด ทำให้ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงของสติสัมปชัญญะและเห็นภาพหลอน ซึ่งเป็นพิษทางระบบประสาทของยา acyclovir ตามมา โดยได้แสดงตัวอย่างยาอื่นๆ ที่มีพิษต่อไตไว้ในตารางที่ 3

• **การบริหารยาที่ไม่ถูกต้อง**[13]

อัตราเร็วในการบริหารยาขนาดสูงทางหลอดเลือดดำที่เร็วเกินไป (IV bolus) อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไต เนื่องจากทำให้เกิดการตกผลึก (crystalluria) และเกิดความเสียหายกับ renal tubular โดยโอกาสเกิดพิษต่อไตจะลดลง หากอัตราเร็วในการบริหารยาอย่างน้อย 60 – 120 นาทีขึ้นไป

แนวทางในการป้องกันปัญหาความเป็นพิษจากยา acyclovir สำหรับเภสัชกร[6, 18]

• การใช้ยา acyclovir ควรระมัดระวังเป็นพิเศษในผู้ที่มีปัญหาเรื่องสารน้ำและเกลือแร่ที่ไม่สมดุล หรือมี

ตารางที่ 3 ตัวอย่างยาที่มีพิษต่อไต แบ่งตามสาเหตุของไตวายเฉียบพลัน[17]

กลไก	รายการยา
ยาที่ทำให้เกิด acute tubular necrosis	Acetaminophen, antibiotics (เช่น aminoglycosides, ciprofloxacin, levofloxacin, colistin), antifungals (เช่น amphotericin B, pentamidine), anitivirals (เช่น acyclovir, ritonavir, tenofovir, cidofovir), chemotherapeutics (เช่น cisplatin, ifosfamide), deferoxamine, iodinated contrast media
ยาที่ทำให้เกิด acute interstitial nephritis	Allopurinol, antiepileptics (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin), antibiotics (cloxaacilllin fluoroquinolones, sulfonamides, vancomycin, rifampicin, nitrofurantoin, aminoglycosides, tetracyclines, colistin), azathioprine, diuretics (furosemide, thiazides), H1-antagonists (cimetidine, ranitidine), NSAIDs, proton pump inhibitors, zolendronate
ยาที่ทำให้เกิด postrenal acute kidney injury	Bladder dysfunction: anticholinergics (antihistamines, atropine, cyclic antidepressant, scopolamine), antipsychotics (butyrophenones, phenothiazines), bromocriptine Crystals: acyclovir, antiretroviral (indinavir, saquinavir, atazanavir), ciprofloxacin, methotrexate, sulfonamides, vitamin c Retroperitoneal fibrosis: bromocriptine, hydralazine, methyldopa
ยาที่ทำให้เกิด nephrotic syndrome	Anabolic steroids, antibiotics (เช่น cefixime, rifampicin), captopril, chemotherapeutics (เช่น bevacizumab, sunitinib, sorafenib), interferon alpha, nonsteroidal anti-inflamatory drugs (NSAIDs), pamidronate, penicillamine, probenecid, sirolimus
ยาที่ทำให้เกิด thrombotic microangiopathy	Calcineurins inhibitors (cyclosporine, tacrolimus), cisplatin, clopidogrel, gemcitabine, mitomycin C, prasugrel, quinine, ticagrelor, ticlopidine
ยาที่ทำให้เกิด rhabdomyolysis	Antipsychotics, colchicine, doxylamine, HMG Co-A inhibitors, monoclonal antibodies (rituximab, adalimumab), selective serotonin reuptake inhibitors, zidovudine

การทำงานของไตผิดปกติอยู่เดิม และผู้ป่วยสูงอายุ เนื่องจากอาจมีความเสี่ยงในการเกิดพิษจาก acyclovir ที่รุนแรงขึ้นได้ ควรแนะนำให้มีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด แม้ว่าจะได้ขนาดยาที่เหมาะสมก็ตาม

• สิ่งที่สำคัญคือการปรับขนาดยา acyclovir ตามค่าการทำงานของไต (ตารางที่ 2) เป็นแนวทางที่ควรเริ่มก่อนการบริหารยาให้ผู้ป่วยเพราะจะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดความเป็นพิษจากยา

• ควรมีการตรวจสอบอัตราเร็วการให้ยาทางหลอดเลือดดำของยา acyclovir เพื่อป้องกันการได้รับยาที่เร็วจนเกินไปจนอาจทำให้เกิดพิษต่อไต หรืออาจป้องกันโดยการให้สารน้ำที่เพียงพอเพื่อรักษา urine flow rate ให้ได้ 100 - 150 มิลลิลิตร/ชั่วโมง

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 87 ปี น้ำหนัก 46 กิโลกรัม มีโรคประจำตัวเป็น paroxysmal atrial fibrillation, hypertension, ESRD (ทำ hemodialysis 4 ชั่วโมง) ทุกวันพุธและวันเสาร์ เดิมสามารถพูดคุยและช่วยเหลือตัวเองได้

- 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีตุ่มน้ำปวดแสบขึ้นที่ราวนมด้านซ้าย และด้านหลัง ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นงูสวัด แพทย์สั่ง acyclovir 800 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เช้า-เย็น 5 วัน และเพิ่มอีก 1 เม็ดหลังทำ hemodialysis กับ gabapentin 100 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน เพื่อลดอาการปวดปลายประสาท

- 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล ช่วงเช้าก่อนได้รับการ

ทำ hemodialysis หลังได้ acyclovir ครั้งที่ 3 สังเกตอาการผู้ป่วยถามตอบช้าลง ง่วงมากขึ้น แต่ยังไม่ซึมมาก ไม่ได้สังเกตเรื่องอ่อนแรง แต่หลังล้างไตง่วงน้อยลง

- ครั้งนี้มาด้วยอาการซึม สับสน พูดไม่เป็นคำ ไม่ทำตามสั่ง ลิ้นแข็งพูดไม่ได้ ไม่อาเจียน ไม่มีแขนขาอ่อนแรง ไม่ชัก เดินได้ด้วยอุปกรณ์ช่วย

ผลตรวจร่างกาย

Vital sign: body temperature 36.9˚c, pulse 121 beats/min, respiratory rate 22 times/min, blood pressure 159/94 mmHg, oxygen saturation 90% room air

Physical examination: GA awake, not co-operated, mildly pale, no jaundice, no edema

Respiratory system: minimal fine crepitation both lower lung

Cardiovascular System: regular rhythm

Abdominal: soft not tender

Skin: dry erythematous papule along left T4 dermatome

Neurological sign: E3V2M5, pupil 3 mm RTLBE, motor power at least grade III, positive dysarthria, no stiff neck

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- Renal function test ก่อนเริ่มยา acyclovir: BUN 35.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร serum creatinine 6.36 มิลลิกรัม/เดซิลิตร eGFR 5.45 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร

- Renal function test หลังเริ่มยา acyclovir 3 วัน: BUN 38.1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร serum creatinine 7.24 มิลลิกรัม/เดซิลิตร eGFR 4.64 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร

- Electrolytes: sodium 142 มิลลิโมล/ลิตร potassium 4.3 มิลลิโมล/ลิตร chloride 100 มิลลิโมล/ลิตร bicarbonate 24 มิลลิโมล/ลิตร

- Lumbar puncture: ปกติ

- CSF VZV DNA: negative

- CSF HSV DNA: negative

- CT brain: no hemorrhage

การดำเนินไปของโรค

หลังจากรับขึ้นมาที่หอผู้ป่วย ผู้ป่วยซึมเยอะขึ้น $E_1V_1M_1$ ต้องใส่ท่อช่วยหายใจ ได้ acyclovir 250 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน ยังคงมีอาการซึม แต่แพทย์สังเกตว่าผู้ป่วยจะอาการดีขึ้นหลังกลับจากล้างไต

การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ

หยุดยา acyclovir ที่อาจเป็นสาเหตุ และแนะนำทำ hemodialysis ต่อ

หากผู้ป่วยกระวนกระวายหรือวุ่นวายมาก อาจพิจารณาให้ยาฉีดกลุ่ม benzodiazepine

ผลการรักษา

หลังจากหยุดยา acyclovir และได้ทำการล้างไต ผู้ป่วยตื่นมากขึ้น เริ่มทำตามสั่งได้

อภิปรายกรณีศึกษา

ผู้ป่วยรายนี้มีอาการแสดงทางคลินิก ได้แก่ ซึม สับสน พูดไม่เป็นคำ ไม่ทำตามสั่ง ลิ้นแข็งพูดไม่ได้ ซึ่งอาการเหล่านี้สามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ ดังนี้

ภาวะ herpes encephalopathy

ได้แก่ การติดเชื้อ herpes zoster หรือ herpes simplex แต่จากผลทางห้องปฏิบัติการ lumbar puncture นั้นปกติ ผลการทำ PCR นั้นไม่พบ VZV DNA และ HSV DNA ใน CSF และไม่มีไข้ (body temperature 36.9˚c)

ความผิดปกติอื่นๆ ในสมอง

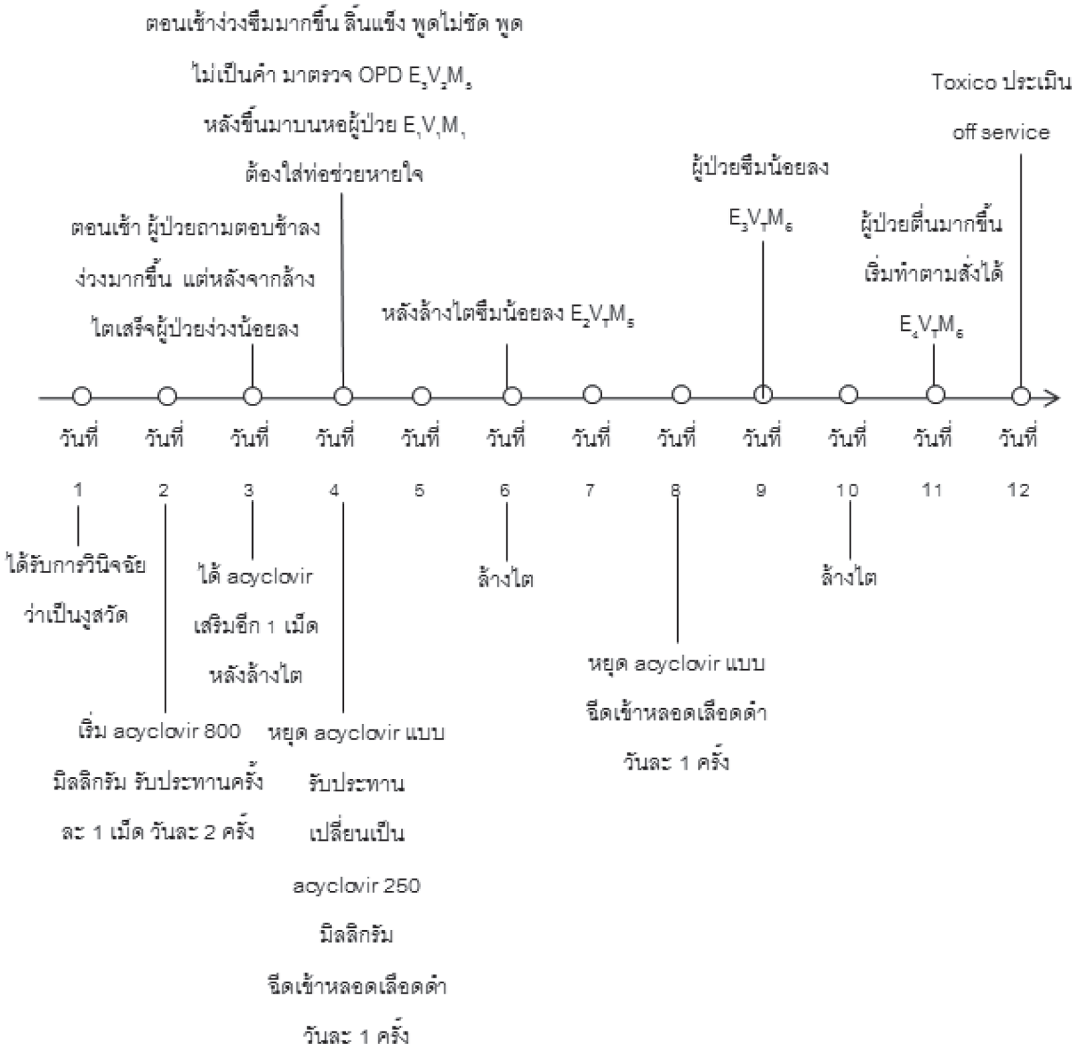
พบว่าผลการ CT scan ที่สมองนั้นปกติ ไม่มีประวัติหกล้ม หรือศีรษะกระแทก ไม่พบรอยโรคของ

ภาวะหลอดเลือดสมอง (stroke)

พิษจากยา acyclovir

หลังจากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นงูสวัดจึงได้รับ acyclovir ในการรักษา โดยขนาดยาปกติที่ใช้ในการรักษางูสวัดคือ รับประทาน ครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง แต่ผู้ป่วยมีค่าการทำงานของไตที่ผิดปกติ คือ มีโรคประจำตัวเป็น ESRD ได้รับการทำ hemodialysis 2 ครั้งต่อสัปดาห์ จึงได้รับการปรับขนาดยา acyclovir เป็นรับประทาน ครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เช้าและเย็น และมีการให้ยาเสริมอีก 800 มิลลิกรัม หลังล้างไต

เนื่องจากที่โรงพยาบาลไม่สามารถตรวจวัดระดับยา acyclovir หรือ CMMG ได้ จึงไม่มีระดับยาที่จะยืนยันการเกิดพิษจากยา แต่จะสังเกตได้จากเวลาการให้ยามีความสัมพันธ์กับอาการง่วงซึม สับสน พูดไม่เป็นคำ ไม่ทำตามสั่งของผู้ป่วย โดยเริ่มเกิดหลังจากได้รับยาไปแล้ว 1 วัน และอาการง่วงซึมที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับการทำ hemodialysis ซึ่งสามารถช่วยเร่งการขจัดยาออกจากร่างกายได้ โดยผู้ป่วยมีการดำเนินไปของโรคดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 การดำเนินไปของโรคในผู้ป่วย

ในกรณีของผู้ป่วยรายนี้ ในตอนแรกยังไม่สามารถตัดสาเหตุอื่นๆ เช่น herpes encephalopathy ได้ เนื่องจากต้องรอผลทางห้องปฏิบัติการและการประเมินร่วมกันของทีมแพทย์ จึงได้มีการให้ยา acyclovir ต่อโดยปรับยาจากรูปแบบรับประทานมาเป็นฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 250 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (คิดเป็น 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ซึ่งเป็นการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ hemodialysis และวางแผนที่จะให้ยาทั้งหมด 14 วัน แต่หลังจากที่เปลี่ยนมาเป็นยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำแล้วพบว่า ผู้ป่วยยังคงมีอาการซึมอยู่ แม้จะน้อยลงจากเดิมก็ตาม และแพทย์สังเกตว่าหลังกลับจากล้างไตอาการซึมของผู้ป่วยจะลดลง จึงเริ่มสงสัยพิษทางระบบประสาทจากยา acyclovir

การรักษาในผู้ป่วยรายนี้ คือ ตัดสินใจหยุดยา acyclovir ที่น่าจะเป็นสาเหตุ หลังได้รับยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำไปทั้งหมด 5 วัน เนื่องจากมีข้อมูลว่าหลังจากหยุดยาไปแล้วอาการจะกลับมาดีขึ้นเองได้ ซึ่งในขณะนั้นตุ่มน้ำที่ราวนมด้านซ้าย และด้านหลังของผู้ป่วยดีขึ้นแล้ว และผลทางห้องปฏิบัติการไม่เข้ากันกับ herpes encephalopathy และพิจารณาทำ hemodialysis ต่อซึ่งสามารถช่วยเร่งการขจัดยาและ metabolite ให้ออกจากร่างกายของผู้ป่วยได้เร็วขึ้น โดยพบว่าอาการทางระบบประสาทในผู้ป่วยรายนี้กลับมาดีขึ้นหลังจากหยุดยาไป 3 วัน แต่ยังมีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้แก่ pneumonia จึงทำให้ยังต้องได้รับการรักษาต่อในโรงพยาบาล

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยรายนี้ น่าจะเกิดจากภาวะการทำงานของไตที่บกพร่อง ที่อาจเพิ่มการสะสมของยา acyclovir และ metabolite ถึงแม้ว่าจะมีการปรับขนาดยาตามการทำงานของไต แต่การเสริมยา acyclovir 1 เม็ดหลังล้างไต ทำให้ระดับยาในเลือดเพิ่มสูงขึ้น เนื่องจากมีข้อมูลว่าหลังได้รับการทำ hemodialysis เป็นระยะเวลา 6 ชั่วโมง ระดับยาในพลาสมาจะลดลงไปเพียงร้อยละ 60 ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ ได้รับการทำ hemodialysis เป็นระยะเวลาเพียง 4 ชั่วโมง ระดับยาที่ลดลงจึงน่าจะน้อยกว่านั้น ขนาดยาที่เหมาะสมจึงควรจะเป็นรับประทาน ครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เช้าและเย็น โดยไม่เสริมยาหลังการทำ hemodialysis แต่เลื่อนเวลาการให้ยา มารับประทานหลังล้างไตแทน และควรแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการข้างเคียงอย่างใกล้ชิด

บทสรุป

Acyclovir เป็นยารักษาการติดเชื้อไวรัส ที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย ซึ่งหากได้รับยาเกินขนาด หรือมีการบริหารยาที่ไม่ถูกต้อง อาจทำให้เกิดพิษจากยาที่รุนแรง ได้แก่ พิษต่อระบบประสาทและพิษต่อไต ดังนั้นการใช้ยาควรมีการระมัดระวัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยโรคไต ซึ่งอาจมีการขจัดออกของยาที่ไม่ดี ควรมีการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต และต้องมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด ถึงแม้ว่าจะมีการปรับขนาดยาที่ถูกต้องแล้วก็ตาม

เอกสารอ้างอิง

1. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, editors. Drug information handbook: a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals. 26th ed. Hudson (Ohio): Lexi-Comp; 2017-2018. Aciclovir. p. 34-7.
2. IBM Micromedex® DRUGDEX®: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2019 May 28]. Available from: https://www.micromedexsolutions.com/.
3. MIMS. 151th ed. Bangkok (Thailand): TIMS (Thailand); 2018.
4. Brady M, Main J. Aciclovir neurotoxicity is an important side effect of therapy in patients with renal impairment. Clin Med. 2009;9(6):630.
5. Yang HH, Hsiao YP, Shih HC, Yang JH. Acyclovir-induced neuropsychosis successfully recovered after immediate hemodialysis in an end-stage renal disease patient. Int J Dermatol. 2007;46(8):883-4.

6. Yildiz C, Ozsurekci Y, Gucer S, Cengiz AB, Topaloglu R. Acute kidney injury due to acyclovir. CEN case reports. 2013;2(1):38-40.
7. IBM Micromedex® POISINDEX® :POISINDEX® System (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2019 May 28]. Available from: https://www.micromedexsolutions.com/
8. Umoru GO, Shah PJ, Tariq F. A Case report of neurotoxicity after prolonged doses of acyclovir in a patient with renal dysfunction. J Pharm Pract. 2020;33(2):217-21.
9. Martinez-Diaz GJ, Hsia R. Altered mental status from acyclovir. J Emerg Med. 2011;41(1):55-8.
10. Hoskote SS, Annapureddy N, Ramesh AK, Rose K, Jones JP. Valacyclovir and acyclovir neurotoxicity with status epilepticus. Am J Ther. 2016;23(1):304-6.
11. Sacchetti D, Alawadhi A, Albakour M, Rapose A. Herpes zoster encephalopathy or acyclovir neurotoxicity: a management dilemma. BMJ case reports, 2014, bcr2013201941. https://doi.org/10.1136/bcr-2013-201941.
12. Thind GS, Roach R. A case of acyclovir neurotoxicity presenting with atypical cerebrospinal fluid findings. BMJ case reports, 2017, bcr2017220372. https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220372.
13. Fleischer R, Johnson M. Acyclovir nephrotoxicity: A case report highlighting the importance of prevention, detection, and treatment of acyclovir-induced nephropathy. Case reports in medicine, 2010, 602783. https://doi.org/10.1155/2010/602783.
14. Yarlagadda SG, Perazella MA. Drug-induced crystal nephropathy: an update. Expert Opin Drug Saf. 2008;7(2):147-58.
15. Chowdhury MA, Derar N, Hasan S, Hinch B, Ratnam S, Assaly Rl. Acyclovir-induced neurotoxicity: a case report and review of literature. Am J Ther. 2016;23(3):e941-3.
16. Kageyama R, Hashizume H. Neurotoxicity induced by the recommended acyclovir dosing in a dialysis patient with herpes zoster: A case letter. J Dermatol. 2016;43(3):339-40.
17. Ghannoum M, Goldfarb DS. Renal principles. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 389-98.
18. Patel J, Hayes B, Bauler L, Mastenbrook J. Neurologic acyclovir toxicity in the absence of kidney injury. J Emerg Med. 2019;57(2):35-9.

Zonisamide: ยารักษาโรคลมชักเฉพาะส่วน

เดียน่า กรีมี, ภ.บ.*, ณัฐวดี รักไพรสุเทพสิริ, ภ.บ.*

บทคัดย่อ

Zonisamide เป็นยากันชักรุ่นใหม่ (new antiepileptic drugs; AEDs) ที่ใช้รักษาอาการชักได้หลายชนิด โดยสามารถใช้ได้ทั้งแบบยาเดี่ยว (monotherapy) และยาเสริม (add on therapy) ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในปี พ.ศ. 2551 ให้ใช้ในการรักษาโรคลมชักเฉพาะส่วน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากยา zonisamide ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท ได้แก่ ง่วงซึม เวียนศีรษะ และระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ เบื่ออาหาร โดยพบได้มากกว่าร้อยละ 10 นอกจากนี้ยังมีอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอาการเฉพาะของยา zonisamide ได้แก่ การเกิดนิ่วในไต (renal calculi) พบได้ประมาณร้อยละ 4 ซึ่งอาการดังกล่าวแม้มีอุบัติการณ์การเกิดน้อย แต่หากไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็วอาจนำไปสู่ภาวะไตถูกทำลายเรื้อรังได้ จึงควรระมัดระวังและสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด เช่น อาการปวดแสบขัดขณะถ่ายปัสสาวะ ปัสสาวะเป็นเลือด ปวดหลังบริเวณไต เป็นต้น โดยเฉพาะกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย และควรไปพบแพทย์ทันทีเมื่อสงสัยการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

คำสำคัญ: Zonisamide, ยากันชัก, นิ่วในไต

บทนำ

ยา zonisamide เป็นยากันชักรุ่นใหม่ (new antiepileptic drugs: AEDs) ที่บทความนี้มีวัตถุประสงค์จะนำเสนอข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยา อาการไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะการเกิดนิ่วในไต กลไกการเกิดนิ่วในไต ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วในไต อาการแสดงของนิ่วในไต การวินิจฉัย การป้องกันและแนวทางการจัดการเมื่อเกิดนิ่วในไต พร้อมทั้งทบทวนโดยสรุปเกี่ยวกับอาการชักและโรคลมชัก

อาการชัก (seizure)[1]

อาการชัก (seizure) คือ อาการที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงอย่างเฉียบพลันของการทำงานของเซลล์สมอง โดยมีการปล่อยคลื่นไฟฟ้าที่ผิดปกติออกมาจำนวนมาก จากสมองจุดใดจุดหนึ่งหรือทั้งหมด เกิดได้จากหลายสาเหตุ ผู้ป่วยที่มีอาการชักไม่จำเป็นต้องเป็นโรคลมชักเสมอไปแต่อาจเป็นอาการชักเพียงครั้งแรกที่เกิดจากปัจจัยกระตุ้น อาการชักจำแนกตาม International League Against Epilepsy (ILAE) โดยแบ่งตาม mode of onset ได้เป็น 3 ประเภท คือ

1. Focal onset เป็นอาการชักที่เกิดจากความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองที่เกิดขึ้นจากจุดใดจุดหนึ่งของสมองด้านหนึ่งเท่านั้น ลักษณะอาการชักจะขึ้นอยู่กับบริเวณของสมองที่มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมอง

1.1 Simple partial seizure (อาการชักเฉพาะส่วนแบบมีสติ) ลักษณะอาการชักขึ้นอยู่กับ

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ตำแหน่งของสมองที่เกิดการชัก เช่น การชักที่เกิดจากสมองส่วน occipital ผู้ป่วยอาจเห็นแสงวูบวาบ การชักจากสมองส่วน motor cortex อาจมีอาการกระตุกหรือเกร็งของส่วนของร่างกายด้านตรงข้าม

1.2 Complex partial seizure (อาการชักเฉพาะส่วนแบบขาดสติ) ผู้ป่วยอาจมีอาการเหม่อลอย บางครั้งอาจดูเหมือนรู้ตัวแต่ไม่สามารถตอบสนองต่อคำถามได้เป็นปกติ หรืออาจจะแสดงพฤติกรรมผิดปกติ เช่น ทำปากขมุบขมิบ ทำท่าทางแปลกๆ เคี้ยวปาก เลียริมฝีปาก ดีดนิ้ว พูดซ้ำๆ เดิน วิ่ง หรือดึงถอดเสื้อผ้า อาการชักเหล่านี้มักจะนานเป็นนาที หลังจากนั้นจะเข้าสู่ postictal phase เช่น เซื่องซึม สับสน ปวดศีรษะ หรือนอนหลับ เมื่อรู้สึกตัวแล้วมักจำเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นไม่ได้

2. Generalized onset เป็นอาการชักที่เกิดจากความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมอง อาจเกิดขึ้นจากจุดใดจุดหนึ่งในสมองและแพร่กระจายอย่างรวดเร็วไปยังสมองทั้ง 2 ด้าน

2.1 Absence seizure (ชักเหม่อ) ส่วนใหญ่เริ่มเป็นในเด็ก

- Typical absence seizure เป็นการชักลักษณะเหม่อไม่รู้ตัว มีอาการประมาณ 4-20 วินาที หลังชักผู้ป่วยรู้ตัวทันที แต่จำเหตุการณ์ระหว่างชักไม่ได้ พบในเด็กที่มีพัฒนาการปกติ

- Atypical absence seizure เป็นการชักลักษณะเหม่อไม่รู้ตัวแต่ระยะเวลาที่มีอาการนานกว่า typical absence seizure มักเกิดกับอาการชักชนิดอื่น เช่น เปลือกตากระตุก อาการชักแบบสะดุ้ง ร่วมด้วย พบในเด็กที่มีพัฒนาการช้า

2.2 Tonic-clonic seizure (ชักเกร็งกระตุกทั้งตัว) ผู้ป่วยหมดสติร่วมกับมีอาการเกร็ง ตามด้วยกล้ามเนื้อกระตุกเป็นจังหวะ และอาจมีอาการอื่นร่วม เช่น กัดลิ้น ปัสสาวะราด เป็นต้น โดยทั่วไปการชักจะมีระยะเวลารวมไม่เกิน 5 นาที หลังหยุดชักผู้ป่วยมักมี postictal phase เช่น สับสน หรือหลับไปสักระยะหนึ่ง เมื่อรู้สึกตัวแล้วอาจมีอาการปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ

2.3 Clonic seizure (ชักกระตุกทั้งตัว) ผู้ป่วยหมดสติร่วมกับมีการชักที่กล้ามเนื้อทั้งตัวกระตุกเป็นจังหวะโดยไม่มีเกร็ง

2.4 Tonic seizure (ชักเกร็งทั้งตัว) ผู้ป่วยหมดสติร่วมกับมีการชักที่มีกล้ามเนื้อเกร็งทั้งตัวโดยไม่มีการกระตุก

2.5 Atonic seizure (ชักตัวอ่อน) เป็นการชักที่มีกล้ามเนื้ออ่อนเปลี้ยทั้งตัวทันที ทำให้ผู้ป่วยล้มลงแล้วสามารถลุกขึ้นได้ทันที ส่วนใหญ่มักจะพบในผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้า

2.6 Myoclonic seizure (ชักสะดุ้ง) เป็นการชักที่มีกล้ามเนื้อกระตุกคล้ายสะดุ้ง มักกระตุกที่แขนสองข้าง

3. Not clear onset เป็นอาการชักที่ไม่สามารถจำแนกชนิดของการชักได้ เช่น epileptic spasms (ชักผวา)

โรคลมชัก (epilepsy)[1]

โรคลมชัก (epilepsy) คือ โรคที่ผู้ป่วยมีอาการชักมากกว่า 2 ครั้ง โดยเกิดห่างกันมากกว่า 24 ชั่วโมง โดยไม่มีปัจจัยกระตุ้น สาเหตุของโรคลมชักอาจเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมซึ่งไม่มีพยาธิสภาพในสมอง หรือเกิดจากพยาธิสภาพในสมอง เช่น เนื้องอกในสมอง โรคลมชักจำแนกตาม International League Against Epilepsy (ILAE) โดยแบ่งตามลักษณะของการชักและความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองเป็นหลัก ร่วมกับลักษณะทางคลินิก เช่น อายุที่เริ่มเกิดการชัก สติปัญญาของผู้ป่วย โรคลมชักแบ่งตามผลการตรวจร่างกายทางระบบประสาท ได้เป็น 4 ประเภท คือ

1. Localization related (focal) epilepsy

กลุ่มโรคลมชักที่มีอาการชักเป็นแบบ partial seizure และมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมองเฉพาะที่ในขณะมีอาการชัก

2. Generalized epilepsy กลุ่มโรคลมชักที่มีอาการชักเป็นแบบ generalized seizure และมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมองจาก cortical area ทั้ง 2 ซีกของสมองพร้อมกันตั้งแต่เริ่มแรกขณะที่มีอาการชัก

3. Undetermined epilepsy กลุ่มโรคลมชักที่ยังไม่สามารถจำแนกได้ชัดเจนว่าอยู่ในกลุ่ม localization related epilepsy หรือ generalized epilepsy

4. Special syndrome ได้แก่ กลุ่มโรคลมชักอื่นๆ ที่มีลักษณะและการพยากรณ์โรคที่จำเพาะกับกลุ่มอาการนั้นๆ

ยากันชักที่มีใช้ในปัจจุบัน[2]

ยากันชักที่มีใช้ในปัจจุบัน แบ่งออกเป็น

1. ยากันชักกลุ่มมาตรฐาน (standard antiepileptic drugs) ได้แก่ carbamazepine, clobazam, clonazepam, phenobarbital, phenytoin, และ sodium valproate

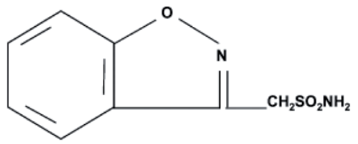
2. ยากันชักรุ่นใหม่ (new antiepileptic drugs) ได้แก่ felbamate, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabalin, tiagabine, topiramate, vigabatrin และ zonisamide เป็นต้น

การพิจารณาว่าผู้ป่วยแต่ละรายควรจะใช้ยากันชักชนิดใด จะพิจารณาชนิดของอาการชักเป็นปัจจัยหลัก (ตารางที่ 1)

ยา zonisamide

สูตรโครงสร้าง[4]

ยา zonisamide เป็นยากันชักในกลุ่ม benzisoxazole derivative และมีโครงสร้างทางเคมีเป็น non-arylamine sulphonamide (รูปที่ 1) มีจำหน่ายในประเทศไทย ในชื่อการค้า คือ Zonegran®



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยา zonisamide[4]

รูปแบบยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (film-coated tablet) มี 2 ขนาด คือ 25 มิลลิกรัม/เม็ด และ 100 มิลลิกรัม/เม็ด

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา[4-6]

จากการศึกษาทางเภสัชวิทยาพบว่ายา zonisamide มีหลายกลไกการออกฤทธิ์ในสมอง โดยกลไกการออกฤทธิ์หลักคือ การยับยั้งการทำงานของ voltage-dependent sodium channel และ T-type calcium channel ส่งผลทำให้ลดการส่งสัญญาณกระแสประสาทและคลื่นไฟฟ้าของเซลล์ประสาทที่มากผิดปกติ เพิ่มการหลั่งของ QUOTE -aminobutyric acid (GABA) และยับยั้งการหลั่งของ glutamate จึงสามารถลดความถี่ความรุนแรง และควบคุมอาการชักได้

เภสัชจลนศาสตร์[7-8]

การดูดซึมยา

ยา zonisamide ถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร มีค่าชีวประสิทธิผลเท่ากับร้อยละ 95 อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา โดยระดับยาในพลาสมาสูงสุดหลังรับประทานยา zonisamide ที่ 2-6 ชั่วโมง และระดับยาในเลือดมีความสัมพันธ์แบบเป็นเส้นตรงกับขนาดยาที่ให้ (linear pharmacokinetics)

การกระจายยา

ยา zonisamide สามารถจับกับโปรตีนในเลือด

ตารางที่ 1 ยากันชักสำหรับโรคลมชักชนิดต่างๆ[3]

Antiepileptic Drug	Focal Seizures	Generalized Tonic-Clonic Seizures	Generalized Absence Seizures	Generalized Myoclonic Seizures	Lennox-Gastaut Syndrome/Infantile Spasms/Dravet Syndrome[a]
Phenobarbital	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Not effective	Class IV evidence	
Phenytoin	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Not effective	Not effective	
Carbamazepine	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Not effective	Not effective	
Oxcarbazepine	Class I trials	Unknown	Not effective	Not effective	
Eslicarbazepine acetate	Class I trials	Unknown	Not effective	Not effective	
Valproate	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials
Ethosuximide	Not effective	Not effective	Class I trials	Not effective	
Clobazam	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Class I trials Lennox-Gastaut syndrome
Felbamate	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Unknown	Unknown	Class I trials Lennox-Gastaut syndrome
Gabapentin	Class I trials	Not effective	Not effective	Not effective	
Pregabalin	Class I trials	Not effective	Not effective	Not effective	
Lamotrigine	Class I trials	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Variable	Class I trials Lennox-Gastaut syndrome
Topiramate	Class I trials	Class I trials	Not effective in one Class I trial	Unknown	Class I trials Lennox-Gastaut syndrome
Tiagabine	Class I trials	Not effective	Not effective	Not effective	
Levetiracetam	Class I trials	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Class I trials	
Brivaracetam	Class I trials	Unknown	Unknown	Unknown	
Zonisamide	Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	Suggested, but not proven in Class I trials	
Lacosamide	Class I trials	Unknown	Not effective	Not effective	
Vigabatrin	Class I trials	Not effective	Not effective	Not effective	Class I trials infantile spasms
Rufinamide	Class I trials, but not FDA approved	Suggested, but not proven in Class I trials	Unknown	Unknown	Class I trials Lennox-Gastaut syndrome
Perampanel	Class I trials	Class I trials	Unknown	Class IV evidence	
Cannabidiol	Class IV evidence	Unknown	Unknown	Unknown	Class I trials in Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome

FDA = US Food and Drug Administration.
[a] Blank cells in this column represent no convincing or Class I data.

ได้ประมาณร้อยละ 40 และปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) ประมาณ 1.45 ลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

การเปลี่ยนสภาพยา

ยา zonisamide ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับ โดยอาศัยกระบวนการ oxidation ผ่านเอนไซม์ CYP 3A4 และกระบวนการ glucuronidation ได้เมแทบอไลต์ คือ N-acetyl zonisamide และ 2-sulfamoylacetylphenol (SMAP) glucuronide

การขจัดยา

ยา zonisamide ถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก โดยอยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 35 และรูป

แบบเมแทบอไลต์ ประมาณร้อยละ 65 โดยขับออกในรูป N-acetyl zonisamide ร้อยละ 15 และในรูปแบบ 2- SMAP ร้อยละ 50 และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 50-68 ชั่วโมง จึงรับประทานวันละ 1-2 ครั้งเท่านั้น

ข้อบ่งใช้ทางคลินิก[8-9]

ยา zonisamide ใช้ครั้งแรกในประเทศญี่ปุ่นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2532 ด้วยข้อบ่งใช้ทั้งแบบยาเดี่ยว (monotherapy) และยาเสริม (add on therapy) ในการรักษาโรคลมชักเฉพาะส่วน (partial epilepsy) ทั้งแบบ simple หรือ complex partial seizures อาการชักทั่วๆไป (generalized seizure) ชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัวตามด้วยกล้ามเนื้อกระตุกเป็นจังหวะ (tonic-clonic seizure) อาการชักแบบที่กล้ามเนื้อกระตุกอย่างเร็วทันทีคล้ายสะดุ้ง (myoclonic seizure) และอาการกระตุกแขนขาเป็นชุดๆ (infantile spasms) นอกจากนี้ยา zonisamide ยังใช้ในข้อบ่งใช้อื่น เช่น อาการปวดบริเวณปลายประสาท (neuropathic pain)

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) อนุมัติการขึ้นทะเบียนของยา zonisamide ในปี พ.ศ. 2543 และประเทศไทยอนุมัติในปี พ.ศ.2551 โดยมีข้อบ่งใช้เพื่อเป็นยาเสริม (add on therapy) ในการรักษาโรคลมชักเฉพาะส่วน

ขนาดยาและวิธีการบริหารยา

สำหรับผู้ใหญ่ ขนาดยาเริ่มต้น คือ 100 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง จากนั้นค่อยๆ ปรับเพิ่มขนาดยาทุก 2 สัปดาห์ จนถึงขนาด 200 ถึง 400 มิลลิกรัม/วัน โดยแบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง ขนาดยาสูงสุดต่อวันคือ 600 มิลลิกรัม

การใช้ยา zonisamide ในประชากรกลุ่มพิเศษ[10]

ผู้สูงอายุ

จากรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาด้วยยา zonisamide ที่มักพบได้บ่อยในผู้สูงอายุ เช่น อาการท้องผูก อาเจียน อ่อนเพลีย, peripheral edema, การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ เยื่อจมูกและลำคออักเสบ เจ็บปาก อาการคัน ซึ่งอาจทำให้เกิดการหยุดใช้ยา พบว่ารายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาด้วยยา zonisamide ในผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปี เพิ่มเป็น 2 เท่า เมื่อเทียบกับวัยผู้ใหญ่ รวมทั้งพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาด้วยยา zonisamide ที่มีความรุนแรงในผู้สูงอายุคือ ภาวะชัก

หญิงมีครรภ์

การศึกษาข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่า เกิดความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (reproductive toxicity) แต่ยังไม่มีการศึกษาในมนุษย์ อย่างไรก็ตาม มีรายงานถึงผลต่อทารกในครรภ์ โดยมีน้ำหนักตัวแรกเกิดต่ำกว่าเกณฑ์ (low birth weight-LBW) และทารกเกิดก่อนกำหนด หรือทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักน้อยกว่าอายุครรภ์ ดังนั้นจึงไม่แนะนำการใช้ในหญิงตั้งครรภ์

นอกจากนี้หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีอาการชักควรวางแผนการตั้งครรภ์ล่วงหน้า แนะนำให้ตั้งครรภ์เมื่อควบคุมอาการชักได้แล้ว แต่ถ้าจำเป็นต้องใช้ยาต่อควรพิจารณายากันชักอื่นที่คุมอาการชักได้ โดยใช้ขนาดยาต่ำสุด และควรมีการวัดระดับยาก่อนการตั้งครรภ์เพื่อให้ยาอยู่ในระดับที่คุมชักได้ เพื่อป้องกันการชักต่อเนื่อง

ประสิทธิภาพของยา[10-14]

ยา zonisamide มีประสิทธิภาพเป็นยาเดี่ยวเริ่มต้นในผู้ป่วยใหม่ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยหรือเป็นยาเสริมในการรักษาโรคลมชักเฉพาะส่วน โดยยา zonisamide เป็น 1 ใน 4 ของยากันชักที่มี International League Against Epilepsy (ILAE) evidence ระดับ A ใช้เป็นยาเดี่ยวเริ่มต้นในผู้ใหญ่ที่มีโรคลมชักเฉพาะส่วน (ยาอีก 3 ชนิด ได้แก่ carbamazepine, phenytoin และ levetiracetam) โดยมีข้อมูลการศึกษาด้านประสิทธิภาพ

และความปลอดภัยดังต่อไปนี้

การใช้ยา zonisamide เป็นยารักษาเดี่ยว[11-13]

Baulac M และคณะ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการรักษาด้วยยา zonisamide กับยา carbamazepine เป็นการศึกษาแบบสุ่มและปกปิด ระยะที่ 3 ในผู้ป่วยใหม่ 583 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมชักเฉพาะส่วน โดยเปรียบเทียบระหว่างยา zonisamide ขนาด 200-500 มิลลิกรัม/วัน เปรียบเทียบกับยา carbamazepine ขนาด 400-1,200 มิลลิกรัม/วัน ศึกษาเป็นเวลา 26-78 สัปดาห์ โดยวัดผลด้วยการควบคุมอาการชัก (seizure-free) พบว่าที่ 26 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา zonisamide เปรียบเทียบกับยา carbamazepine สามารถควบคุมอาการชักได้ ร้อยละ 79.4 และร้อยละ 83.7 ตามลำดับ คิดเป็นความแตกต่าง -4.5% (95% CI, -12.2 ถึง 3.1) เมื่อวิเคราะห์แบบ per protocol ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์แบบ intent-to-treat พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา zonisamide เปรียบเทียบกับยา carbamazepine สามารถควบคุมอาการชักได้ ร้อยละ 69.4 และร้อยละ 74.7 ตามลำดับ คิดเป็นความแตกต่าง -6.1% (95% CI, -13.6 ถึง 1.4) และผลการศึกษาการควบคุมอาการชักที่ 52 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา zonisamide เปรียบเทียบกับยา carbamazepine สามารถควบคุมอาการชักได้ ร้อยละ 67.6 และร้อยละ 74.7 ตามลำดับ คิดเป็นความแตกต่าง -7.9% (95% CI, -17.2 ถึง 1.5) เมื่อวิเคราะห์แบบ per protocol ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์แบบ intent-to-treat พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา zonisamide เปรียบเทียบกับยา carbamazepine สามารถควบคุมอาการชักได้ ร้อยละ 55.9 และร้อยละ 62.3 ตามลำดับ คิดเป็นความแตกต่าง -7.7% (95% CI, -16.1 ถึง 0.7)

จากการศึกษาวิจัยนี้พบว่ายา zonisamide มีประสิทธิภาพในการเป็นยาเดี่ยว สำหรับการรักษาโรคลมชักเฉพาะส่วน โดยมีข้อดี คือ ยาเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาน้อยกว่ายากันชักอื่นและสามารถรับประทานยาเพียงวันละ 1 ครั้ง

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาด้วยยาไม่แตกต่างกันทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา zonisamide และยา carbamazepine โดยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 60 และร้อยละ 62 ตามลำดับ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยและมีความรุนแรงน้อยถึงปานกลางได้แก่ อาการปวดศีรษะ ความอยากอาหารลดลง ง่วงนอน มึนงง น้ำหนักลด

สำหรับข้อมูลความปลอดภัยระยะยาวเพื่อประเมินความทนต่อยาของผู้ป่วย การศึกษาแบบสุ่มและปกปิดระยะที่ 3 ศึกษาประสิทธิภาพของยา zonisamide เทียบกับยา carbamazepine ในผู้ป่วยใหม่ 295 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคลมชักเฉพาะส่วน โดยใช้ยา zonisamide ขนาด 200-500 มิลลิกรัม/วัน เทียบกับยา carbamazepine ขนาด 400-1,200 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยที่สามารถควบคุมอาการชักได้ 24 เดือน โดยวัด treatment-emergent adverse events (TEAEs) และผลทางห้องปฏิบัติการ พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่แตกต่างกัน คือ ร้อยละ 52.6 และ 46.2 ตามลำดับ และมีการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงจนนำไปสู่การหยุดยา ร้อยละ 1.5 และ 0.6 ตามลำดับ

การใช้ zonisamide เป็นยาเสริม[10,14]

Brodie MJ. และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา zonisamide ในการเป็นยาเสริมเพื่อรักษาผู้ป่วยโรคลมชักเฉพาะส่วน เป็นการศึกษาแบบสุ่มและปกปิด เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วยยา zonisamide 3 ขนาด คือ 100, 300 หรือ 500 มิลลิกรัม/วัน กับยาหลอก ในผู้ป่วย 351 คน ซึ่งเดิมได้รับการรักษาด้วยยากันชัก 1 ถึง 3 ชนิดอยู่แล้ว โดยใช้ระยะ

เวลาปรับขนาดยา 6 สัปดาห์และขนาดยาคงที่ที่ 18 สัปดาห์ วัดผลการศึกษาเป็นความถี่ของอาการชักแบบ complex partial seizures (การลดความถี่อาการชักอย่างน้อยร้อยละ 50)

ผลการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา zonisamide ขนาด 500 มิลลิกรัม/วัน กับยาหลอก พบว่า zonisamide ขนาด 500 มิลลิกรัม/วัน สามารถลดความถี่ของการชักแบบ complex partial seizures ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือร้อยละ 51.2 และ ร้อยละ 16.3 ตามลำดับ ($P<0.0001$) และพบว่ายา zonisamide ขนาด 500 มิลลิกรัม/วัน และ ขนาด 300 มิลลิกรัม/วัน มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลดความถี่ของการชักแบบ all seizures (simplex และ complex partial seizures) คือ ร้อยละ 51.3 ($P<0.0001$) และ 41.8 ($P=0.0005$) ตามลำดับ

จากการศึกษาวิจัยนี้พบว่า dose-dependent zonisamide มีประสิทธิภาพในการเป็นยาเสริม สำหรับการรักษาโรคลมชักเฉพาะส่วน

ปฏิกิริยาระหว่างยา[7,8,15]

ยา zonisamide ไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP isoenzyme จึงไม่มีผลต่อยาอื่นที่ผ่าน CYP enzyme เช่น carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, sodium valproate, ethinylestradiol, norethisterone

ยา zonisamide ถูกเปลี่ยนสภาพโดยเอนไซม์ CYP3A4 ดังนั้นยาอื่นที่มีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์จะมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา zonisamide แต่ยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนว่าต้องปรับขนาดยาเป็นเท่าใด

การได้รับยา zonisamide ร่วมกับยากันชักอื่น ได้แก่ phenytoin, carbamazepine, sodium valproate มีข้อควรระวัง โดย phenytoin, carbamazepine, sodium valproate เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และทำให้ความเข้มข้นของยา zonisamide ในเลือดลดลง ดังนั้นการลดขนาดยาหรือถอนยากันชักตัวอื่นที่ให้ร่วมกัน อาจมีผลทำให้ความเข้มข้นของยา zonisamide ในเลือดเพิ่มขึ้น

ส่วนการได้รับยา zonisamide ร่วมกับยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (CYP3A4 inhibitor) เช่น ketoconazole, cimetidine ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา zonisamide

อาการไม่พึงประสงค์จากยา[7,16]

แม้ข้อมูลความปลอดภัยของยา zonisamide จากการศึกษาทางคลินิกพบว่ายามีความปลอดภัยสูง แต่อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยได้แก่อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลางและระบบทางเดินอาหาร ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่พบสามารถแยกตามระบบและอุบัติการณ์การเกิดได้ดังนี้

ผลข้างเคียงที่พบมากกว่าร้อยละ 10

- ระบบประสาท: ง่วงซึม (พบร้อยละ 17) เวียนศีรษะ (พบร้อยละ 13)

- ระบบทางเดินอาหาร: เบื่ออาหาร (พบร้อยละ 13)

ผลข้างเคียงที่พบร้อยละ 1-10

- ระบบประสาท: ปวดศีรษะ (พบร้อยละ 10) อ่อนเพลีย (พบร้อยละ 7-8) สับสน (พบร้อยละ 6) ซึมเศร้า (พบร้อยละ 6) นอนไม่หลับ (พบร้อยละ 6) เดินเซ (พบร้อยละ 1-6)

- ระบบทางเดินอาหาร: คลื่นไส้ (พบร้อยละ 9) ปวดท้อง (พบร้อยละ 6) ท้องเสีย (พบร้อยละ 5) น้ำหนักลด (พบร้อยละ 3) ท้องผูก (พบร้อยละ 2) อาเจียน (พบมากกว่าร้อยละ 1)

- ผิวหนัง: ผื่น (พบร้อยละ 1-3) อาการคัน (พบมากกว่าร้อยละ 1) ผื่นแพ้ยารุนแรง (Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)

- ระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิก: ภาวะเลือด

เป็นกรด (metabolic acidosis)

- ระบบเลือด: agranulocytosis, aplastic anemia

- กล้ามเนื้อ: paresthesia (พบร้อยละ 4) สั่น (พบมากกว่าร้อยละ 1) อ่อนแรง (พบมากกว่าร้อยละ 1)

- ตา: เห็นภาพซ้อน (พบร้อยละ 6) ตากระตุก (พบร้อยละ 4)

- ไต: ก้อนนิ่วในไต (พบร้อยละ 4)

จากอาการไม่พึงประสงค์ข้างต้น จะเห็นว่าการเกิดก้อนนิ่วในไตเป็นหนึ่งในอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นลักษณะเฉพาะที่สำคัญของยา zonisamide แม้พบอุบัติการณ์การเกิดค่อนข้างน้อย แต่หากไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็ว อาจนำไปสู่ภาวะไตถูกทำลายเรื้อรังได้

อุบัติการณ์การเกิดนิ่วในไต[16-23]

โรคนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ (urolithiasis) เป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญที่พบมากทั่วโลก และอุบัติการณ์การเกิดมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ นิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้ เช่น การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ การทำงานของไตเสื่อมลง และอาจเกิดภาวะไตวายเรื้อรัง โดยมีอุบัติการณ์การเกิดประมาณร้อยละ 2-3 ในประชากรปกติ มีการศึกษาพบว่าในชายผิวขาว (white males) มีโอกาสเสี่ยง (lifetime risk) ต่อการเกิดนิ่วในไต (renal calculi) สูงถึงร้อยละ 12 นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เคยเป็นนิ่วในทางเดินปัสสาวะ (urinary calculi) มีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูงถึงร้อยละ 50 ภายใน 10 ปี หากไม่มีการดูแลรักษาที่เหมาะสม โรคนิ่ว มีโอกาสเกิดในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง มักพบในผู้ใหญ่มากกว่าผู้สูงอายุ และพบในผู้สูงอายุมากกว่าเด็ก พบในคนผิวขาวมากกว่าคนเอเชียและคนผิวดำ

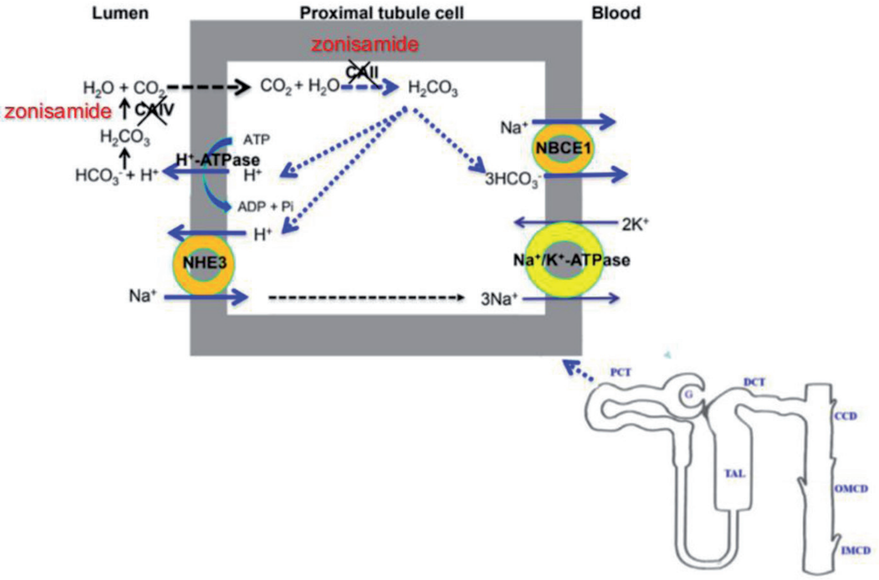
จากการศึกษาของ Zaccara และคณะ มีรายงานการเกิดนิ่วในไต (renal calculi) จากยา zonisamide พบอุบัติการณ์ของการเกิดนิ่วในไตจากยา zonisamide ประมาณร้อยละ 4 และจากการศึกษาของ Jion YI และคณะ พบผู้ป่วยนิ่วในไตที่มีอาการแสดงร้อยละ 1.2 และไม่มีอาการแสดงร้อยละ 2.6 และพบได้บ่อยในประชากรตะวันตกมากกว่าประชากรญี่ปุ่น

จากการศึกษาของ Wroe S พบว่าขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับยา zonisamide ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดนิ่วในไต เมื่อเปรียบเทียบในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาต่ำ (100-200 มิลลิกรัม/วัน) หรือขนาดยาสูง (600-800 มิลลิกรัม/วัน) และระยะเวลาที่ได้รับยาน้อยกว่า 10 วัน หรือระยะเวลาที่ได้รับยานานกว่า 1 ปี แต่มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดนิ่วในไต (renal calculi) เพิ่มขึ้นตามอายุของผู้ป่วย

นอกจากนี้มีการศึกษาของ Go T ศึกษาการเกิดผลึกเกลือในปัสสาวะของผู้ป่วย 27 คน ที่ได้รับยา zonisamide เป็นระยะเวลา 1 เดือน ศึกษาเปรียบเทียบกับผู้ป่วย 16 คน ที่หยุดยา zonisamide เป็นระยะเวลา 1 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา zonisamide เป็นระยะเวลา 1 เดือน มีอุบัติการณ์การเกิดผลึกเกลือในปัสสาวะเพิ่มขึ้น ($P < 0.001$) เมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา และผู้ป่วยที่หยุดยา zonisamide เป็นระยะเวลา 1 เดือน พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดผลึกเกลือในปัสสาวะลดลง ($P < 0.01$) เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา

กลไกการเกิดนิ่วในไต[23-25]

สมมติฐานของการเกิดนิ่วในไต เชื่อว่าเกิดจากยา zonisamide ยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase type II (CAII) และ type IV (CAIV) ที่ proximal และ distal renal tubules (รูปที่ 2) ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากหลอดไตฝอยชนิดที่ 3 (renal tubular acidosis (RTA) type 3) ซึ่งเกิดที่ตำแหน่ง proximal และ distal renal tubules การ



(ADP = adenosine diphosphate, ATP = adenosine triphosphate, CCD = cortical collecting duct, DCT = distal convoluted tubule, G = glomerulus, IMCD = inner medulla collecting duct, NBCE1 =sodium bicarbonate cotransporter, NHE3 = sodium ion (Na^+)/H^+ exchanger isoform 3, OMCD =outer medulla collecting duct, PCT = proximal convoluted tubule, TAL = thick ascending limb)

รูปที่ 2 กลไกการทำงานของ carbonic anhydrase type II (CAII) และ type IV(CAIV)[24]

ยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase type II และ IV มีผลลดการดูดกลับ HCO_3^- จาก proximal tubule ส่งผลทำให้มี HCO_3^- มากขึ้นในทางเดินปัสสาวะ เกิดภาวะปัสสาวะเป็นด่าง ทำให้ความสามารถในการละลายของเกลือ Ca^{2+} ลดลงในภาวะที่ปัสสาวะเป็นด่าง นอกจากนี้ zonisamide ทำให้มีการขับ Ca^{2+} และ PO_4^{-3} ออกทางปัสสาวะมากขึ้น และลดการขับ citrate ในปัสสาวะ (hypocitraturia) จากปัจจัยดังกล่าวทำให้ผลึกเกลือตกตะกอนและรวมตัวเป็นนิ่วในทางเดินปัสสาวะ และจากการศึกษาของ Masuda Y และคณะ ศึกษาผลของยา zonisamide ในการยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase พบว่าสามารถยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase แม้ว่าจะมีความแรงน้อยกว่ายา acetazolamide ประมาณ 100 เท่า อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Go T ศึกษาผลของยา zonisamide ต่อการเปลี่ยนแปลง pH ในปัสสาวะของผู้ป่วยหลังได้รับยา zonisamide เป็นระยะเวลา 1 เดือน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยหลังจากหยุดยา zonisamide เป็นระยะเวลา 1 เดือน พบว่า urine pH ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

ปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดนิ่วในไตจากยา zonisamide[22,26]

ต่อไปนี้เป็นปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดนิ่วในไต

- พันธุกรรม (genetic)
- มีประวัติเคยเป็นนิ่วมาก่อน
- มีประวัติในครอบครัวเป็นนิ่ว
- มีโรคประจำตัว เช่น โรคอ้วน ความดันโลหิตสูง ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ เกาต์ ภาวะเลือดเป็นกรดเรื้อรัง และความผิดปกติทางกายวิภาคในระบบทางเดินปัสสาวะ
- ภาวะขาดน้ำ (dehydration)
- การได้รับยาหลายชนิด เช่น การรับประทานยา zonisamide ร่วมกับยา topiramate หรือยา aceta-

zolamide พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วในไตเพิ่มขึ้น เนื่องจากพบว่าสามารถยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase ได้เช่นกัน

- ภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ

- Ketogenic diet คือ รูปแบบการรับประทานอาหารที่เน้นอาหารประเภทที่มีไขมันสูง โปรตีนเพียงพอ และคาร์โบไฮเดรตต่ำ เพื่อให้ร่างกายสลายไขมันเพื่อให้ได้สารคีโตน (ketone) ซึ่งเป็นรูปแบบการควบคุมอาหารที่ใช้รักษาโรคลมชักชนิดควบคุมยาก (difficult-to-control epilepsy) ซึ่งการรับประทานอาหารแบบ ketogenic diet ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ (hypercalciuria), ภาวะปัสสาวะเป็นกรด (urine acidification), และการขับ citrate ในปัสสาวะลดลง (hypocitraturia) ซึ่งภาวะดังกล่าวคล้ายคลึงกับการยับยั้งการทำงานของ carbonic anhydrase แต่อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอาจยังมีความไม่ชัดเจน เนื่องจากมีการศึกษาของ Kossoff และคณะ พบว่าอุบัติการณ์การเกิดนิ่วในไตในผู้ป่วยที่รับประทานอาหารแบบ ketogenic diet ร่วมกับยาในกลุ่ม carbonic anhydrase inhibitor ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่รับประทานอาหารแบบ ketogenic diet อย่างเดียว ($P = 0.82$)

อาการแสดงของนิ่วในไต[17]

ภาวะนิ่วในไต ที่เกิดจากผลึกแคลเซียม (calcium-based crystal) ที่เกาะกลุ่มกันอยู่ในทางเดินปัสสาวะ อาจจะไม่แสดงอาการ (asymptomatic calculi) แต่ตรวจพบจากการอัลตราซาวด์ (renal ultrasound) หรือมีอาการแสดง (symptomatic calculi) ก็ได้ เช่น

- ปวดหลังบริเวณไต (flank pain)
- ปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria)
- ปัสสาวะแสบขัด
- ถ่ายปัสสาวะไม่สุด

การวินิจฉัย[17]

การวินิจฉัยการเกิด urinary tract calculi มุ่งเน้นที่ประวัติของผู้ป่วย โดยประเมินจากผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเป็นนิ่วมาก่อนหรือประวัติครอบครัวเป็นนิ่ว ระยะเวลาและอาการแสดง ร่วมกับการตรวจร่างกาย ตรวจปัสสาวะ ซึ่งมักทำในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยการเกิดนิ่ว แม้ว่าจากการศึกษาของ Go T แสดงให้เห็นว่า urine pH ไม่สามารถใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนการเกิดภาวะนิ่วในไตจากยา zonisamide แต่ควรมีการตรวจ urine pH เสมอ เพื่อเป็นข้อมูลในการพิจารณาวินิจฉัยแยกจากภาวะโรคนิ่วอื่นๆ ด้วย นอกจากนี้อาจพิจารณาตรวจการเกิดผลึกเพื่อตรวจสอบองค์ประกอบของผลึก (crystal analysis) และใช้การตรวจไตทางภาพรังสี (renal ultrasound)

แนวทางการพิจารณาก่อนเริ่มยา zonisamide เพื่อป้องกันการเกิดนิ่วในไต[27]

- หลีกเลี่ยงการใช้ยา zonisamide ร่วมกับยา topiramate หรือยา acetazolamide และหลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารประเภท ketogenic ในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดก้อนนิ่ว

- หากพิจารณาแล้วพบว่าประโยชน์จากการรักษาด้วยยา zonisamide มีมากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะก้อนนิ่วในไต อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยา zonisamide ได้ โดยควรมีการเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด โดยการศึกษาของ Richards KC และคณะ แสดงให้เห็นว่ากรณีผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดก้อนนิ่วที่มีผลึกแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ การได้รับยา zonisamide ขนาดยา 400–600 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยโรคลมชักที่เป็นนิ่วในไต และตรวจติดตามผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์เป็นระยะเวลานานถึง 45 เดือน ไม่พบการ

กลับเป็นซ้ำของนิ่วในไตในผู้ป่วยที่ได้รับยา

แนวทางการจัดการเมื่อเกิดนิ่วในไตจากยา zonisamide[22]

- เมื่อสงสัยการเกิดหรือพบอาการของนิ่วในไต พิจารณาหยุดยา zonisamide และรักษาแบบประคับประคอง (supportive therapy)
- ให้ผู้ป่วยได้ดื่มน้ำในปริมาณที่เพียงพอ (adequate fluid intake)
- ตรวจติดตามอาการอย่างต่อเนื่อง

บทสรุป

การเกิดนิ่วในไตจากยา zonisamide ถึงแม้จะมีโอกาสเกิดขึ้นไม่มากนัก แต่ควรระมัดระวังและสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด เช่น อาการปวดแสบขัดขณะถ่ายปัสสาวะ ปัสสาวะเป็นเลือด ปวดหลังบริเวณไต เป็นต้น โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย เช่น กลุ่มที่มีประวัติครอบครัวเป็นนิ่วในไต หรือผู้ที่มีประวัติเป็นนิ่วมาก่อน ร่วมกับการรับประทานยา zonisamide และควรไปพบแพทย์ทันทีเมื่อสงสัยการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว

เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันประสาทวิทยา. การจัดจำแนกประเภทอาการชักและโรคลมชัก. ใน: กาญจนา อั๋นวงศ์, บรรณาธิการ. แนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชักสำหรับแพทย์. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ธนาเพรส;2559:หน้า 8-19.
2. สมศักดิ์ เทียมเก่า. การเลือกใช้ยากันชักในผู้ป่วยโรคลมชักอย่างเหมาะสม. วารสารสมาคมประสาทวิทยาศาสตร์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 2554;6(3):85-98.
3. Bassel W. Abou-Khali. Update on antiepileptic drugs 2019. Continuum. 2019;25(2, epilepsy):508-36.
4. Leppik IE. Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. Seizure. 2004; 13S:S5-S9.
5. Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. Clin Neuropharmacol. 2007; 30:230-40.
6. Baulac M. Introduction to zonisamide. Epilepsy Res. 2006;68:3-9.
7. Zonisamide: Drug information [Internet]: UpToDate. [cited 2019 April16]. Available from: http://www.uptodate.com.
8. Zonegran® (zonisamide) capsules [package insert]. Woodcliff Lake, NJ: Eisai Pharmaceuticals Inc.; 2006.
9. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Lunn MPT. Zonisamide for neuropathic pain in adults. (Cochrane Review) In : the Cochrane Library, Issue 1, Oxford: update Software; 2015.
10. Kwan SY, Chuang YC, Huang CW, Chen TC, Jou Sb, Dash A. Zonisamide: review of recent clinical evidence for treatment of epilepsy. CNS Neurosci Ther. 2015;21:683-91.
11. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2012;11:579-88.
12. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalviainen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013;54:551-63.
13. Baulac M, Patten A, Giorgi L. Long-term safety and efficacy of zonisamide versus carbamazepine monotherapy for treatment of partial seizures in adult with newly diagnosed epilepsy: Results of a phase 3, randomized, double-blind study. Epilepsia. 2014;55:1534-43.
14. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitenskyy V, Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. Epilepsia. 2005;46:31-41.
15. Hoy SM. Zonisamide: a review of its use in the management of adults with partial seizures. Drugs. 2013;73:1321–38.
16. U.S. Food and Drug Administration. Medication Guide Zonegran capsules. [cited 2019 Mar 9]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/

DrugSafety/UCM152828.pdf.

17. Portis AJ, Sundaram CP. Diagnosis and initial management of kidney stones. Am Fam Physician. 2001;63:1329-38.
18. Ramello A, Vitale C, Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. J Nephrol. 2000;13:S45-50.
19. Zaccara G, Specchio LM. Long-term safety and effectiveness of zonisamide in the treatment of epilepsy: a review of the literature. Neuropsychiatr Dis Treat. 2009;5:249-59.
20. Matlaga BR, Shah OD, Assimos DG. Drug-induced urinary calculi. Rev Urol. 2003;5:227-31.
21. Jion YI, Raff A, Grosberg BM, Evans RW. The risk and management of kidney stones from the use of topiramate and zonisamide in migraine and idiopathic intracranial hypertension. Headache. 2015;55:161-6.
22. Wroe S. Zonisamide and renal calculi in patients with epilepsy: how big an issue. Curr Med Res Opin. 2007;23:1765–73.
23. Go T. Zonisamide induces crystalluria without urinary pH changes in children and young adults. ISRN Neurol. 2013;2013:1-3.
24. Soleimani M, Rastegar A. Pathophysiology of renal tubular acidosis: core curriculum 2016. "American journal of kidney diseases : The official journal of the National Kidney Foundation." Am J Kidney Dis. 2016;68:488-98.
25. Masuda Y, Noguchi H, Karasawa T. Evidence against a significant implication of carbonic anhydrase inhibitory activity of zonisamide in its anticonvulsive effects. "Arzneimittel-Forschung." Arzneimittelforschung. 1994;44:267-9.
26. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EPG. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and ketogenic diet. Epilepsia. 2002;43:1168-71.
27. Richards KC, Smith MC, Verma A. Continued use of zonisamide following development of renal calculi. Neurology. 2005;64:763-4.

Alirocumab: ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม PCSK9 inhibitor

พิชญ์ภา พยุงพันธ์, ภ.บ.*

บทคัดย่อ

Alirocumab เป็นยาในกลุ่ม PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitor ซึ่งได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2015 เป็นยาลดไขมันคอเลสเตอรอลกลุ่มใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PCSK9 มีผลทำให้ลดการทำลาย LDL receptor ในเซลล์ตับและเพิ่มการเก็บกลับของ LDL-C เข้ามาในเซลล์ตับเพื่อทำลาย ส่งผลให้ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ใหญ่ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงชนิดปฐมภูมิเพื่อลด LDL-C โดยอาจใช้เป็นยารักษาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ เช่น statin หรือ ezetimibe นอกจากนี้ยังมีข้อบ่งใช้ใหม่ที่ได้รับการอนุมัติเพิ่มเติมจาก US FDA ในปี ค.ศ. 2019 คือ ใช้ในการลดความเสี่ยงในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลในผู้ใหญ่ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด จากการรวบรวมงานวิจัยที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา alirocumab เทียบกับ placebo หรือ ezetimibe พบว่า alirocumab มีประสิทธิภาพในการลด LDL-C ได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อย ได้แก่ อาการคันและการเกิดปฏิกิริยาบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา หากเปรียบเทียบด้านความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลพบว่ายา alirocumab มีความคุ้มค่าน้อยเมื่อเทียบจากราคาของปี ค.ศ. 2018 แต่ในเดือนกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2019 ได้มีประกาศลดราคายา alirocumab ลงร้อยละ 60 ซึ่งอาจจะทำให้ยามีความคุ้มค่ามากขึ้นเมื่อเทียบกับประสิทธิภาพในการรักษาและเพิ่มโอกาสเข้าถึงยาของผู้ป่วยมากขึ้น

คำสำคัญ: ยาลดไขมันในเลือด, alirocumab, PCSK9 inhibitor, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor

บทนำ[1-4]

ร่างกายมีไขมันที่สำคัญอยู่หลายชนิด เช่น ไตรกลีเซอไรด์ คอเลสเตอรอลและ phospholipid โดยในกระแสเลือดไขมันอยู่ในสภาวะที่เป็นอนุภาคที่เรียกว่า ไลโปโปรตีน เกิดจากการรวมตัวของไขมันกับโปรตีน ซึ่งสามารถแบ่งไลโปโปรตีนเป็น 5 ชนิดตามความหนาแน่นของอนุภาค ได้แก่ chylomicrons, very low density lipoproteins (VLDL), intermediate density lipoproteins (IDL), low density lipoproteins cholesterol (LDL-C), high density lipoproteins cholesterol (HDL-C) ลักษณะเฉพาะของไลโปโปรตีนแต่ละชนิดนั้นแสดงไว้ใน ตารางที่ 1

Chylomicrons เป็นไลโปโปรตีนที่มีขนาดใหญ่ที่สุด แต่มีความหนาแน่นน้อยที่สุด สร้างจากเซลล์บุทางเดินอาหาร ทำหน้าที่ขนส่งไตรกลีเซอไรด์ไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ และทำหน้าที่ขนส่งไตรกลีเซอไรด์ที่มาจากอาหาร

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ตารางที่ 1 ลักษณะเฉพาะของไลโปโปรตีนชนิดต่างๆ[4]

ชนิด	ความหนาแน่น (กรัม/มิลลิลิตร)	ไขมันที่เป็นส่วนประกอบหลัก	อัตราส่วนระหว่างไตรกลีเซอไรด์ต่อคอเลสเตอรอล	แหล่งสังเคราะห์
Chylomicrons remnants	<< 1.006	ไตรกลีเซอไรด์และคอเลสเตอรอลจากอาหาร	10:1	ลำไส้
Very low density lipoproteins (VLDL)	<1.006	ไตรกลีเซอไรด์ที่สร้างจากตับ	5:1	ตับ
Intermediate density lipoproteins cholesterol (IDL-C)	1.006-1.019	ไตรกลีเซอไรด์ที่สร้างจากตับและ cholesteryl esters*	1:1	แปรสภาพมาจาก VLDL
Low density lipoproteins cholesterol (LDL-C)	1.019-1.063	cholesteryl esters*	น้อยมาก	แปรสภาพมาจาก VLDL
High density lipoproteins cholesterol (HDL-C)	1.063-1.21	cholesteryl esters*	น้อยมาก	ลำไส้ ตับ plasma

*cholesteryl esters คือ คอเลสเตอรอลที่เชื่อมต่อกับกรดไขมันด้วยพันธะ ester

ไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ โดยไตรกลีเซอไรด์ใน chylomicrons จะถูกสลายด้วย lipoprotein lipase (LPL) โดยมี apoprotein-CII เป็น cofactor ทำให้ได้เป็นกรดไขมันอิสระสะสมไว้ในเนื้อเยื่อไขมัน

Very low-density lipoproteins (VLDL) เป็นไลโปโปรตีนที่สร้างจากตับ ทำหน้าที่ขนส่งไตรกลีเซอไรด์ที่สร้างจากตับ ไปสู่เนื้อเยื่อส่วนปลาย VLDL จะถูกสลายด้วย lipoprotein lipase (LPL) โดยมี apoprotein-CII เป็น cofactor ได้เป็น IDL และ LDL-C ตามลำดับ

Low density lipoproteins cholesterol (LDL-C) เป็นไลโปโปรตีนที่มีแกนกลางเป็น cholesteryl esters คือ คอเลสเตอรอลที่เชื่อมต่อกับกรดไขมันด้วยพันธะ ester ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักอยู่ตรงแกนกลาง การกำจัด LDL-C จากเลือดประมาณร้อยละ 50 เกิดขึ้นโดยอาศัย LDL receptor นำ LDL-C เข้าสู่เซลล์ตับจากกระบวนการ receptor-mediated endocytosis จากนั้น cholesteryl esters จะถูกสลายได้เป็นคอเลสเตอรอลอิสระแล้วนำไปใช้ประโยชน์ต่อไป

High density lipoproteins cholesterol (HDL-C) เป็นไลโปโปรตีนที่สร้างจากตับและลำไส้ มีหน้าที่สำคัญหลายอย่าง เช่น เป็นแหล่งสะสม apoprotein-CII และ apoprotein-E ซึ่งสามารถเคลื่อนย้ายไปยัง chylomicrons และ VLDL เพื่อให้ apoprotein-CII กระตุ้น lipoprotein lipase ให้สลายไตรกลีเซอไรด์ นอกจากนี้ยังมีบทบาทในการช่วยกำจัดคอเลสเตอรอลอิสระเปลี่ยนเป็น cholesteryl esters แล้วบรรจุเข้าไว้ในแกนกลางของ HDL-C ซึ่งกระบวนการกำจัดคอเลสเตอรอลอิสระจากเยื่อหุ้มเซลล์ของ macrophages และ foam cell ที่อยู่บริเวณผนังหลอดเลือดมีส่วนสำคัญในการลดการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง

ความผิดปกติของไลโปโปรตีนในเลือดเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น ความผิดปกติในการสังเคราะห์ไลโปโปรตีน การขนส่งหรือสลาย เป็นต้น โดยสามารถจำแนกความผิดปกติเป็น 2 สาเหตุ ได้แก่

1. Hypolipoproteinemia คือ ภาวะที่ร่างกายมีระดับไลโปโปรตีนในเลือดต่ำกว่าปกติซึ่งพบไม่บ่อยและมีความสำคัญทางคลินิกค่อนข้างน้อย

2. Hyperlipoproteinemia คือ ภาวะที่ร่างกาย

มีระดับไลโปโปรตีนในเลือดสูงกว่าปกติ ซึ่งอาจแบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อย คือ

2.1 Familial hyperlipoproteinemia เป็นภาวะที่มีผลมาจากความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของไลโปโปรตีนโดยตรงซึ่งมักเกิดจากกรรมพันธุ์ การจำแนกมีหลายวิธีซึ่งหากแบ่งตามสาเหตุของการเกิดโรคและพยาธิสรีรวิทยาสามารถแบ่งออกเป็นประเภทต่าง ๆ ดังที่สรุปในตารางที่ 2

2.2 Secondary hyperlipoproteinemia เป็นภาวะที่ระดับไลโปโปรตีนในเลือดสูงขึ้นจากผลของโรค ภาวะความผิดปกติต่างๆ ของร่างกาย ฤทธิ์ของยาหรือฮอร์โมน เช่น โรคไต โรคตับ โรคเบาหวาน การดื่มแอลกอฮอล์ และภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ เป็นต้น

ความผิดปกติของไขมันในเลือดและปัจจัยร่วมอื่นๆ เช่น การสูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง น้ำตาลในเลือดสูง ภาวะน้ำหนักเกิน เป็นต้น มีผลนำไปสู่การเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ซึ่งทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้น การควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่างๆ รวมถึงการควบคุมระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในระดับเหมาะสมจึงเป็นสิ่งสำคัญในการลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

กลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในปัจจุบัน[2,4-7]

1. Niacin (nicotinic acid)

ยา niacin หรือ nicotinic acid เป็นวิตามินที่ละลายน้ำ (vitamin B_3) สามารถให้โดยการรับประทานได้ มีประสิทธิภาพในการลดไตรกลีเซอไรด์ ได้ร้อยละ 20-50 ลด LDL-C ได้ร้อยละ 5-25 และสามารถเพิ่ม HDL-C ได้ร้อยละ 10-25

กลไกการออกฤทธิ์เกิดจากการที่ยาไปยับยั้งการปล่อย non-esterified fatty acids (NEFAs) จาก

ตารางที่ 2 ประเภทของภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ[3]

ประเภท	ส่วนที่เกิดความผิดปกติ	ชนิดของไลโปโปรตีนที่สูงขึ้น	Phenotype
Familial Chylomicronemia	LPL-deficiency, Apo C-II deficiency	Chylomicrons	Type-l
Familial hypertriglyceridemia	unknown	VLDL occasionally Chylomicrons	Type IV Occasionally V
Familial dysbetalipoproteinemia	Abnormal Apo-E	VLDL and Chylomicrons remnants	Type lll
Familial combined hyperlipidemia	unknown	VLDL and LDL	Type llb Sometime lla or IV rarely V
Familial hepatic lipase deficiency	Hepatic lipase	VLDL remnants	Type lll deficiency
Familial hyper cholesterolemia	LDL-receptor	LDL	Type ll
Familial defective apoB-100	Abnormal apo B-100	LDL	Type lla
Autosomal recessive hypercholesterolemia	ARH gene	LDL	Type lla
Autosomal dominant hyper cholesterolemia	PCSK9 gene	LDL	Type lla

Apo = Apoprotein, ARH = Autosomal Recessive Hypercholesterolemia, LDL= low density lipoproteins cholesterol, LPL = lipoprotein lipase, PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor, VLDL = Very low density lipoproteins

adipose tissue ทำให้มีระดับ NEFAs ในเลือดลดลง ลดการเก็บกลับ NEFAs มาที่ตับและลดการสังเคราะห์ไตรกลีเซอไรด์ในตับ ส่งผลให้ตับสร้าง VLDL ได้ลดลง ดังนั้นจึงมีผลทำให้ LDL-C ลดลงด้วย นอกจากนี้ยังมีผลยับยั้งการกำจัด apoprotein-AI ทำให้มี HDL-C เพิ่มขึ้น

ยากลุ่มนี้มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาค่อนข้างมากที่พบบ่อยและเป็นปัญหาสำหรับผู้ป่วย คือ อาการผิวหนังแดงและร้อนวูบวาบ อาการคันของผิวหนัง ซึ่งอาการดังกล่าวมักเกิดขึ้นเมื่อใช้ยา immediate-released niacin แต่จะเกิดน้อยกว่าเมื่อใช้รูปแบบ sustained-release niacin หรือ extended-release niacin อาการทางผิวหนังที่เกิดขึ้นมักจะลดน้อยลงไปเมื่อได้รับยาไประยะเวลาหนึ่ง

2. Bile acid sequestering agent

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ cholestyramine ซึ่งเป็น polymeric cationic exchange resins ขนาดใหญ่ที่ไม่ละลายน้ำแต่สามารถจับกับกรดน้ำดีในลำไส้เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ไม่สามารถดูดซึมได้ ซึ่งสารประกอบเชิงซ้อนนี้จะถูกขับออกทางอุจจาระ จึงทำให้ต้องเพิ่มการสร้างกรดน้ำดีจากคอเลสเตอรอลในเซลล์ตับ ทำให้เพิ่มการนำ LDL-C เข้าสู่ตับและมีผลให้ LDL-C ในเลือดลดลง ยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพลด LDL-C ได้ร้อยละ 15-30 และ ลดไตรกลีเซอไรด์ ได้ร้อยละ 20

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ ท้องผูก คลื่นไส้ อาเจียน (เพราะยามีกลิ่นเหม็น) อาหารไม่ย่อย ริดสีดวงทวาร จึงควรแนะนำให้ดื่มน้ำมากๆ และอาจทำให้เกิดการสูญเสียวิตามินที่ละลายในไขมันจึงควรให้วิตามินเสริมด้วย

ยาในกลุ่มนี้ขัดขวางการดูดซึมยาชนิดอื่นได้ ดังนั้นควรรับประทานยาชนิดอื่นก่อน อย่างน้อย 1 ชั่วโมงก่อนรับประทาน cholestyramine หรือ อย่างน้อย 2 ชั่วโมงหลังรับประทาน cholestyramine

3. Fibric acid และอนุพันธ์ (Fibrates)

ยากลุ่มนี้ ได้แก่ gemfibrozil และ fenofibrate ออกฤทธิ์กระตุ้น peroxisome proliferator-activated receptor-α (PPAR-α) ซึ่งเป็น hormone-activated nuclear factor ทำให้เพิ่มการ oxidation กรดไขมันอิสระในตับ ลดการสังเคราะห์ ไตรกลีเซอไรด์จากตับและเพิ่มการทำงานของ lipoprotein lipase (LPL) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ควบคุมการสลายไตรกลีเซอไรด์และ phospholipids จาก VLDLs และ chylomicrons มีผลทำให้ลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในกระแสเลือด และยังมีผลยับยั้งการสร้าง apoprotein-CIII ซึ่งทำให้ลดกระบวนการสลาย triglyceride-rich lipoproteins นอกจากนี้ยังเพิ่มระดับ HDL-Cและเพิ่มการสร้าง apoprotein-AI และ apoprotein-AII ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของ HDL-C อีกด้วย มีข้อบ่งใช้ในการรักษาไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงที่เกิดจากมี VLDL-C สูง นอกจากนี้ยังใช้ในผู้ที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงจากการได้รับยาต้านไวรัสกลุ่ม protease inhibitors ยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพลดไตรกลีเซอไรด์ ได้ร้อยละ 20-50 เพิ่ม HDL-C ได้ร้อยละ 10-25

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา คือ ผื่นผิวหนัง ลมพิษ ผมร่วง ปวดกล้ามเนื้อ เพลีย ปวดศีรษะ โลหิตจาง นิ่วในถุงน้ำดี เป็นต้น และมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับและไตบกพร่อง

4. HMG-CoA reductase inhibitors หรือ statin

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase) ซึ่งเป็น rate-limiting step ในกระบวนการชีวสังเคราะห์ของคอเลสเตอรอล โดยออกฤทธิ์เป็นตัวยับยั้งแบบแข่งขันของเอนไซม์ HMG-CoA reductase เมื่อเอนไซม์นี้ถูกยับยั้ง เซลล์จะดึงคอเลสเตอรอลจาก LDL-C มาใช้แทน โดยอาศัย LDL

receptor ในตับเป็นตัวนำ LDL-C ในเลือดเข้าเซลล์ ผลคือทำให้มีการใช้ LDL-C ในเลือดมากขึ้น ทำให้ปริมาณ LDL-C ในเลือดลดลง

อาการไม่พึงประสงค์จากยากลุ่มนี้ คือ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ นอนไม่หลับ ปวดกล้ามเนื้อ ระดับ alkaline phosphatase, transaminase, creatine kinase เพิ่มขึ้น ผู้ที่รับประทานยากลุ่มนี้ควรรับการตรวจการทำงานของตับเป็นระยะๆ

ยากลุ่มนี้ ได้แก่ lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin, rosuvastatin, pitavastatin ซึ่งสามารถจัดเป็นกลุ่มตามประสิทธิภาพในการลด LDL-C ได้ดังแสดงในตารางที่ 3

5. Cholesterol absorption inhibitors

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ ezetimibe สามารถลด LDL-C ได้ร้อยละ 13-20 ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอลจากลำไส้เล็ก โดยมีตำแหน่งออกฤทธิ์อยู่ที่ Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) ซึ่งเป็น sterol transporter ที่ทำหน้าที่ควบคุมการดูดซึมคอเลสเตอรอลและ phytosterols เมื่อเกิดการยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอล ทำให้การส่งคอเลสเตอรอลจากลำไส้เล็กไปยังตับลดลง ทำให้คอเลสเตอรอลในตับมีน้อย มีผลให้เพิ่มการนำคอเลสเตอรอลในเลือดมาใช้มากขึ้น จึงทำให้ลดคอเลสเตอรอลในเลือดได้ อาการไม่พึงประสงค์ของยา ได้แก่ ท้องเสีย เพลีย ไอ ปวดกล้ามเนื้อเป็นต้น

ยากลุ่มใหม่ที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

กลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในปัจจุบันที่กล่าวมาข้างต้นนั้นแต่ละกลุ่มมีประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแตกต่างกัน ยาบางกลุ่มมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยบางประเภท เช่น ผู้ที่มีภาวะตับและไตบกพร่อง ยาบางชนิดเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้ จึงมีการคิดค้นยาใหม่ๆ เพื่อใช้ในการใช้ลดไขมันในเลือดผิดปกติ ซึ่งล่าสุดมีการค้นพบยาลดไขมันในเลือดกลุ่มใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างจากเดิม โดยยากลุ่มใหม่ออกฤทธิ์ยับยั้งที่เอนไซม์ PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)

การค้นพบยีนและหน้าที่ของ PCSK9[10-11]

ในปี ค.ศ. 2003 ได้มีการค้นพบเอนไซม์ PCSK9 เป็นครั้งแรกโดยพบอยู่บริเวณ LDL receptor ในตับ ซึ่งจะถูกกระตุ้นให้ทำงานโดยยีน PCSK9 และในปีเดียวกันมีรายงานเกี่ยวกับผู้ที่มีภาวะระดับไขมันในเลือดสูงผิด

ตารางที่ 3 ชนิดของยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors หรือ statin ตามประสิทธิภาพในการลด LDL-C[7]

กลุ่มที่มีความแรงสูง	กลุ่มที่มีความแรงปานกลาง	กลุ่มที่มีความแรงต่ำ
ลด LDL-C ได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50	ลด LDL-C ได้ร้อยละ 30-49	ลด LDL-C น้อยกว่า ร้อยละ 30
Atorvastatin ขนาดใช้ยา 40 และ 80 มิลลิกรัม	Atorvastatin ขนาดใช้ยา 10 และ 20 มิลลิกรัม	
Rosuvastatin ขนาดใช้ยา 20 และ 40 มิลลิกรัม	Rosuvastatin ขนาดใช้ยา 5 และ 10 มิลลิกรัม	
	Simvastatin ขนาดใช้ยา 20-40 มิลลิกรัม	Simvastatin ขนาดใช้ยา 10 มิลลิกรัม
	Pravastatin ขนาดใช้ยา 40 และ 80 มิลลิกรัม	Pravastatin ขนาดใช้ยา 10-20 มิลลิกรัม
	Lovastatin ขนาดใช้ยา 40 และ 80 มิลลิกรัม	Lovastatin ขนาดใช้ยา 40 และ 80 มิลลิกรัม
	Fluvastatin XL ขนาดใช้ยา 80 มิลลิกรัม	Fluvastatin ขนาดใช้ยา 20-40 มิลลิกรัม
	Fluvastatin ขนาดใช้ยา 40 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	
	Pitavastatin ขนาดใช้ยา 1-4 มิลลิกรัม	

ปกติที่มีสาเหตุจากพันธุกรรมที่มีการกลายพันธุ์ของยีน PCSK9 แบบทำงานมากขึ้นทำให้ LDL receptor ในตับลดลงและมี LDL-C ในกระแสเลือดสูงขึ้น

ต่อมาในปี ค.ศ. 2006 มีการค้นพบการกลายพันธุ์ของยีน PCSK9 แบบทำงานน้อยลง ทำให้มี LDL receptor ในตับมากขึ้น ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ชนิดนี้ตรวจพบระดับ LDL-C ต่ำและมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดต่ำ ทำให้ PCSK9 กลายเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

จนกระทั่งในปี ค.ศ. 2015 องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาได้ขึ้นทะเบียนยาลดไขมันคอเลสเตอรอลกลุ่มใหม่ที่ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PCSK9 มีผลทำให้ลดการทำลาย LDL receptor และเพิ่มการเก็บกลับของ LDL-C เข้ามาในตับเพื่อทำลาย ทำให้ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง ในบทความนี้จะให้ข้อมูลของยา alirocumab ซึ่งเป็นยาลดไขมันคอเลสเตอรอลกลุ่มใหม่ที่ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PCSK9

ยา alirocumab

ข้อมูลทั่วไป[8-9]: alirocumab มีจำหน่ายในประเทศไทยในชื่อการค้า คือ Praluent®

สูตรโมเลกุล[9]: $C_{6472}H_{9996}N_{1736}O_{2032}S_{42}$

รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยา alirocumab[9]

รูปแบบยา:

ผลิตภัณฑ์ยาฉีดที่เป็นสารละลายใส ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน มี 4 รูปแบบ ดังนี้

- ยาฉีดรูปแบบปากกาที่บรรจุยาพร้อมฉีด (solution for injection in pre-filled pen) ขนาด 75 มิลลิกรัม
- ยาฉีดรูปแบบปากกาที่บรรจุยาพร้อมฉีด (solution for injection in pre-filled pen) ขนาด 150 มิลลิกรัม
- ยาฉีดรูปแบบกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีด (solution for injection in pre-filled syringe) ขนาด 75 มิลลิกรัม
- ยาฉีดรูปแบบกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีด (solution for injection in pre-filled syringe) ขนาด 150 มิลลิกรัม

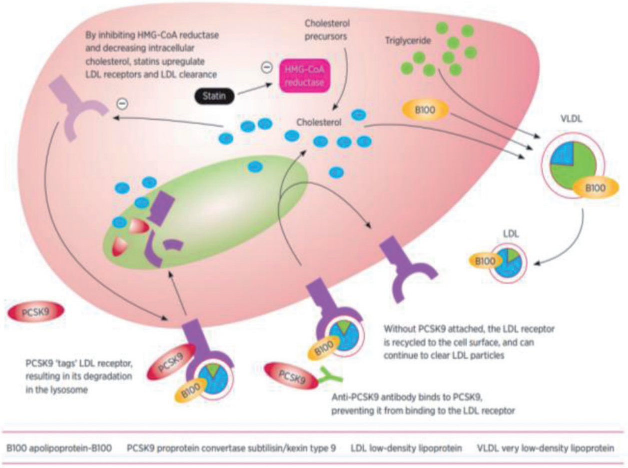
ส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์:

- Histidine (8 มิลลิโมล/ลิตร ในยาขนาด 75 มิลลิกรัม และ 6 มิลลิโมล/ลิตร ในยาขนาด 150 มิลลิกรัม)
- Polysorbate 20 (0.1 มิลลิกรัม)
- Sucrose (100 มิลลิกรัม)
- Water for Injection USP ที่มี pH 6.0

เภสัชพลศาสตร์[10-11]

PCSK9 เป็นโปรตีนกลุ่ม proprotein convertase ถูกกระตุ้นการทำงานโดยยีน PCSK9 ที่อยู่ในตับ โดยเมื่อ PCSK9 จับกับ LDL receptor บนผิวของเซลล์ตับจะทำให้เกิดการทำลาย LDL receptor

ยา alirocumab เป็น monoclonal antibody ของมนุษย์ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PCSK9 ทำให้มี PCSK9 ไปจับกับ LDL receptor น้อยลง ดังนั้น LDL receptor จึงถูกทำลายน้อยลงและสามารถเพิ่มการเก็บกลับของ LDL-C เข้ามาในตับเพื่อทำลาย มีผลให้ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 กลไกกลการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม PCSK9 inhibitor[10]

เภสัชจลนศาสตร์[8]

การดูดซึมยา

หลังฉีดยา alirocumab เข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 75 และ 150 มิลลิกรัม จะได้ความเข้มข้นสูงสุดในเลือดหลังฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง (t_{max}) ประมาณ 3-7 วัน และเมื่อฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังบริเวณหน้าท้อง แขนส่วนบนหรือที่อื่นๆ ที่ใกล้เคียงกันพบว่ามีค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ร้อยละ 85 และระดับยาคงที่หลังจากให้ยาไป 2-3 ครั้ง

การกระจายยา

หลังจากฉีดยา alirocumab เข้าหลอดเลือดดำ พบว่า มีปริมาตรการกระจายตัว 0.04-0.05 ลิตรต่อกิโลกรัม

การเปลี่ยนสภาพยา

ยา alirocumab ไม่ต้องผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมผ่าน cytochrome P450 หรือ transporter proteins เช่น P-glycoprotein, organic-anion-transporting polypeptide เนื่องจากยา alirocumab เป็นโปรตีนชนิดหนึ่ง ที่จะย่อยสลายกลายเป็นเพปไทด์สายสั้นและกรดอะมิโน

การขจัดยา

การกำจัดยามี 2 ทาง คือ ถ้าระดับยาไม่สูงมากยาจะถูกกำจัดโดยไปจับกับตำแหน่งออกฤทธิ์ คือ ไปจับกับ PCSK9 หากมีระดับยาสูงจะถูกกำจัดผ่านทาง proteolytic pathway และพบว่าในผู้ป่วยที่ฉีดยาขนาด 75 หรือ 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ยาจะมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 17-20 วัน แต่เมื่อให้ยา alirocumab ร่วมกับ statin พบว่า ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของยา alirocumab ลดลงเหลือ 12 วัน โดยไม่มีผลทางคลินิกและไม่ต้องปรับขนาดยา

ปฏิกิริยาระหว่างยา[12]

ผลของยา alirocumab ต่อยาอื่นๆ

เนื่องจากยา alirocumab เป็น ผลิตภัณฑ์ทางชีวภาพจึงไม่มีผลทางเภสัชจลนศาสตร์ ต่อยาอื่นๆ และไม่มีผลต่อ cytochrome P450

ผลของยาอื่นๆ ต่อยา alirocumab

ยาลดไขมันกลุ่ม statin และยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ มีผลเพิ่มการผลิต PCSK9 ซึ่งเป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยา alirocumab เมื่อให้ยา alirocumab ร่วมกับ statin, ezetimibe, และ fenofibrate จึงมีผลทำให้ลดการจับระหว่างยา alirocumab กับ PCSK9 โดยลดลงร้อยละ 40, 15, และ 35 ตามลำดับ แต่อย่างไร

ก็ตามประสิทธิภาพในการลด LDL-C ยังคงไม่เปลี่ยนแปลงหากให้ยาแบบทุก 2 สัปดาห์

การศึกษาทางคลินิก

งานวิจัยที่ 1 The ODYSSEY LONG TERM[13]

เป็นงานวิจัยที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา alirocumab รูปแบบงานวิจัยเป็น multicenter, double-blind, placebo-controlled trial เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 ศึกษาในประชากรจำนวน 2,341 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ยา alirocumab 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 1,533 คน กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab จำนวน 788 คน ผู้เข้าร่วมการวิจัยมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดยทำการวิจัยแบบ add-on therapy คือ ให้ยา alirocumab เสริมจากยาเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับ เช่น ยาลดไขมันกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้ หรืออาจให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ งานวิจัยใช้ระยะเวลาทั้งหมด 78 สัปดาห์ โดยวัดผลการวิจัยหลักเป็นการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์

อายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมการวิจัยเท่ากับ 60 ปี (18-89 ปี) โดยเป็นเพศหญิงร้อยละ 37.8 มีค่า BMI เฉลี่ย 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร เป็นกลุ่ม Caucasian ร้อยละ 93 กลุ่ม Black ร้อยละ 3 และ กลุ่ม Hispanic/Latino ร้อยละ 5 โดยเป็นผู้ที่มีระดับ LDL-C ในเลือดสูงมากจากพันธุกรรมชนิด heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) ร้อยละ 18 และ non-FH ร้อยละ 69 และ ค่าไขมัน LDL-C เริ่มต้นเฉลี่ย 122 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

ผลที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีระดับ LDL-C เฉลี่ยลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab ร้อยละ 61.9 (P<0.001) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและผลการรักษายังมีผลต่อเนื่องไปจนถึง 78 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ย LDL-C ของกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab เท่ากับ 48 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab เท่ากับ 119 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

หากเทียบกับเป้าหมายในการลด LDL-C ให้ได้ต่ำกว่า 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีระดับ LDL-C ลดลงต่ำกว่าเป้าหมายที่กำหนด ร้อยละ 79.3 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab พบว่าลดลงต่ำกว่าเป้าหมายที่กำหนด ร้อยละ 8.0 ซึ่งประสิทธิภาพในการลด LDL-C แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001)

ด้านความปลอดภัยพบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกัน โดยกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจนทำให้ต้องหยุดยา ร้อยละ 7.2 (เทียบกับยาหลอกของยา alirocumab พบ ร้อยละ 5.8) ยา alirocumab เกิดผลข้างเคียงบริเวณที่ฉีด ร้อยละ 5.9 (เทียบกับยาหลอกของยา alirocumab พบ ร้อยละ 4.2) ปวดกล้ามเนื้อ ร้อยละ 5.4 (เทียบกับยาหลอกของยา alirocumab พบ ร้อยละ 2.9) อาการทางระบบประสาท ร้อยละ 1.2 (เทียบกับยาหลอกของยา alirocumab พบ ร้อยละ 0.5) และ อาการทางตา ร้อยละ 2.9 (เทียบกับยาหลอกของยา alirocumab พบ ร้อยละ 1.9)

งานวิจัยที่ 2 ODYSSEY COMBO I[14]

เป็นงานวิจัยที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา alirocumab รูปแบบงานวิจัยเป็น multicenter, randomized, double-blind เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 ศึกษาในประชากรจำนวน 316 คน ที่ใช้ระยะเวลาทั้งหมด 52 สัปดาห์โดยทำการสุ่มประชากรแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 209 คน และกลุ่มที่ได้

รับยาหลอกจำนวน 107 คน ให้ยา alirocumab เสริมจากยาเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับ (add-on therapy) เช่น ยาลดไขมันกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้หรืออาจให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ โดยวัดผลการวิจัยหลักเป็นการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์

อายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมการวิจัยเท่ากับ 63 ปี (39-87 ปี) เป็นเพศหญิง ร้อยละ 34 ค่า BMI เฉลี่ย 32 กิโลกรัม/ตารางเมตร เป็นกลุ่ม Caucasian ร้อยละ 16 กลุ่ม Black ร้อยละ 16 และ กลุ่ม Hispanic/Latino ร้อยละ 11 ค่าไขมัน LDL-C เริ่มต้นเฉลี่ย 102 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

โดยกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ในช่วงแรกให้ฉีดยาขนาด 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ และหากระดับ LDL-C ในสัปดาห์ที่ 8 LDL-C ยังมากกว่าหรือเท่ากับ 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร สามารถปรับเพิ่มยาเป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ในสัปดาห์ที่ 12 ของการวิจัย

ผลที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีระดับ LDL-C ลดลง ร้อยละ 48.2 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นและกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมี LDL-C ลดลง ร้อยละ 2.3 โดยคิดเป็นค่าเฉลี่ยของความแตกต่างระหว่างกลุ่มเท่ากับ ร้อยละ 45.9 (P<0.0001) หากเทียบกับเป้าหมายในการลด LDL-C ให้ได้ต่ำกว่า 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ค่า LDL-C ลดลงต่ำกว่าเป้าหมายที่กำหนด ร้อยละ 75 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าลดลงต่ำกว่าเป้าหมายที่กำหนด ร้อยละ 9 ซึ่งมีประสิทธิภาพเหนือกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001)

ด้านความปลอดภัยของยาพบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกัน มีรายงานการหยุดยาหรือเสียชีวิตจากการใช้ยาแต่ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม ส่วนผลข้างเคียงต่อบริเวณที่ฉีดยา ในกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab พบ ร้อยละ 5.3 (เทียบกับยาหลอกของยา alirocumab พบ ร้อยละ 2.8) ซึ่งมีความรุนแรงน้อยและไม่ทำให้ต้องหยุดยา เกิดปฏิกิริยาการแพ้ในกลุ่มที่ใช้ alirocumab ร้อยละ 8.7 (เทียบกับยาหลอกของยา alirocumab พบ ร้อยละ 6.5) อาการทางระบบประสาทและความจำมีรายงานเกิดขึ้นแต่พบน้อย

การวิจัยนี้มีการศึกษาถึงแอนติบอดี้ต่อต้านยา (anti-drug antibodies; ADAs) พบว่าเกิดมีการสร้างแอนตี้บอดี้มาลบล้างฤทธิ์ของยา alirocumab โดยระยะเวลาเฉลี่ยที่เริ่มเกิด คือ สัปดาห์ที่ 12 ของการให้ยา พบร้อยละ 6.6 (13 จาก 197 คน) โดยพบว่าไม่ส่งผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา alirocumab

งานวิจัยที่ 3 ODYSSEY FH I และ งานวิจัยที่ 4 FH II[15]

เป็นงานวิจัยประเภท multicenter, multinational, randomized, double blind, placebo-controlled และเป็นงานวิจัยระยะที่ 3 โดยทำการวิจัยในประชากรจำนวน 735 คน โดยทำการศึกษาแบบ add-on therapy คือ ให้ยา alirocumab เสริมจากยาเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับ เช่น ยาลดไขมันกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้หรืออาจให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ ระยะเวลาวิจัยทั้งหมด 78 สัปดาห์โดยแบ่งเป็น 2 งานวิจัยย่อย ดังนี้

FH I: 486 คน เป็นกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab 323 คน และ กลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab 163 คน

FH II: 249 คน เป็นกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab 167 คน และ กลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab 82 คน

กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ในช่วงแรกให้ฉีดยาขนาด 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ และหากระดับ

LDL-C ในสัปดาห์ที่ 8 ยังมากกว่าหรือเท่ากับ 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร สามารถเพิ่มยาเป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ได้ในสัปดาห์ที่ 12 ของการวิจัย วัดผลการวิจัยหลักเป็นการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์

อายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมการวิจัยเท่ากับ 52 ปี (20-87 ปี) เป็นเพศหญิง ร้อยละ 44 ค่า BMI เฉลี่ย 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร เป็นกลุ่ม Caucasian ร้อยละ 94 กลุ่ม Black ร้อยละ 1 และ กลุ่ม Hispanic/Latino ร้อยละ 3 โดยเป็นผู้ที่มีระดับ LDL-C ในเลือดสูงมากจากพันธุกรรมชนิด HeFH ร้อยละ 100 มีค่าไขมัน LDL-C เฉลี่ยประมาณ 145 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

ผลที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์ในการวิจัยย่อย FH I พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C เฉลี่ยลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 57.9 โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value: <0.0001) และจากการวิจัยย่อย FH II พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C เฉลี่ยลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 51.4 โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.0001)

ด้านอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาพบว่าจากงานวิจัย FH I มีผู้ร่วมการวิจัยหยุดยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ร้อยละ 3.4 (เทียบกับยาหลอกพบ ร้อยละ 6.1) และเกิดผลข้างเคียงบริเวณที่ฉีด ร้อยละ 12.4 (เทียบกับยาหลอกพบ ร้อยละ 11.0) จากงานวิจัย FH II มีผู้ร่วมการวิจัยหยุดยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ร้อยละ 3.6 (เทียบกับยาหลอกพบ ร้อยละ 1.2) และเกิดผลข้างเคียงบริเวณที่ฉีด ร้อยละ 11.4 (เทียบกับยาหลอกพบ ร้อยละ 7.4)

พบการสร้างแอนตี้บอดี้มาลบล้างฤทธิ์ของยา alirocumab โดยระยะเวลาเฉลี่ยที่เริ่มเกิด คือ สัปดาห์ที่ 12 ของการให้ยา พบในกลุ่มย่อย FH I ร้อยละ 0.6 (2 คน) และในกลุ่มย่อย FH II ร้อยละ 0.6 (1 คน) ซึ่งการสร้างแอนติบอดี้ต่อต้านยานั้นมีรูปแบบที่ไม่แน่นอน คือ พบทั้งแบบที่มีการสร้างแอนตี้บอดี้มาลบล้างฤทธิ์ของยาแล้วทำให้ประสิทธิภาพของยา alirocumab ลดลง แต่ยายังคงมีประสิทธิภาพลด LDL-C ได้ถึงร้อยละ 66 จากค่าเริ่มต้นเมื่อให้ยาไปต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 16 สัปดาห์ซึ่งพบจำนวน 1 คน และแบบที่มีการสร้างแอนตี้บอดี้มาลบล้างฤทธิ์ของยาแต่ไม่มีผลต่อประสิทธิภาพในการลด LDL-C ของยา alirocumab ซึ่งพบจำนวน 2 คน

งานวิจัยที่ 5 ODYSSEY COMBO II[16]

เป็นงานวิจัยที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา alirocumab รูปแบบงานวิจัยเป็น double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group ระยะเวลาวิจัยทั้งหมด 52 สัปดาห์ ทำการวิจัยในประชากรจำนวน 720 คน ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดได้จากการใช้ยากลุ่ม statin เพียงอย่างเดียว โดยทำการศึกษาแบบ add-on therapy คือ ให้ยา alirocumab หรือยา ezetimibe เสริมจากยาลดไขมันกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้ การวิจัยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

- กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ (อาจมีการปรับยาเป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์) ร่วมกับยาหลอกของ ezetimibe จำนวน 479 คน โดยให้ร่วมกันกับยาลดไขมันกลุ่ม statin ขนาดเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับ
- กลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab ทุก 2 สัปดาห์ร่วมกับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง จำนวน 241 คน โดยให้ร่วมกันกับยาลดไขมันกลุ่ม statin ขนาดเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับ

ผู้เข้าร่วมวิจัยร้อยละ 99.8 ได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statin อายุเฉลี่ยประมาณ 62 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 25 มีค่า BMI เฉลี่ย 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร เป็น กลุ่ม Caucasian ร้อยละ 84.3 กลุ่ม Black ร้อยละ 4.4 และกลุ่ม Hispanic/Latino ร้อยละ 11.3 มีโรคเบาหวานร่วมด้วย ร้อยละ 30 มีค่าไขมัน LDL-C เฉลี่ย 109 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และต้องปรับขนาดยา alirocumab เป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ร้อยละ 18.4 วัดผลการวิจัยหลักเป็นการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์

ผลการวิจัยที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 50.6 และกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ลดลงร้อยละ 20.7 โดยกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab สามารถลด LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ร้อยละ 29.8 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI -34.4 to -25.3, P <0.0001)

กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ร้อยละ 77.0 และกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ร้อยละ 45.6 สามารถลด LDL-C ได้น้อยกว่า 1.8 มิลลิโมล/ลิตร ค่าเฉลี่ย LDL-C ของกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab เท่ากับ 1.3 มิลลิโมล/ลิตร และกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe เท่ากับ 2.1 มิลลิโมล/ลิตร โดยยังมีผลต่อเนื่องจนถึง 52 สัปดาห์

จากการใช้ยาพบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลให้ถึงเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ร้อยละ 0.4 (จำนวน 2 คน) และกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ร้อยละ 1.7 (จำนวน 4 คน) และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 18.8 ของกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab และ ร้อยละ 17.8 ของกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe) และในกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีผู้ร่วมวิจัยหยุดยาเนื่องจากไม่สามารถทนอาการไม่พึงประสงค์ของยาได้มากกว่า (ร้อยละ 7.5 ของกลุ่มที่ได้รับ alirocumab และ ร้อยละ 5.4 ของกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe)

งานวิจัยที่ 6 ODYSSEY ALTERNATIVE[17]

เป็นงานวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา alirocumab กับยา ezetimibe รูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group ทำการวิจัยในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับปานกลางถึงมากที่ไม่สามารถใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin เนื่องจากไม่สามารถทนต่ออาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อที่เกิดจากยาได้ (statin intolerance) โดยทำการศึกษาแบบ mono therapy คือ ใช้ยาเพียงชนิดเดียวในการรักษาแต่ละกลุ่ม ทำการวิจัยในประชากรจำนวน 314 คน โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

- กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ร่วมกับ ยาหลอกของยา ezetimibe หรือยา atorvastatin จำนวน 126 คน
- กลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe 10 มิลลิกรัม ต่อวัน ร่วมกับ ยาหลอกของยา alirocumab ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 125 คน
- กลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin 20 มิลลิกรัม ต่อวัน ร่วมกับยาหลอกของยา alirocumab ทุก 2 สัปดาห์ (statin rechallenge) จำนวน 63 คน

ทำการวิจัยเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์และกลุ่มที่ได้ยา alirocumab อาจมีการปรับขนาดยาเป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ในสัปดาห์ที่ 12 ของการวิจัยโดยขึ้นกับระดับ LDL-C ในสัปดาห์ที่ 8 วัดผลการวิจัยหลักเป็นการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์

ผู้เข้าร่วมการวิจัยมีอายุเฉลี่ย 63 ปี เป็นเพศหญิง ร้อยละ 45.2 มีค่า BMI เฉลี่ย 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร เป็น กลุ่ม Caucasian ร้อยละ 92.9 กลุ่ม Black

ร้อยละ 4 และ กลุ่ม Hispanic/Latino ร้อยละ 3.2 ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมดมีโรคหลอดเลือดหัวใจและมีความเสี่ยงระดับปานกลางถึงมาก มีค่า LDL-C เริ่มต้นเฉลี่ย 191.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และเคยมีประวัติเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อจากการใช้ยากลุ่ม statin

ผลการวิจัยที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีค่าเฉลี่ย LDL-C ลดลงร้อยละ 45.0 กลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe มีค่าเฉลี่ย LDL-C ลดลงร้อยละ 14.6 โดยกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีระดับ LDL-C เฉลี่ยลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ezetimbe ร้อยละ 30.4 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.0001)

ส่วนในเรื่องของอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อที่เกิดจากยา พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีอาการน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin ร้อยละ 39 (hazard ratio 0.61, 95%Cl = 0.38–0.99, P= 0.042)

งานวิจัยที่ 7 ODYSSEY OUTCOME[18]

เป็นงานวิจัย multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled และเป็นงานวิจัยระยะที่ 3 ทำการวิจัยในผู้ที่มีอายุ 40 ปีขึ้นไป ที่เคยเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันภายในระยะเวลา 1-12 เดือนที่ผ่านมาและมี LDL-C มากกว่า 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (1.8 มิลลิโมล/ลิตร) และมี HDL-C อย่างน้อย 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (2.6 มิลลิโมล/ลิตร) และ apolipoprotein B อย่างน้อย 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม statin ที่มีความแรงสูงหรือขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ โดยทำการวิจัยในประชากรจำนวน 18,924 คน ผู้เข้าร่วมการวิจัยมีอายุเฉลี่ย 58 ปี เป็นเพศหญิง ร้อยละ 25 มีค่า BMI เฉลี่ย 28.5 กิโลกรัม/ตารางเมตร เป็นกลุ่ม Caucasian ร้อยละ 79 กลุ่ม Black ร้อยละ 2.5 และกลุ่ม Asian ร้อยละ 13.2 โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ขนาด 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์จำนวน 9,462 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab จำนวน 9,462 คน ซึ่งกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab อาจมีการปรับขนาดยาเพื่อควบคุมระดับ LDL-C ให้มีค่าระหว่าง 25 หรือ 50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (0.6 -1.3 มิลลิโมล/ลิตร)

ทำการวิจัยเป็นระยะเวลา 2.8 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alirocumab 903 คน (ร้อยละ 9.5) เกิดการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี ภาวะหัวใจตายที่ไม่ทำให้เสียชีวิต โรคหลอดเลือดสมองอุดตันทั้งที่ทำให้เสียชีวิตและไม่เสียชีวิตหรือภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab เกิด 1,052 คน (ร้อยละ 11.1) ซึ่งกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab เกิดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab ร้อยละ 15 (hazard ratio, 0.85; 95%Cl= 0.78 to 0.93; P< 0.001)

ข้อมูลจากผลงานวิจัยนี้มีผลทำให้องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาประกาศเพิ่มข้อบ่งใช้ใหม่ให้แก่ยา alirocumab ในปี ค.ศ. 2019 คือ สามารถป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ โดยมีข้อบ่งใช้ในการลดความเสี่ยงในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลในผู้ใหญ่ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด

ส่วนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของทั้งกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นการเกิดผลข้างเคียงบริเวณที่ฉีด ซึ่งกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab เกิดมากกว่า (กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ร้อยละ 3.8 และ กลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab ร้อยละ 2.1)

งานวิจัยทั้ง 7 เรื่องแสดงข้อมูลโดยสรุปในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 งานวิจัยทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา alirocumab กับกลุ่มควบคุม

ชื่องานวิจัย	จำนวนผู้ป่วยที่คัดเข้าร่วมการวิจัย (คน)	ประเภทของผู้ป่วย	ค่าเฉลี่ย LDL-C เริ่มต้น (mg/dL)	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ยาที่ใช้รักษาร่วม	ระยะเวลาที่วัด primary outcome	ผลการวิจัย
ODYSSEY LONGTERM	2,341	- HeFH - CHD or CHD risk equivalents	122	alirocumab	ยาหลอกของยา alirocumab	ใช้ statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้ โดยอาจให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ	24 สัปดาห์	ค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C เฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab ร้อยละ 61.9 โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001)
ODYSSEY COMBO I	316	CHD or CHD risk equivalents	102	alirocumab	ยาหลอกของยา alirocumab	ใช้ statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้ โดยอาจให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ	24 สัปดาห์	ค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C เฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab ร้อยละ 45.9 โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.0001)
ODYSSEY FH I and FH II	735	HeFH	145	alirocumab	ยาหลอกของยา alirocumab	ใช้ statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้ โดยอาจให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ	24 สัปดาห์	FH I: ค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C เฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab ร้อยละ 57.9 โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.0001)
							4 สัปดาห์	FH II: ค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C เฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกของยา alirocumab ร้อยละ 51.4 โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.0001)
ODYSSEY COMBO II	720	CHD or CHD risk equivalents	109	alirocumab	ezetimibe	ใช้ statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้	24 สัปดาห์	ค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C เฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ร้อยละ 29.8 โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.0001)

ตารางที่ 4 งานวิจัยทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา alirocumab กับกลุ่มควบคุม (ต่อ)

ชื่องานวิจัย	จำนวนผู้ป่วยที่คัดเข้าร่วมการวิจัย (คน)	ประเภทของผู้ป่วย	ค่าเฉลี่ย LDL-C เริ่มต้น (mg/dL)	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ยาที่ใช้รักษาร่วม	ระยะเวลาที่วัด primary outcome	ผลการวิจัย
ODYSSEY ALTERNATIVE	314	- CHD or CHD risk equivalents - statin intolerant	191.3	alirocumab	ezetimibe	-	24 สัปดาห์	ค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C เฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ร้อยละ 30.4 โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.0001)
ODYSSEY OUTCOME	18,924	Acute coronary syndrome ภายในระยะเวลาไม่เกิน 12 เดือน	>70	alirocumab	ยาหลอกของยา alirocumab	ใช้ statin ในขนาดสูงสุดที่ทนได้ โดยอาจให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ	2.8 ปี	กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab มีความเสี่ยงในการเกิด primary endpoint* น้อยกว่ากลุ่มควบคุม ร้อยละ 15 (hazard ratio, 0.85; 95% CI = 0.78 to 0.93; P<0.001)

* = primary endpoint ของการวิจัย ODYSSEY OUTCOME คือ การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ทำให้เสียชีวิต โรคหลอดเลือดสมองอุดตันทั้งที่ทำให้เสียชีวิตและไม่เสียชีวิตหรือภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล; CHD or CHD risk equivalents = โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี หรือ โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน โรคของหลอดเลือดแดงส่วนปลาย โรคไตเรื้อรังระดับปานกลาง โรคเบาหวาน ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ข้อ; HeFH = Heterozygous familial hypercholesterolemia

คำแนะนำการใช้ยา alirocumab[7, 19]

การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงจาก ACC/AHA guidelines ปี ค.ศ. 2018 แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม PCSK9 inhibitor สำหรับการป้องกันระดับทุติยภูมิในกลุ่มผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมาก (very high-risk atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)) คือ ผู้ที่มีประวัติเคยเกิด major ASCVD events มากกว่า 1 ครั้ง หรือ ผู้ที่มีประวัติเคยเกิด major ASCVD event 1 ครั้ง ร่วมกับมี high-risk conditions มากกว่า 1 ข้อ (โดยประเมินตามตารางที่ 5) ที่ได้รับยากลุ่ม statin ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ร่วมกับ ezetimibe แล้วยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (1.8 มิลลิโมล/ลิตร) แนะนำให้พิจารณาเพิ่มยากลุ่ม PCSK9 inhibitors ได้ (ระดับคำแนะนำเป็น class I) หรือ สำหรับการป้องกันระดับปฐมภูมิในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 30-75 ปี ร่วมกับมีระดับ LDL-C ในเลือดสูงมากจากพันธุกรรมชนิด heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) ที่ใช้ยากลุ่ม statin ร่วมกับยา ezetimibe แล้วยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (2.6 มิลลิโมล/ลิตร) อาจพิจารณาเพิ่มยากลุ่ม PCSK9 inhibitors ได้ (ระดับคำแนะนำเป็น class IIb) หรือ สำหรับการป้องกันระดับปฐมภูมิในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุ 40-75 ปี ที่มีระดับ LDL-C เริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 220 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (5.7 มิลลิโมล/ลิตร) ที่ใช้ยากลุ่ม statin ร่วมกับ ezetimibe แล้วยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (3.4 มิลลิโมล/ลิตร) อาจพิจารณาเพิ่มยากลุ่ม PCSK9 inhibitors ได้ (ระดับคำแนะนำเป็น class IIb)

แต่ในปี ค.ศ. 2019 ได้มีคำแนะนำจาก ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovas-

ตารางที่ 5 Major ASCVD events และ high-risk conditions ในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด[7]

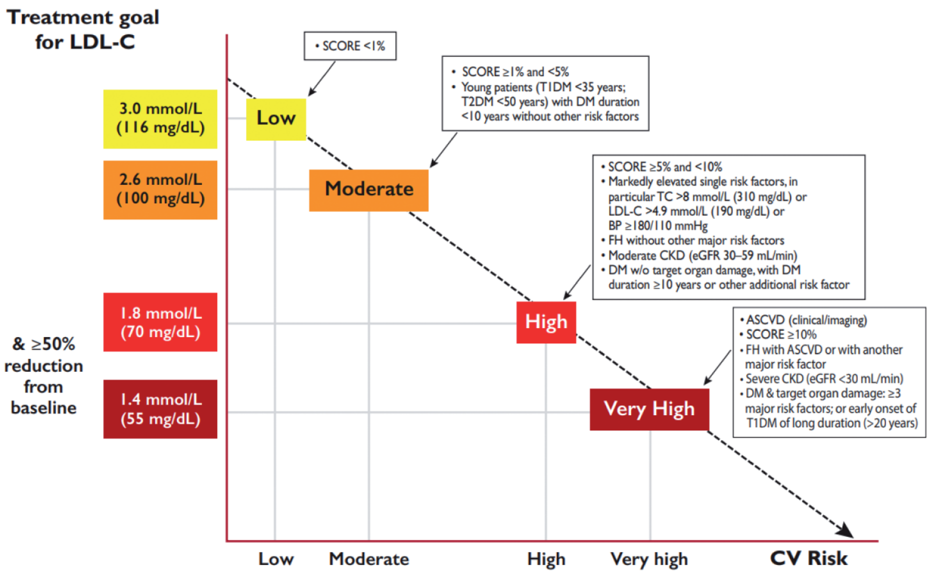
Major ASCVD event
เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันภายในระยะเวลา 12 เดือนที่ผ่านมา
มีประวัติเคยมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายหรือโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน
มีอาการของโรคของหลอดเลือดแดงส่วนปลาย
(ค่า ankle-brachial น้อยกว่า 0.85 หรือ เคยทำการเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน หรือ เคยตัดแขนหรือขา)
High-risk conditions
อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป
ระดับ LDL-C ในเลือดสูงมากจากพันธุกรรมชนิด heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH)
เคยทำการผ่าตัดหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจ
หรือ ทำการสวนหลอดเลือดที่ไม่ใช่จากการรักษา major ASCVD event
เบาหวาน
ความดันโลหิตสูง
โรคไตเรื้อรัง ที่มี eGFR = 15-59 mL/min/ 1.73 m^2
สูบบุหรี่
รักษาด้วยยากลุ่ม statin ร่วมกับยา ezetimibe แต่ค่า LDL-C ≥100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (≥2.6 มิลลิโมล/ลิตร)
มีภาวะหัวใจล้มเหลว

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease, eGFR = estimated glomerular filtration rate, LDL-C = low density lipoproteins cholesterol,

cular risk ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง โดยกำหนดเป้าหมายการรักษาระดับไขมันในเลือดเข้มงวดกว่าเดิมจากปี ค.ศ. 2016 โดยแบ่งตามความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็น 4 ระดับ คือ ความเสี่ยงระดับต่ำ ปานกลาง สูง และ สูงมาก แนะนำการป้องกันแบบปฐมภูมิหรือทุติยภูมิ (รูปที่ 3)[19] ดังนี้

- ผู้ที่มีความเสี่ยงระดับสูงมาก แนะนำให้ลดระดับ LDL-C ลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 50 และมีเป้าหมายของระดับ LDL-C น้อยกว่า 55 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (<1.4 มิลลิโมล/ลิตร)
- ผู้ที่มีความเสี่ยงระดับสูง แนะนำให้ลดระดับ LDL-C ลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 50 และมีเป้าหมายของระดับ LDL-C น้อยกว่า 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (<1.8 มิลลิโมล/ลิตร)
- ผู้ที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง แนะนำให้มีเป้าหมายของระดับ LDL-C น้อยกว่า 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (<2.6 มิลลิโมล/ลิตร)
- ผู้ที่มีความเสี่ยงระดับต่ำ แนะนำให้มีเป้าหมายของระดับ LDL-C น้อยกว่า 116 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (<3.0 มิลลิโมล/ลิตร)

โดยแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม PCSK9 inhibitors สำหรับการป้องกันระดับทุติยภูมิในผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมาก ที่ทำการรักษาด้วยยากลุ่ม statin ที่มีความแรงสูงในขนาดสูงที่สุดที่ผู้ป่วยสามารถทนอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ร่วมกับ ezetimibe แล้ว LDL-C ยังไม่บรรลุเป้าหมายที่ต้องการ แนะนำให้เพิ่มยากลุ่ม PCSK9 inhibitors (ระดับคำแนะนำเป็น class I) หรือผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมาก ที่มีระดับ LDL-C ในเลือดสูงมากจากพันธุกรรมชนิด HeFH หากรักษาด้วยยากลุ่ม statin ที่มีความแรงสูงในขนาดสูงที่สุดที่ผู้ป่วยสามารถทนอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้



ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; DM = diabetes mellitus; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; SCORE = systematic coronary risk estimation; T1DM =type 1 DM; T2DM = type 2 DM; TC = total cholesterol.

รูปที่ 3 กราฟแสดงระดับความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด กับ เป้าหมายของ LDL-C ที่ต้องการ[19]

ร่วมกับยา ezetimibe แล้ว LDL-C ยังไม่บรรลุเป้าหมายที่ต้องการ แนะนำให้เพิ่มยากลุ่ม PCSK9 inhibitors (ระดับคำแนะนำเป็น class I) หรือการป้องกันระดับปฐมภูมิในผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมาก ที่ไม่มีความผิดปกติจากพันธุกรรม หากรักษาด้วยยากลุ่ม statin ที่มีความแรงสูงในขนาดสูงที่สุดที่ผู้ป่วยสามารถทนอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ ร่วมกับยา ezetimibe แล้ว LDL-C ยังไม่บรรลุเป้าหมายที่ต้องการ อาจจะพิจารณาเพิ่มยากลุ่ม PCSK9 inhibitors ได้ (ระดับคำแนะนำเป็น class IIb)

อาการไม่พึงประสงค์ของยา alirocumab[12,20]

• อาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงจากการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่นำไปสู่การเสียชีวิตหรือการหยุดยาเนื่องจากไม่สามารถทนอาการไม่พึงประสงค์ของยาไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มควบคุม

• อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อย ได้แก่

- ปฏิกิริยาบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา เช่น มีอาการแดง คัน บวม ปวด บริเวณที่ฉีดยา พบร้อยละ 6.1

- อาการและอาการแสดงของโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน เช่น อาการเจ็บในช่องปากและลำคอ น้ำมูกไหล จาม เป็นต้น พบร้อยละ 2.1

- อาการคัน พบร้อยละ 8.1

พิษวิทยาของยา alirocumab[8]

มีการศึกษาความเป็นพิษของยาในระยะเวลานาน 13 สัปดาห์ โดยให้ยา alirocumab ขนาด 75 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับ atorvastatin 40 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยทำการศึกษาในลิงโตเต็มวัย หลังจากใช้ไป 1 ถึง 2 เดือน พบว่าไม่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน โดยขนาดที่ทดลองเป็นยาที่มากกว่าขนาดปกติถึง 100 เท่าของขนาดสูงสุดที่แนะนำในมนุษย์ (ขนาดยาปกติ คือ 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์)

ข้อบ่งใช้[8,21]

1. รักษาภาวะไขมันในเลือดสูงชนิดปฐมภูมิ (primary hyperlipidemia)

มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ใหญ่ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงชนิดปฐมภูมิเพื่อลด LDL-C โดยอาจใช้เป็นยารักษาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ เช่น statin หรือ ezetimibe

2. ป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular events)

มีข้อบ่งใช้ในการลดความเสี่ยงในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลในผู้ใหญ่ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด (ข้อบ่งใช้ใหม่ที่องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาอนุมัติเมื่อปี ค.ศ. 2019)

ขนาดยาและวิธีการให้ยา[12]

ขนาดยา

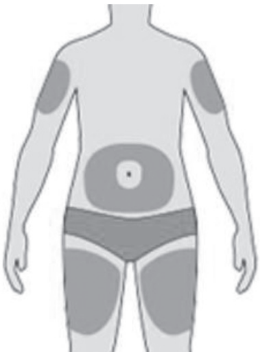
ขนาดยาเริ่มต้น คือ 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ กรณีที่ผู้ป่วยต้องการลด LDL-C > ร้อยละ 60 อาจเริ่มต้นด้วยขนาดยา 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 300 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์

ขนาดยาที่เหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละรายขึ้นกับระดับ LDL-C เริ่มต้น เป้าหมายในการรักษาและการตอบสนองของแต่ละบุคคล ซึ่งต้องทำการวัดค่า LDL-C หลังจากให้ยาไปเป็นระยะเวลา 4-8 สัปดาห์เพื่อทำการปรับขนาดยาให้เหมาะสม หากต้องการประสิทธิภาพของการลด LDL-C เพิ่มขึ้น อาจปรับขนาดยาจาก 75 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 300 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ เป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์

วิธีการให้ยา

- ฉีดยาเข้าชั้นใต้ผิวหนัง
- ตรวจสอบว่ายามีลักษณะ ใส ไม่มีสีถึงมีสีเหลืองอ่อน และไม่มีอนุภาคอื่นๆ มาผสมในหลอดยา

- นำยาออกมาจากตู้เย็น วางไว้ที่อุณหภูมิห้องประมาณ 30-40 นาที ก่อนฉีดยา
- ตำแหน่งที่แนะนำให้ฉีดยา ได้แก่ ต้นขาส่วนบน หน้าท้อง (เว้นระยะ 2 นิ้วจากสะดือ) และต้นแขนส่วนบนบริเวณด้านนอก (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 แสดงตำแหน่งที่แนะนำให้ฉีดยา

- ห้ามฉีดยานี้เข้าบริเวณที่กำลังมีโรคผิวหนัง หรือมีการบาดเจ็บ/เสียหายของผิวหนัง เช่น แผล แดดเผา ผื่นผิวหนัง ผิวหนังอักเสบ หรือการติดเชื้อที่ผิวหนัง
- ควรเปลี่ยนบริเวณที่ฉีดยาทุกครั้ง
- หากต้องฉีดยาขนาด 300 มิลลิกรัม ให้แบ่งฉีดครั้งละ 150 มิลลิกรัม จำนวน 2 ครั้ง โดยไม่ฉีดบริเวณเดียวกัน
- ไม่ควรฉีดร่วมกับยาอื่นในบริเวณตำแหน่งเดียวกัน

การเก็บรักษา[8]

- หากจำเป็นสามารถเก็บยาที่อุณหภูมิ 25 °C ได้สูงสุด 30 วัน โดยต้องเก็บให้พ้นจากแสง
- เก็บในตู้เย็น ที่อุณหภูมิ 2-8°C ห้ามแช่แข็ง
- หลังจากนำยาออกจากตู้เย็นควรใช้ภายใน 30 วัน

ข้อห้ามใช้[8]

ห้ามใช้กับผู้ป่วยที่มีภูมิไวเกินต่อยา alirocumab หรือส่วนประกอบอื่นๆ ในสูตรตำรับ

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ[8]

การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในการใช้ยาในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

ยังไม่มีการศึกษาของการใช้ยา alirocumab ในหญิงตั้งครรภ์

การใช้ยาในผู้ที่มีภาวะไตบกพร่อง

ในผู้ป่วยไตบกพร่องระดับน้อยถึงปานกลาง: ไม่ต้องปรับขนาดยา

ในผู้ป่วยไตบกพร่องระดับมาก: ยังไม่มีข้อมูลการศึกษา

การใช้ยาในผู้ที่มีภาวะตับบกพร่อง

ในผู้ป่วยตับบกพร่องระดับน้อยถึงปานกลาง: ไม่ต้องปรับขนาดยา

ในผู้ป่วยตับบกพร่องระดับมาก: ยังไม่มีข้อมูลการศึกษา

Cost effectiveness analysis[22,23]

หากเปรียบเทียบด้านความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล พบว่ายา alirocumab มีความคุ้มค่าน้อยเมื่อเทียบจากราคาของปี ค.ศ.2018 (ราคา 14,560 US $ ต่อ 1 ปี) ถ้าพิจารณาที่ระดับความเต็มใจที่จะจ่ายเท่ากับ 100,000 US $ ต่อปีสุขภาวะ พบว่าควรลดราคายาลงอีกร้อยละ 86 และล่าสุดในเดือนกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2019 ได้มีประกาศลดราคายา alirocumab โดยลดลงร้อยละ 60 เหลือราคา 5,850 US $ ต่อ 1 ปี ทั้งขนาด 75 และ 150 มิลลิกรัม ทั้งนี้ควรมีการศึกษาข้อมูลในระยะต่อไปเพิ่มเติม

บทสรุป

ยา alirocumab เป็น human monoclonal antibody ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PCSK9

ทำให้ PCSK9 จับกับ LDL receptor ได้น้อยลง มีผลให้ LDL receptor ถูกทำลายน้อยลงและเพิ่มการเก็บกลับของ LDL-C เข้ามาในตับเพื่อทำลาย มีผลทำให้ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง มีข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงชนิดปฐมภูมิ และป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลในผู้ใหญ่ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด จากการรวบรวมงานวิจัยที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลด LDL-C ทั้งที่เปรียบเทียบกับยาหลอกและเปรียบเทียบกับยา ezetimibe พบว่า ยา alirocumab มีประสิทธิภาพเหนือกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจากงานวิจัยเปรียบเทียบการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี ภาวะหัวใจตายที่ไม่ทำให้เสียชีวิต โรคหลอดเลือดสมองอุดตันทั้งที่ทำให้เสียชีวิตและไม่เสียชีวิตหรือภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล กลุ่มที่ได้รับยา alirocumab เกิดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาพบว่าอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น เสียชีวิต อาการไม่พึงประสงค์รุนแรงจากการใช้ยาหรือหยุดยาเนื่องจากไม่สามารถทนอาการไม่พึงประสงค์ของยาไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มควบคุม แต่เกิดปฏิกิริยาบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา เช่น มีอาการแดง คัน บวม ปวด บริเวณที่ฉีดยา อาการคัน อาการและอาการแสดงของโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน เช่น อาการเจ็บในช่องปากและลำคอ น้ำมูกไหล จามพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา alirocumab เกิดมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก หากเปรียบเทียบด้านความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล พบว่ายา alirocumab มีความคุ้มค่าน้อยเมื่อเทียบจากราคาของปี ค.ศ. 2018 ซึ่งเมื่อมีการประกาศลดราคายา alirocumab ในเดือนกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2019 จะทำให้ยามีความคุ้มค่ามากขึ้นเมื่อเทียบกับประสิทธิภาพในการรักษาและเพิ่มโอกาสเข้าถึงยาของผู้ป่วยมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. จุฑามณี สุทธิสีสังข์, รัชนี เมฆมณี (บรรณาธิการ).เภสัชวิทยา เล่ม 1.พิมพ์ครั้งที่ 5. กรุงเทพฯ:นิวไทยมิตรการพิมพ์, 2551: 577.
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Jones DW, Beam C, Jones DL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol.2019; 1-120.
3. Seema J. The hyperlipoproteinemia - an approach to diagnosis and classification. Biochem Physiol. 2012;1:1-3.
4. ศุภนิมิต ทีฆชุณหเถียร. Drugs used in treatment of hyperlipoproteinemias. [cited 2019 May 5]. Available from: http://www.med.cmu.ac.th/dept/pharmaco/LearningCenter/Supanimit/09FM%20Hyperlipoproteinemia2.pdf.
5. Philip JB, Kerry AR. New era of lipid-lowering drugs. Pharmacol Rev.2016;68(2):458–75.
6. Robert JL. Overview of pharmacologic therapy for the treatment of dyslipidemia. J Manag Care Pharm. 2003;9(1):9-12.
7. Scott MG, Neil JS, Alison LB, Craig B, Kim KB, Roger SB, et al. 2018 Guideline on the management of blood cholesterol: guidelines made simple. A Selection of Tables and Figures. Updated June 2019. J Am Coll Cardiol. 2018; 73:1-22.
8. US Food and Drug Administration. Praluent. 2018 Aug [cited 2019 Mar 8]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125559s002lbl.pdf.
9. Clearsynth. alirocumab (Peptide). [cited 2019 May]. Available from: https://www.clearsynth.com/en/CSO14042.html.
10. Page MM, Watts GF. PCSK9 inhibitors – mechanisms of action. Aust Prescr.2016;39(5):164-7.
11. Lisa AR. Praluent (alirocumab): First PCSK9 inhibitor approved by the FDA for hypercholesterolemia. Am Health Drug Benefits. 2016;9:123-6.
12. Praluent [package insert]. Sanofi; 2018.

13. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372(16):1489–99.
14. Kereiakes D, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. Am Heart J. 2015;169(6):906–15.
15. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J. 2015;36(43):2996–3003.
16. Cannon CP, Carious CB, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statin: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J. 2015;36(19):1186-94.
17. Patrick MM, Paul DT, Christopher PC, John RG, Jean B, Franklin JZ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. J Clin Lipidol. 2015;9(6):758–69.
18. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097-107.
19. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111-88.
20. Peter HJ, Harold EB, Umesh C, Robert P, Christelle L, Kathryn M, et al. Safety of alirocumab (A PCSK9 monoclonal antibody) from 14 randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2016;118(12):1805-11.
21. Regeneron. FDA approves Praluent® (alirocumab) to prevention heart attack, stroke, unstable angina requiring hospitalization. 2019 April [cited 2019 April 30]. Available from: https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-praluentr-alirocumab-prevent-heart-attack-stroke.
22. Dhruv SK, Joanne P, Pamela GC, David G, Pengxiao CW, Kirsten BD. Cost-Effectiveness of alirocumab. A Just-in-Time Analysis Based on the ODYSSEY Outcomes Trial. Ann Intern Med. 2019;170(4):1-10.
23. Medscape. Second Price Cut for PCSK9 Inhibitor alirocumab (Praluent). 2019 April [cited 2019 April 30]. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/908990.

บทความโรคและยาใหม่

วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์

คนึงนิจ กิตติจันทร์เมธี, ภ.บ.*, จันทร์พร ก้องวัชรพงศ์, ภ.บ.(บริบาลทางเภสัชกรรม), ว.ภ. (เภสัชบำบัด)*

บทคัดย่อ

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับ 2 ของหญิงไทย และมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงถึงร้อยละ 50 ซึ่งคิดเป็นผู้เสียชีวิตเฉลี่ย 6 คนต่อวัน ทั้งที่มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่สามารถป้องกันได้ ปัจจุบันตัวเลขผู้เสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูกยังมีแนวโน้มที่สูงขึ้น ปัญหาสำคัญเนื่องจากหญิงไทยส่วนใหญ่ยังคงเข้าใจผิด คิดว่าตัวเองไม่ใช่กลุ่มเสี่ยง อายุยังน้อย ร่างกายแข็งแรง หรือมีคู่นอนเพียงคนเดียว ไม่น่าจะเกิดโรคร้ายนี้ได้ จึงไม่เห็นความสำคัญของการตรวจคัดกรองมะเร็งและฉีดวัคซีนป้องกัน ปัจจุบันประเทศไทยมีวัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูก 2 ชนิด คือ bivalent และ quadrivalent ซึ่งครอบคลุมเชื้อ human papillomavirus (HPV) ที่ทำให้เกิดโรค 2 และ 4 สายพันธุ์เท่านั้น อย่างไรก็ตาม สาเหตุของมะเร็งปากมดลูกเกิดจากไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์อื่นอีกมาก ภายหลังปี ค.ศ. 2014 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ได้ให้การรับรอง nonavalent HPV vaccine (9vHPV) ซึ่งครอบคลุมไวรัสเอชพีวี 4 สายพันธุ์เช่นเดียวกับวัคซีน quadrivalent และไวรัสเอชพีวี 5 สายพันธุ์เพิ่มเติม วัคซีนชนิด 9 สายพันธุ์เป็นวัคซีนที่มีข้อบ่งใช้ในเพศหญิงและเพศชายอายุ 9 ถึง 45 ปีในการป้องกันมะเร็งปากมดลูก มะเร็งปากช่องคลอด ช่องคลอดและทวารหนักที่เกิดจากไวรัสเอชพีวี ชนิด 16, 18, 31, 33, 45, 52, และ 58 ภาวะการเปลี่ยนแปลงก่อนเซลล์มะเร็ง(precancerous)หรือภาวะเซลล์ผิดปกติชนิด dysplasia ที่เกิดจากเชื้อไวรัสเอชพีวี ชนิด 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 และหูดบริเวณอวัยวะเพศที่เกิดจากไวรัสเอชพีวีชนิด 6 และ 11 จาก 8 การศึกษาทางคลินิกเพื่อพิสูจน์ประสิทธิภาพ และพบว่าวัคซีนชนิด 9 สายพันธุ์มีความปลอดภัยและได้รับการยอมรับเป็นอย่างดี

คำสำคัญ: มะเร็งปากมดลูก,วัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูก, ไวรัสเอชพีวี

บทนำ

มะเร็งปากมดลูก (cervical cancer) เป็นมะเร็งที่พบในผู้หญิงมากที่สุดเป็นอันดับ 4 ของโลก[1] และพบอัตราการเสียชีวิตถึงร้อยละ 50 สำหรับประเทศไทยในแต่ละวันจะมีหญิงไทยได้รับการวินิจฉัยว่า เป็นมะเร็งปากมดลูก 18 คน และมีผู้เสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูกโดยเฉลี่ยต่อวันถึง 6 คน[2] มักพบในช่วงอายุ 30-70 ปี (พบได้สูงในช่วงอายุ 45-55 ปี) แต่ก็อาจพบได้ในคนที่มีอายุน้อยๆ เช่น 20 ปี และในผู้สูงอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไปก็ได้ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะมีประวัติการมีเพศสัมพันธ์ตั้งแต่อายุยังน้อย (น้อยกว่า 17 ปี) มีคู่นอนหรือมีสามีหลายคน หรือมีสามีที่มีความสำส่อนทางเพศ ซึ่งเชื่อว่าจะทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ human papilloma virus (HPV, ไวรัสเอชพีวี) โดยเชื้อไวรัสชนิดนี้จะติดต่อจากการมีเพศสัมพันธ์ที่ทำให้มีรอยถลอกของผิวหรือเยื่อบุในอวัยวะสืบพันธุ์ จึงทำให้เชื้อไวรัสสามารถ

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

เข้าไปอยู่ที่ปากมดลูก ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อหรือเซลล์ของปากมดลูก จนกลายเป็นเนื้อเยื่อหรือเซลล์อักเสบเรื้อรังและเป็นมะเร็งในที่สุด ปัจจุบันพบเชื้อไวรัสเอชพีวี มากกว่า 100 สายพันธุ์ (genotypes) โดยเชื้อไวรัสเอชพีวีสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มตามความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก ได้แก่ สายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงต่ำ (low risk type) ไม่ทำให้เกิดมะเร็ง เช่น สายพันธุ์ 6 และ 11 ซึ่งเป็นสาเหตุร้อยละ 100 ของหูดหงอนไก่ที่อวัยวะเพศ และสายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงสูง (high risk type) เช่น สายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73, 823

ปัจจุบันประเทศไทยมีวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี 2 ชนิดคือ bivalent HPV vaccine ชื่อการค้า Cervarix® ซึ่งมีประสิทธิภาพป้องกันเชื้อไวรัสเอชพีวี 2 สายพันธุ์ ได้แก่ สายพันธุ์ 16, 18 และ quadrivalent HPV vaccine ชื่อการค้า Gardasil® ซึ่งมีประสิทธิภาพป้องกันเชื้อไวรัสเอชพีวี 4 สายพันธุ์ ได้แก่ สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18 แต่ข้อจำกัดของวัคซีนที่มีในปัจจุบัน คือ สามารถป้องกันมะเร็งปากมดลูกที่มีสาเหตุจากไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 16 และ 18 ได้เท่านั้น แต่จากข้อมูลข้างต้นที่พบเชื้อ HPV ที่ทำให้เกิดโรคนี้ได้มากกว่า 2 สายพันธุ์ ดังนั้นบทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลของวัคซีน nonavalent HPV vaccine ในชื่อการค้า Gardasil 9® ซึ่งได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) ในปี ค.ศ.2014[4] สำหรับป้องกันมะเร็งปากมดลูกที่ครอบคลุมไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ต่างๆ ได้มากขึ้น

ข้อมูลทั่วไป

วัคซีนป้องกันการติดเชื้อเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ เป็นวัคซีนชนิดรีคอมบิแนนท์ที่ผลิตขึ้นเพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชพีวีที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก จำนวน 9 สายพันธุ์ (สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, และ 58)[4] จำหน่ายโดยบริษัท Merck & Co. ในชื่อการค้า Gardasil 9®

รูปแบบยา

สารแขวนตะกอน 0.5 mL/ขวดหรือหลอดฉีดยา[4]

เภสัชพลศาสตร์

Human papilloma virus (HPV, ไวรัสเอช-พีวี) เป็น DNA virus โดยมีจีโนม 8,000 คู่เบส อยู่ภายในเปลือกหุ้มที่ประกอบด้วยโปรตีน L1 และ L2 รวมตัวเป็นปุ่มโปรตีน (capsomer) 72 ปุ่มล้อมรอบจีโนมของเชื้อไวรัสเอชพีวีที่บริเวณชั้นบนของเยื่อบุที่ติดเชื้อ โดยโปรตีน L2 มีบทบาทในการเพิ่มโอกาสการติดเชื้อ[5]

วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีผลิตมาจากโปรตีน L1 ซึ่งเป็นโปรตีนหลักของเปลือกหุ้มเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ที่ต้องการผลิตวัคซีน โดยนำมาทำให้เกิดไวรัสลูกผสม (recombinant) ในเซลล์ยีสต์หรือ Baculovirus เพื่อให้ได้โปรตีน L1 ปริมาณมาก แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์ โดยหากมีโปรตีน L1 ปริมาณมาก จะเกิดกระบวนการประกอบตัวกันเอง (self-assemble) เป็นอนุภาคคล้ายไวรัส (virus-like particles, VLPs) ซึ่งมีรูปร่าง โครงสร้าง และคุณสมบัติทางแอนติเจนเหมือนกับเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ต้นแบบที่นำมาผลิตวัคซีน เพียงแต่ไม่มีโปรตีนก่อมะเร็ง[6]

จากการศึกษาก่อนคลินิกพบว่าการเหนี่ยวนำให้เกิดแอนติบอดี (antibody) ต่อเชื้อไวรัสเอชพีวีด้วยวัคซีน L1 VLP ทำให้เกิดการป้องกันการติดเชื้อได้ นอกจากนี้ยังมีการให้ซีรั่มของสัตว์ที่ได้รับการฉีดวัคซีนไปยังสัตว์ที่ไม่ได้รับวัคซีน พบว่าการป้องกันการติดเชื้อเอชพีวีสามารถถ่ายโอนไปยังสัตว์ที่ไม่ได้รับวัคซีนได้ ข้อมูลเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพของวัคซีน L1 VLP สามารถกระตุ้น

ให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ได้เช่นกัน โดยเมื่อฉีด HPV VLPs เข้ากล้ามเนื้อจะกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง neutralizing antibody ต่อต้านเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ที่นำมาผลิตวัคซีน แอนติบอดีนี้จะออกจากกระแสเลือดในรูป transudate เข้าสู่มูกของปากมดลูกเพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี โดยเฉพาะบริเวณ transformation zone ซึ่งเป็นตำแหน่งที่เกิดมะเร็งปากมดลูกมากที่สุด[6]

สำหรับวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ (9vHPV) จะประกอบด้วย L1 VLPs ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับไวรัสเอชพีวีต้นแบบทั้ง 9 สายพันธุ์ (ตารางที่ 1)

ชนิดของวัคซีน HPV

วัคซีนที่มีในปัจจุบัน มี 3 ชนิด คือ bivalent, quadrivalent และ nonavalent ซึ่งประกอบด้วยเชื้อไวรัสเอชพีวี 2, 4, และ 9 สายพันธุ์ตามลำดับ ซึ่งมีรายละเอียดแตกต่างกัน (ตารางที่ 1)

ประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ (9vHPV)

เนื่องจากปัจจุบันมีวัคซีนในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีเป็นการรักษามาตรฐานมาก่อนแล้ว ดังนั้นการศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์จึงมีการศึกษาเปรียบเทียบกับวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 4 สายพันธุ์ ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐาน (ผลการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 2) และการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก และกลุ่มประชากรต่างๆ (ผลการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 3)

ประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับไวรัสเอชพีวี

การศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับไวรัสเอชพีวี มีการศึกษาที่เปรียบเทียบกับยาหลอก และการเปรียบเทียบกับวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 4 สายพันธุ์ ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐาน โดยมีการศึกษาในกลุ่มประชากรและผลการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 4

ความปลอดภัยของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์

ข้อมูลความปลอดภัยของวัคซีน 9vHPV จากการศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนดังกล่าวในประชากรกลุ่มต่างๆ ประมาณ 16,000 ราย[7] พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์จากการฉีดยาและอาการปวดศีรษะซึ่งมีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยพบอาการบวมบริเวณที่ฉีดในผู้ที่ได้รับวัคซีน 9vHPV มากกว่าผู้ที่ได้รับวัคซีน qHPV ทั้งในผู้หญิงอายุ 16-26 ปี (ร้อยละ 40.0 และ ร้อยละ 28.8 ตามลำดับ)[8] และหญิงอายุ 9-15 ปี (ร้อยละ 47.8 และร้อยละ 36.0 ตามลำดับ)[9] (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีแต่ละชนิด[7]

	Bivalent (bHPV; Cervarix®)	Quadrivalent (qHPV; Gardasil®)	Nonavalent (9vHPV; Gardasil 9®)
บริษัท	GlaxoSmithKline	Merck, Sharp&Dohme	Merck, Sharp&Dohme
สายพันธุ์ของเชื้อไวรัสเอชพีวีที่เป็นส่วนประกอบในวัคซีน (HPV types)	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
ปีที่ได้รับการรับการรับรองจาก US. FDA	ค.ศ. 2009	ค.ศ. 2006	ค.ศ. 2014
ปริมาณ	0.5 มล.	0.5 มล.	0.5 มล.
ปริมาณ Antigen	L1 HPV 16 20 μg L1 HPV 18 20 μg	L1 HPV 6 20 μg L1 HPV 11 40 μg L1 HPV 16 40 μg L1 HPV 18 20 μg	L1 HPV 6 30 μg L1 HPV 11 40 μg L1 HPV 16 60 μg L1 HPV 18 40 μg L1 HPV 31 20 μg L1 HPV 33 20 μg L1 HPV 45 20 μg L1 HPV 52 20 μg L1 HPV 58 20 μg
สารเสริมภูมิคุ้มกัน (adjuvant)	ASO4 adjuvant system (ประกอบด้วย aluminium hydroxide 500 ไมโครกรัม และ monophosphoryl lipid A 50 ไมโครกรัม)	Aluminium salt 225 ไมโครกรัม	Aluminium salt 500 ไมโครกรัม
วิธีบริหารยา	ฉีดเข้ากล้าม 0, 1, 6 เดือน	ฉีดเข้ากล้าม 0, 2, 6 เดือน	ฉีดเข้ากล้าม 0, 2, 6 เดือน
ประสิทธิภาพ	HPV disease related to genotype 16, 18; 98.1%	HPV disease related to genotype 6, 11, 16, 18; up to 100% External genital disease in men; 90.4%	HPV disease related to genotype 6, 11, 16, 18; greater than 99% HPV related to genotype 31, 33, 45, 52, 58; 96.7%

ตารางที่ 2 การศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ (9vHPV) เปรียบเทียบกับชนิด 4 สายพันธุ์ (qHPV)

การศึกษา	วัตถุประสงค์การศึกษา	วิธีการศึกษา	ประชากรที่ทำการศึกษา	ผลการศึกษา
Joura E, et al. (2015)[8]	ประเมินประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 6, 11, 16 และ 18 และอุบัติการณ์ของการติดเชื้อแบบรุนแรงบริเวณปากมดลูก ช่องคลอดและปากช่องคลอดที่เกี่ยวข้องกับไวรัสเอชพีวีชนิด 31, 33, 45, 52 และ 58 ในหญิงอายุ 16-26 ปี	การทดลองแบบสุ่มและปกปิดสองทาง (randomized, double-blind) ในหลายสถาบันเปรียบเทียบระหว่าง 9vHPV และ qHPV	N = 14,204 ราย: ได้รับ 9vHPV 7,099 ราย และได้รับ qHPV 7,105 ราย	- ประสิทธิภาพการกระตุ้นภูมิคุ้มกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 6, 11, 16 และ 18 ของ 9vHPV ไม่ต่าง (noninferiority) กับ qHPV - อุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 31, 33, 45, 52 และ 58 เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี ผู้ที่ได้ 9vHPV พบ 0.1 รายต่อ 1,000 คน (0.1 per 1000 person-years) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้ qHPV พบ 1.6 รายต่อ 1,000 คนต่อปี
Vesikari T, et al. (2015)[9]	ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ 9vHPV และ qHPV ในหญิงอายุ 9 -15 ปี	การทดลองแบบสุ่มและปกปิดผู้เข้าร่วมวิจัย (randomized, blind participant) เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่ได้รับ 9vHPV และ qHPV	N = 600 ราย: ได้รับ 9vHPV 300 ราย และได้รับ qHPV 300 ราย	การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของ ไวรัสเอชพีวี 6/11/16/18 เกิดขึ้นทั้งกลุ่มที่ได้รับวัคซีน 9vHPV และ qHPV แต่การสร้างแอนติบอดีจำเพาะสำหรับไวรัสเอชพีวี 31/33/45/52/58 มีในกลุ่มที่ได้รับ 9vHPV เท่านั้น โดยอายุ 9-12 ปี มีระดับแอนติบอดีที่สูงกว่าอายุ 13-15 ปี
Van Damme P, et al. (2016)[10]	ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ 9vHPV และ qHPV ในชายอายุ 16-26 ปี	การทดลองแบบสุ่มและปกปิดสองทาง (randomized, double-blind) เปรียบเทียบระหว่าง ผู้ที่ได้รับ 9vHPV และ qHPV	N = 500 ราย: ได้รับ 9vHPV 249 ราย และได้รับ qHPV 251 ราย	- ระดับแอนติบอดีต่อไวรัสเอชพีวี 6/11/16/18 ใกล้เคียงกันในผู้ที่ได้ 9vHPV และ qHPV ค่าเฉลี่ยระดับแอนติบอดี (geometric mean titers, GMTs) ต่อไวรัสเอชพีวี 31/33/45/52/58 พบว่า ภายหลังได้รับยาครบ 3 เข็ม ผู้ที่ได้รับ 9vHPV มีระดับแอนติบอดี 2-15 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับ qHPV - รายงานการเกิดการปวดบริเวณที่ฉีดยา ผู้ที่ได้รับ 9vHPV พบร้อยละ 77.8 ผู้ที่ได้รับ qHPV พบร้อยละ 70.2 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p= 0.053)

HPV = human papillomavirus, GMTs = geometric mean titers, 9vHPV = วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ qHPV = วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 4 สายพันธุ์

ตารางที่ 3 การศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ (9vHPV) โดยเปรียบเทียบกับยาหลอก และกลุ่มประชากรต่างๆ

การศึกษา	วัตถุประสงค์การศึกษา	วิธีการศึกษา	ประชากรที่ทำการศึกษา	ผลการศึกษา
Van Damme P, et al. (2015)[11]	ประเมินประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ 9vHPV ในหญิงและชายอายุ 9-15 ปี เปรียบเทียบกับหญิงอายุ 16-26 ปี	รวบรวมการวิจัยแบบเหตุไปหาผล 3 การศึกษา (cohort study) แบบหลายสถาบัน ในผู้ที่ได้รับ 9vHPV	N = 3,074 ราย: หญิงอายุ 9-15 ปี 1,935 ราย ชายอายุ 9-15 ปี 669 ราย และหญิงอายุ 16-26 ปี 470 ราย ที่ได้รับ 9vHPV	ภายหลัง 4 สัปดาห์ ร้อยละ 99 เกิดการสร้างแอนติบอดีจำเพาะต่อไวรัสเอชพีวีชนิด6/11/16/18/31/33/45/ 52/58 โดยการตอบสนองไม่แตกต่างกันระหว่างหญิงและชายอายุ 9-15 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับหญิงอายุ 16-26 ปี
Castell-sague X, et al. (2015)[12]	ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ 9vHPV และประเมินการตอบสนองของวัคซีน 9vHPV โดยวัดจากระดับซีรั่มแอนติบอดี เปรียบเทียบระหว่างชายอายุ 16-26 ปีและหญิงอายุ 16-26 ปี	ไม่ระบุวิธีการศึกษาที่ชัดเจน แต่ศึกษาในหลายสถาบัน	N = 2,520 ราย: ชายรักต่างเพศ (hetero-sexual men, HM) 1,106 ราย ชายรักร่วมเพศ (men who have sex with men, MSM) 313 ราย และหญิง 1,101 รายที่ได้รับ 9vHPV	- ค่าเฉลี่ยระดับแอนติบอดี (GMTs) ในเดือนที่ 7 ต่อไวรัสเอชพีวีชนิด 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 พบว่าค่าเฉลี่ยในกลุ่ม HM กับกลุ่มหญิงไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่ม MSM มีค่า GMTs ต่ำกว่าหญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) - รายงานการปวดบวมบริเวณที่ฉีดหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ พบในชายน้อยกว่าหญิง โดยรายงานที่พบอุบัติการณ์สูงคือ ปวด บวม แดง คันบริเวณที่ฉีด
Garland SM, et al. (2015)[13]	ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพการได้รับ 9vHPV ในหญิงอายุ 12-26 ปีที่ได้รับวัคซีนป้องกันโรค qHPV มาก่อน	การทดลองแบบสุ่มและปกปิดสองทาง (ran-domized, double-blind) เปรียบเทียบระหว่างการได้รับ 9vHPV กับยาหลอก	N = 924 ราย: ได้รับ 9vHPV 618 ราย และได้รับยาหลอก 306 ราย	- ผู้ที่ได้รับ 9vHPV ซึ่งเคยได้ qHPV มาก่อน มีระดับแอนติบอดีต่อไวรัสเอชพีวีชนิด 31, 33, 45, 52 และ 58 สูงกว่าผู้ที่ไม่เคยได้รับ qHPV - มีรายงานผื่นแดงคันบริเวณที่ฉีดยา (injection-site reaction) ใน 9vHPV ร้อยละ 91.1 เปรียบเทียบกับยาหลอกร้อยละ 43.9
Kosala-raksa P, et al. (2015)[14]	ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันจากการได้รับวัคซีน 9vHPV ควบคู่กับวัคซีนคอตีบ บาดทะยัก ไอกรน และโปลิโอ (Tdap-IPV) ซึ่งเป็นวัคซีนมาตรฐานที่แนะนำในหญิงและชายอายุ 11-15 ปี	การทดลองแบบสุ่มและเปิด (randomized, open-label) ในหลายสถาบัน เปรียบเทียบผู้ที่ได้รับ 9vHPV และ Tdap-IPV พร้อมกันกับผู้ที่ได้รับ 9vHPV และ Tdap-IPV ห่างกัน 1 เดือน	N = 1,054 ราย: กลุ่มที่ได้รับ 9vHPV ควบคู่กับ Tdap-IPV 526 ราย และ กลุ่มที่ได้รับ 9vHPV ห่าง Tdap-IPV 1 เดือน 528 ราย	- ระดับแอนติบอดี Tdap-IPV ไม่แตกต่างกัน (nonin-feriority) ในผู้ที่ได้รับ 9vHPV กับ Tdap-IPV พร้อมกัน และได้รับ 9vHPV ห่างกับ Tdap-IPV 1 เดือน การสร้างแอนติบอดีจำเพาะ (seroconversion) ต่อ 9vHPV เกิดร้อยละ 99.8 ในทั้ง 2 กลุ่ม - รายงานบวมแดงบริเวณที่ฉีดยาในกลุ่มที่ได้ 9vHPV พร้อมกับ Tdap-IPV สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาห่างกัน 1 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.006$)
Clinical Trials.gov Identifier NCT 01984697[15]	ประเมินความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันในหญิงและชายอายุ 9-14 ปีที่ได้รับ 9vHPV แบบ 2 ครั้งและในหญิง 9-14 ปี และหญิงอายุ 16-26 ปีที่ได้รับ 9vHPV 3 ครั้ง	การทดลองแบบสุ่มและเปิด (randomized, open-label) เปรียบเทียบชายหญิง 9-14 ปีที่ได้รับ 9vHPV แบบ 2 ครั้ง และหญิง 9-14 ปี และ 16-26 ปีที่ได้รับ 9vHPV 3 ครั้ง	N = 1,518 ราย: หญิงอายุ 9-14 ปี 753 ราย ชายอายุ 9-14 ปี 451 ราย และหญิงอายุ 16-26 ปี 314 ราย	Seroconversion rate ในชายหญิงอายุ 9-14 ปีที่ได้รับวัคซีน 2 ครั้ง (0, 6 หรือ12 เดือน) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มหญิงอายุ 16-26 ปีที่ได้รับวัคซีน 3 ครั้ง (0, 2, 6 เดือน) ที่ระยะเวลา 1 เดือน ร้อยละ 97.9 และ 100 ตามลำดับ และการตอบสนองในการสร้างภูมิคุ้มกันในกลุ่มชายหญิงอายุ 9-14 ปีที่ได้รับวัคซีน 2 ครั้ง มีระดับสูงกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มหญิงอายุ 16-26 ปีที่ได้รับวัคซีน 3 ครั้ง (0, 2, 6 เดือน)

HPV = human papillomavirus, HM = heterosexual men, MSM = men who have sex with men, GMTs = geometric mean titers, 9vHPV = วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ qHPV = วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 4 สายพันธุ์

ตารางที่ 4 ประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ (9vHPV) ต่อการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับไวรัสเอชพีวี

การศึกษา	วัตถุประสงค์การศึกษา	วิธีการศึกษา	ประชากรที่ทำการศึกษา	ผลการศึกษา
Huh WK, et al. (2017)[16]	ประเมินประสิทธิภาพของ 9vHPV ต่อการป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูก ปากช่องคลอดและช่องคลอด และศึกษาอุบัติการณ์การติดเชื้อบริเวณปากมดลูก ปากช่องคลอด และช่องคลอด	การทดลองแบบสุ่มปกปิดสองทาง (randomized, double-blind) เปรียบเทียบผู้ที่ได้วัคซีน 9vHPV และ qHPV ในหญิงอายุ 16-26 ปี	N = 14,215 ราย: ได้รับ 9vHPV 7,106 ราย และได้รับ qHPV 7,109 ราย	- การป้องกันการเกิดมะเร็งโดยวัดผลจากอุบัติการณ์การเกิดความรุนแรงของโรคบริเวณปากมดลูก ปากช่องคลอดและช่องคลอด เมื่อติดตาม 1 ปีพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ 9vHPV พบ 0.5 รายต่อ 10,000 ราย (0.5 per 10,000 person-years) ต่ำกว่าผู้ที่ได้รับ qHPV พบ 19 รายต่อ 10,000 ราย (19 per 10,000 person-years) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.0001) - วัคซีน 9vHPV ลดอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 31, 33, 45, 52 และ 58 ในผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อไวรัสเอชพีวีมาก่อน แต่ในผู้ที่เคยติดเชื้อไวรัสเอชพีวีพบว่าประสิทธิภาพของวัคซีนทั้ง 2 ชนิด ไม่ต่างกัน
Mayrand MH, et al. (2015)[17]	ประเมินประสิทธิภาพการป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี 31/33/45/52/58 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อหรือเป็นสาเหตุของโรคต่างๆ	การทดลองแบบสุ่มปกปิดสองทาง และมีกลุ่มควบคุม (active comparator-controlled, double-blind, randomized) เปรียบเทียบผู้ที่ได้รับ 9vHPV และ qHPV	N = 14,204 ราย: ได้รับ 9vHPV 7,099 ราย และได้รับ qHPV 7,105 ราย	- ประสิทธิภาพการป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี 31/33/45/52/58 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ ซึ่งอาจก่อให้เกิดเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็งระดับสูงบริเวณมดลูก ปากมดลูก และช่องคลอด ในกลุ่มที่ได้รับ 9vHPV ร้อยละ 97.4 - ประสิทธิภาพในการป้องกันการทำหัตถการหรือการผ่าตัดเนื้องอกบริเวณปากมดลูกหรืออวัยวะเพศเพื่อการวินิจฉัยมะเร็งร้อยละ 96.2 - ประสิทธิภาพในการป้องกันการตัดปากมดลูกออกด้วยห่วงไฟฟ้าที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 31, 33, 45, 52 และ 58 ร้อยละ 87.5 4

ตารางที่ 5 อาการไม่พึงประสงค์จากวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์[7]

อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่
ปวด บวม แดงบริเวณที่ฉีดยา	พบได้บ่อยมาก
ปวดศีรษะ	พบได้บ่อยมาก
เวียนศีรษะ	พบได้บ่อย
คลื่นไส้	พบได้บ่อย

หมายเหตุ: อาการไม่พึงประสงค์รายงานด้วยความถี่อย่างน้อยร้อยละ 0.1 ระหว่างการทดลองทางคลินิก โดยแบ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยมาก: ≥1/10; พบได้บ่อย: ≥1/100 ถึง <1/10

อาการปวดศีรษะ จัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ทาง systemic ที่พบบ่อยที่สุดในการให้วัคซีน ตามมาด้วยอาการไข้ คลื่นไส้ เวียนศีรษะ และอาการปวดเมื่อย โดยพบอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวในกลุ่ม 9vHPV และ qHPV ไม่แตกต่างกัน[7]

นอกจากนี้ยังมีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง 3 เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการฉีดวัคซีน ได้แก่

- กรณีที่ 1 เด็กชายอายุ 10 ปี มีประวัติโรคประจำตัวภูมิแพ้และหอบหืด ภายหลังได้รับวัคซีน 1 เข็ม มีอาการหอบหืดกำเริบเข้ารักษาตัวที่โรงพยาบาล ภายหลัง 1 วันอาการดีขึ้น[11]

- กรณีที่ 2 หญิงอายุ 21 ปี มีประวัติโดนแมงมุมกัดก่อนได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 เป็นเวลา 5 วัน โดยภายหลังได้รับวัคซีน 1 วันมีอาการปวดศีรษะอย่างรุนแรงและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากมีไข้ คอแข็ง วินิจฉัยว่าอาจเกิดจากการติดเชื้อไวรัสหรือเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการฉีดวัคซีน สามารถจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลหลังจากนั้น 2 วัน และอาการหายเป็นปกติหลังจากนั้นอีก 8 วันต่อมา[11]

- กรณีที่ 3 หญิงอายุ 18 ปี ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการมีต่อมทอนซิลอักเสบเป็นหนองหลังจากที่ได้รับวัคซีน 9vHPV เข็มแรก 2 วัน และรักษาตัวจนหายเป็นปกติ[13]

ปัจจุบันยังไม่มีรายงานข้อมูลด้านความปลอดภัยหลังจากวัคซีน 9vHPV ได้รับการรับรองให้จำหน่ายในปี ค.ศ. 2014 โดยศูนย์ควบคุมและป้องกันโรครายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับวัคซีน qHPV ที่เกิดขึ้นไปยัง Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) เป็นข้อมูลที่ได้จากการฉีดวัคซีนตั้งแต่เดือนมิถุนายน ค.ศ. 2006 ถึงเดือนมีนาคม ค.ศ. 2014[18] ประมาณร้อยละ 92 ของรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ถูกจัดเป็นระดับไม่ร้ายแรง ได้แก่ เวียนศีรษะ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ไข้และอาการไม่พึงประสงค์จากการฉีดยา (ปวด บวม และแดง) การรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากฐานข้อมูล VAERS ในปี ค.ศ. 2015 พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับการฉีดวัคซีน 9vHPV ทั้งสิ้น 386 ฉบับ เมื่อเทียบกับรายงานที่เกี่ยวข้องกับ qHPV จำนวน 1,581 ฉบับ เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นมากที่สุดหลังการฉีดวัคซีน 9vHPV ในปี ค.ศ. 2015 ได้แก่ อาการวิงเวียนศีรษะ ปวดศีรษะ และอาการไม่พึงประสงค์จากการฉีดยา

ข้อบ่งใช้

วัคซีน 9vHPV ภายใต้ชื่อ Gardasil 9® (แบบ 3 เข็ม) ได้รับทะเบียนจากประเทศต่างๆ ดังนี้

• เดือนธันวาคม ค.ศ. 2014[19] ได้รับทะเบียนยาจากประเทศสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้ในหญิงอายุ 9-26 ปีและชายอายุ 9-15 ปีสำหรับการป้องกันมะเร็งปากมดลูก มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งช่องคลอด และมะเร็งทวารหนัก ที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 และหูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 6 และ 11

• เดือนกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2015[20] ได้รับทะเบียนยาจากประเทศแคนาดา ในข้อบ่งใช้ดังนี้

- หญิงอายุ 9-45 ปี สำหรับการป้องกันมะเร็งปากมดลูก มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งช่องคลอด และภาวะการเปลี่ยนแปลงเซลล์ก่อนมะเร็งที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 และหูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์

- หญิงอายุ 9-26 ปี สำหรับการป้องกันมะเร็งทวารหนักสาเหตุมาจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 และภาวะการเปลี่ยนแปลงเซลล์ก่อนมะเร็งที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58

- ชายอายุ 9-26 ปีสำหรับการป้องกันมะเร็ง

ทวารหนัก ภาวะการเปลี่ยนแปลงเซลล์ก่อนมะเร็งที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58 และหูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 6 และ 11

- เดือนมีนาคม ค.ศ. 2015[21] ได้รับทะเบียนยาจากสหภาพยุโรป ในข้อบ่งใช้สำหรับหญิงและชายอายุ 9 ปีขึ้นไปในการป้องกันมะเร็งปากมดลูก มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งช่องคลอด มะเร็งทวารหนัก และภาวะการเปลี่ยนแปลงเซลล์ก่อนมะเร็งที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสเอชพีวี รวมถึงหูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัสเอชพีวีบางชนิด

- เดือนมิถุนายน ค.ศ. 2015[22] / เดือนกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2016[23] ได้รับทะเบียนยาจากประเทศออสเตรเลียและนิวซีแลนด์ ตามลำดับ ในข้อบ่งใช้ดังนี้

  - หญิงอายุ 9-45 ปี สำหรับการป้องกันมะเร็งปากมดลูก มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งช่องคลอด มะเร็งทวารหนัก ภาวะการเปลี่ยนแปลงเซลล์ก่อนมะเร็ง หูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์และการติดเชื้อที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58

  - ชายอายุ 9-26 ปี สำหรับการป้องกันมะเร็งทวารหนัก ภาวะการเปลี่ยนแปลงเซลล์ก่อนมะเร็ง รอยโรคที่อวัยวะเพศภายนอกและการติดเชื้อที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ HPV สายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 และ 58

- เดือนธันวาคม ค.ศ. 2015[24] องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาเพิ่มการรับรองการใช้ในเพศชายอายุ 16-26 ปี

- เดือนตุลาคม ค.ศ. 2016[25] องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาเพิ่มการรับรองการฉีดแบบ 2 เข็มในหญิงและชายอายุ 9-14 ปี

- เดือนตุลาคม ค.ศ. 2018[26] องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาเพิ่มการรับรองการใช้ในหญิงและชายอายุ 27-45 ปี

สำหรับประเทศไทย Gardasil® 9 ได้รับทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของไทย[27] ในเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2560 ในข้อบ่งใช้สำหรับเด็กและผู้ใหญ่ในช่วงอายุ 9-26 ปี สำหรับการป้องกันโรคและการติดเชื้อ ดังนี้

- ป้องกันโรคต่อไปนี้

  - มะเร็งปากมดลูก มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งช่องคลอดและมะเร็งทวารหนักที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี สายพันธุ์ 16, 18, 31, 33, 45, 52, และ 58

  - หูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ (Condyloma acuminata) ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 6 และ 11

- ป้องกันการติดเชื้อและภาวะการเปลี่ยนแปลงเซลล์ก่อนมะเร็ง (precancerous) หรือภาวะเซลล์ผิดปกติชนิด dysplasia ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีสายพันธุ์ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, และ 58[4] ดังนี้

  - ภาวะปากมดลูกมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (cervical intraepithelial neoplasia : CIN) ระดับ 2/3 และ มะเร็งปากมดลูกระยะก่อนเป็นมะเร็งลุกลามชนิด adenocarcinoma (adenocarcinoma in situ : AIS)

  - ภาวะปากมดลูกมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (cervical intraepithelial neoplasia : CIN) ระดับ 1

  - ภาวะปากช่องคลอดมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (vulvar intraepithelial neoplasia : VIN) ระดับ 1, ระดับ 2 และระดับ 3

  - ภาวะช่องคลอดมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (vaginal intraepithelial neoplasia : VaIN) ระดับ 1, ระดับ 2 และระดับ 3

- ภาวะทวารหนักมีเซลล์ผิดปกติชนิดก่อนมะเร็ง (anal intraepithelial neoplasia : AIN) ระดับ 1, ระดับ 2 และระดับ 3

ปัจจุบันหลายองค์กรที่เกี่ยวข้องกับการให้คำแนะนำการได้รับวัคซีนเพื่อป้องกันโรค ได้มีแนวทางการฉีดวัคซีน 9vHPV ไว้ดังนี้ (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 คำแนะนำการฉีดวัคซีน 9vHPV

	ACOG Bulletin[28]	WHO[29]	CDC[30]
อายุที่เริ่มฉีด	11-12 ปี	9-14 ปี ก่อนเริ่มมีเพศสัมพันธ์	11-12 ปี แต่สามารถเริ่มให้ได้ตั้งแต่ 9 ปี
อายุสูงสุดที่ควรฉีด	26 ปี		26 ปี (ไม่แนะนำให้ฉีดในผู้ใหญ่อายุ 27-45 ปี)
การบริหารยา	- **กรณีรับวัคซีนเข็มแรกก่อนอายุ 15 ปี** แนะนำให้ฉีด 2 เข็ม ที่ 0 และ 6-12 เดือน กรณีเข็มที่ 2 ห่างจากเข็มแรกน้อยกว่า 5 เดือน แนะนำให้ฉีดเข็มที่ 3 - **กรณีรับวัคซีนเข็มแรกอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป** แนะนำให้ฉีด 3 เข็ม ที่ 0, 1-2 และ 6 เดือน	- **กรณีรับวัคซีนเข็มแรกก่อนอายุ 15 ปี** แนะนำให้ฉีด 2 เข็ม ที่ 0 และ 6-12 เดือน (ไม่เกิน 15 เดือน) กรณีเข็มที่ 2 ห่างจากเข็มแรกน้อยกว่า 5 เดือน แนะนำให้ฉีดเข็มที่ 3 - **กรณีรับวัคซีนเข็มแรกอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป** แนะนำให้ฉีด 3 เข็ม ที่ 0, 1-2 และ 6 เดือน - ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือผู้ที่ติดเชื้อ Human immunodeficiency virus (HIV) แม้มีอายุน้อยกว่า 15 ปี ควรฉีด 3 เข็ม โดยไม่จำเป็นต้องคัดกรองการติดเชื้อ HPV หรือ HIV ก่อนฉีดวัคซีน	- **กรณีรับวัคซีนเข็มแรกก่อนอายุ 15 ปี** แนะนำให้ฉีด 2 เข็ม ที่ 0 และ 6-12 เดือน กรณีเข็มที่ 2 ห่างจาก เข็มแรกน้อยกว่า 5 เดือน แนะนำให้ฉีดเข็มที่ 3 - **กรณีรับวัคซีนเข็มแรกอายุตั้งแต่ 15-26 ปี** แนะนำให้ฉีด 3 เข็ม ที่ 0, 1-2 และ 6 เดือน - ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือติดเชื้อ HIV ช่วงอายุ 9-26 ปี ควรฉีด 3 เข็ม
ขนาดยา	**สำหรับเด็ก: อายุ 9 ถึง 14 ปี**[29,30] - แบบ 2 เข็ม ฉีด 0.5 mL ระยะเวลาที่ 0 และ 6-12 เดือน (ยกเว้นผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง) - แบบ 3 เข็ม ฉีด 0.5 mL ระยะเวลาที่ 0, 2, และ 6 เดือน (และผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องทุกช่วงอายุ) หมายเหตุ: - สำหรับแบบ 2 เข็ม ถ้าให้ยาเข็มที่สองเร็วกว่า 5 เดือนหลังจากที่ได้รับเข็มแรก แนะนำให้ยาเข็มที่สามเป็นเวลาอย่างน้อย 4 เดือนห่างจากเข็มที่สอง และอย่างน้อย 5 เดือนห่างจากเข็มแรก - แนะนำให้ฉีดแบบ 3 เข็มในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องซึ่งอาจมีภูมิคุ้มกันในร่างกายลดลง ได้แก่ ภาวะแอนติบอดีต่อ B lymphocyte บกพร่อง, ติดเชื้อ HIV, มีการปลูกถ่ายอวัยวะ, ผู้ที่ใช้ยากดภูมิ, ภาวะ T lymphocyte บกพร่องทั้งหมดหรือบางส่วน, เนื้องอกร้ายแรงหรือมะเร็ง, โรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง (autoimmune disease)[31] **สำหรับผู้ใหญ่: 15 ถึง 45 ปี**[4] ฉีด 0.5 mL ระยะเวลาที่ 0, 2, และ 6 เดือน		
รูปแบบการบริหารยา	บริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular; IM) บริเวณที่ต้นแขนหรือบริเวณต้นขาด้านบน สังเกตผู้ป่วยเป็นเวลา 15 นาทีหลังการฉีดยา[4]		

ACOG = American College of Obstetricians and Gynecologists, WHO = World Health Organization, CDC = Centers for Disease Control and Prevention

ข้อมูลวัคซีนในกลุ่มพิเศษ

การใช้ยาในเด็ก

ไม่มีข้อมูลเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็กอายุน้อยกว่า 9 ปี[4]

ผู้สูงอายุ

ไม่มีข้อมูลเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้สูงอายุ (บุคคลอายุ 65 ปีขึ้นไป)[4]

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไม่มีข้อมูลการศึกษา[4]

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ไม่มีข้อมูลการศึกษา[4]

สตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร

Gardasil 9® เพิ่มโอกาสเกิดความพิการ การสูญเสียอวัยวะ หรือภาวะแท้งได้ หากจำเป็นต้องได้รับในระหว่างตั้งครรภ์ ควรเลื่อนการให้วัคซีนออกไป และกลับมาให้อีกครั้งเมื่อสิ้นสุดการตั้งครรภ์แล้ว และยังไม่มีข้อมูลว่า วัคซีนถูกขับออกทางน้ำนมได้หรือไม่ จึงไม่ควรได้รับวัคซีน Gardasil 9® ในระหว่างเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมแม่[4]

ผู้ที่อยู่ในระหว่างใช้ยากดภูมิคุ้มกัน

ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน รวมถึงการฉายแสง การรักษาโดยยาเคมีบำบัดด้วยยาในกลุ่ม antimetabolites/alkylating agents การใช้ corticosteroid ในขนาดสูงกว่าการรักษา อาจลดการตอบสนองต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของวัคซีน Gardasil 9® ได้[4]

ข้อห้ามใช้

- ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยีสต์/เกิดอาการแพ้หลังได้รับ Gardasil® หรือ Gardasil 9® ในเข็มแรก[31]

- ผู้ป่วยปานกลางถึงรุนแรง ควรได้รับวัคซีนเมื่อสุขภาพแข็งแรงดีแล้ว[31]

บทสรุป

วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอชพีวีชนิด 9 สายพันธุ์ (9vHPV; Gardasil 9®) ได้รับอนุญาตให้จำหน่ายจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ในเดือนธันวาคม ค.ศ. 2014 และคณะกรรมาธิการยุโรปในเดือนมิถุนายน ค.ศ. 2015 โดยประสิทธิภาพในการป้องกันและความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของวัคซีน 9vHPV ได้รับการประเมินในการศึกษาทางคลินิกในประชากรหลากหลายกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี ซึ่งผลการศึกษาทางคลินิกได้แสดงให้เห็นว่าวัคซีน 9vHPV ก่อให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันและมีประสิทธิภาพในการป้องกันต่อเชื้อไวรัสเอชพีวีทุกสายพันธุ์ที่บรรจุในวัคซีนดังกล่าว ดังจะเห็นได้จากค่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของวัคซีน (seroconversion) เกือบร้อยละ 100 และสามารถฉีดร่วมกับวัคซีนมาตรฐานอื่นๆ ที่แนะนำในวัยรุ่นได้ด้วย นอกจากนี้ ข้อมูลด้านความปลอดภัยของวัคซีนยังไม่แตกต่างจาก qHPV ซึ่งเป็นวัคซีนมาตรฐานในปัจจุบัน โดยอาจพบอาการบวมแดง และปวดที่บริเวณที่ฉีดยา และอาการปวดศีรษะซึ่งมีความรุนแรงน้อยถึงปานกลางหลังการฉีดวัคซีน 9vHPV ได้มากกว่า แต่โดยทั่วไปผู้ที่ได้รับวัคซีนสามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ได้ดี อย่างไรก็ตาม ในรายที่เคยฉีดวัคซีน HPV แล้ว ก็ยังจำเป็นต้องเข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกตามปกติ เหมือนกับคนที่ไม่เคยฉีดวัคซีนมาก่อน และถึงแม้ว่าจะมีวัคซีนที่ช่วยป้องกันการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้อย่างมีประสิทธิภาพ สิ่งสำคัญที่สุดในการป้องกันมะเร็งปากมดลูกยังคงเป็นความตระหนักของทุกคนในสังคมว่า มะเร็งปากมดลูกร้ายแรง แต่สามารถป้องกันและตรวจพบได้ตั้งแต่เริ่มต้น เพื่อลดความสูญเสียจากโรคมะเร็งปากมดลูกได้อย่างแท้จริง

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68 (6):394-424.
2. ไทยรัฐ. กระตุ้นหญิงไทยก้าวข้ามความอาย เกราะป้องกันมะเร็งปากมดลูก [อินเตอร์เนต]. 2561 [วันที่เข้าไปสืบค้น 4 ม.ค. 2562]. สืบค้นจาก: https://www.thairath.co.th/content/1190005.
3. Merck Sharp & Dohme Corp. Human papillomavirus [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 4]. Available from: http://www.msd-thailand.com/our-work/vaccines/hpv-thai/.
4. United States Food and Drug Administration. Gardasil 9 [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 4]. Available from: https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm426445.htm.
5. Ward P, Coleman DV, Malcolm AD. Regulatory mechanisms of the papillomaviruses. Trends Genet. 1989;5 (4):97-9.
6. ภานุพันธุ์ หอมกรุ่น, ประภาพร สู่ประเสริฐ. HPV testing and vaccine 2018. [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 4]. Available from: https://w1.med.cmu.ac.th/obgyn/index.php?option=com_content&view=article&id=1397:hpv-testing-and-vaccine&catid=45:topic-review&Itemid=561.
7. Lopalco PL. Spotlight on the 9-valent HPV vaccine. Drug Des Devel Ther. 2017;11:35-44.
8. Joura E, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med. 2015;372 (8):711–23.
9. Vesikari T, Brodszki N, Van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Petersen LK, et al. A randomized, double-blind, phase III study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus l1 virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil® in 9–15-year-old girls. Pediatr Infect Dis J. 2015;34 (9):992–8.
10. Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. Vaccine. 2016;34 (35):4205–12.
11. Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine. Pediatrics. 2015;136 (1):e28–39.
12. Castellsague X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. Vaccine. 2015;33 (48):6892–901.
13. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. Vaccine. 2015;33 (48):6855–64.
14. Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, Forsten A, Helm K, Van Damme P, et al. An open-label, randomized study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis, and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11–15 years of age. Pediatr Infect Dis J. 2015;34 (6):627–34.
15. ClinicalTrials.gov. Merck Sharp & Dohme Corp: National Library of Medicine (US). Identifier NCT01984697, A phase III study of a 2-dose regimen of multivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine (V503), administered to 9 to 14 year-olds and compared to young women, 16 to 26 years old (V503-010) [Internet]. 2013 Nov 15 [about 3 screens]. [cited 2018 Oct 10]: Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01984697.
16. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;390 (10108):2143-59.
17. Mayrand MH, Bautista O, Moeller E, Ritter M, Luxembourg A. End of study efficacy, immunogenicity and safety of a novel 9-valent HPV l1 virus-like particle vaccine in 16-26 year old women. Int J Gynecol. 2015 [cited 2020 Apr 18]. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01136212/full.
18. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2014;63 (RR-05):1-30.
19. American Cancer Society. FDA approved Gardasil

9 for more types of HPV [Internet]. 2015 [cited 2019 May 13]. Available from: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.29374.

20. Merck Canada Inc. Gardasil 9 (Human Papillomavirus 9-vaccine, recombinant) [Internet]. 2015 [cited 2019 May 13]. Available from: https://www.merck.ca/static/pdf/GARDASIL_9-PM_E.pdf.
21. European Medicines Agency. Gardasil 9 [Internet]. 2015 [cited 2020 May 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gardasil-9-epar-public-assessment-report_en.pdf.
22. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Human Papillomavirus 9 valent vaccine [Internet]. 2017 [cited 2019 May 13]. Available from: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-human-papillomavirus-9-valent-vaccine-170103.pdf.
23. Merck Sharp & Dohme Corp. Gardasil 9 Human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant [Internet]. 2016 [cited 2019 May 13]. Available from: https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/g/gardasil9inj.pdf.
24. American Academy of Pediatrics. FDA approves HPV vaccine for males ages 16-26 [Internet]. 2016 [cited 2019 May 13]. Available from: https://www.aappublications.org/news/2015/12/16/HPV121615.
25. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination-updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65 (49):1405-8.
26. United States Food and Drug Administration. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old [Internet]. 2018 [cited 2019 May 13]. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old.
27. Medicines Regulation Division. Summary product characteristic [Internet]. 2017 [cited 2019 June 2]. Available from: http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Vaccine/U1DR1C1072600005011C-SPC.pdf.
28. Immunization Expert Work Group. Committee opinion No. 704: Human papillomavirus vaccination. Obstet Gynecol. 2017;129 (6):e173-8.
29. World Health Organization. Guide to introducing HPV vaccine into national immunization programmes. EPI. 2016;1: 9-11.
30. Centers for Disease Control and Prevention. HPV Vaccine Recommendations [Internet]. 2017 (updated 2016 Dec 15). [cited 2018 Dec 25]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html.
31. American Academy of Pediatrics. The HPV vaccine schedule [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 20]. Available from: https://www.aap.org/en-us/Documents/AAP_HPVvaccination_Insert_final.pdf.
32. Merck Sharp & Dohme Corp. Gardasil 9 Human papillomavirus 9-valent vaccine,recombinant [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 20]. Available from: https://www.merckvaccines.com/gardasil9/.

คำชี้แจงในการเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการ

ตามที่สภาเภสัชกรรมได้มอบอำนาจให้สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เป็นผู้ผลิต รับรองและกำหนดกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ทั้งการจัดประชุมวิชาการ 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) ทั้งนี้ถ้าตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 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 โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจ่าหน้าซองถึงตัวท่านเองมาพร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง
2. กรณีที่ท่านทำข้อสอบไม่ผ่านตามเกณฑ์ สมาคมฯ จะแจ้งผลให้ท่านทราบทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งในกระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจ่าหน้าซองถึงตัวท่านเองมาพร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

บทความการศึกษาต่อเนื่อง

แนวคิดการพัฒนายา semaglutide แบบรับประทาน และการนำไปใช้ในทางคลินิก

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-003-12-2562
จำนวน 4.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง : 1 ธันวาคม 2562
วันที่หมดอายุ : 30 พฤศจิกายน 2563

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ
ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

กาญจน์นภา จตุเทน
พัชรีภรณ์ ด้วงพันธุ์
สิรภพ ปรีชานุกูล
นักศึกษาเภสัชศาสตร์ชั้นปีที่ 6
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก),
อ.ภ. (เภสัชบำบัด), B.C.P.P., B.C.G.P.
สาขาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ยากลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดแบบรับประทานกลุ่มใหม่ที่มีหลักฐานทางคลินิกว่า สามารถลดความเสี่ยงการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ดีกว่ายาหลอก และมีผลช่วยลดน้ำหนักได้ แต่เนื่องจากยานี้เป็นโมเลกุลของโปรตีน จึงมีจำหน่ายในรูปแบบยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็นแบบแรก ซึ่งทำให้มีข้อจำกัดของการนำไปใช้ทางเวชปฏิบัติ จึงมีแนวคิดในการพัฒนายากลุ่ม GLP-1 RAs ให้อยู่ในรูปแบบยารับประทาน ซึ่งจะทำให้เกิดความสะดวกในการบริหารยาของผู้ป่วยมากขึ้น ยา semaglutide เป็นยาชนิดแรกในกลุ่มนี้ที่สามารถพัฒนาเป็นยาเม็ดรับประทานได้ โดยนำโมเลกุลของยามาจับกับหมู่ sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino caprylate (SNAC) อันจะมีผลป้องกันไม่ให้ตัวยา semaglutide ถูกทำลายในทางเดินอาหาร ทั้งนี้ ยา semaglutide ในรูปแบบเม็ดรับประทานแสดงประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดและน้ำหนักตัวได้ไม่แตกต่างจากชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง แต่ก็พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารได้บ่อยเช่นกัน

คำสำคัญ: ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือด, เซมัลกลูไทด์, รับประทาน, oral, semaglutide

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้วผู้อ่านจะมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายแนวคิดในการพัฒนายากลุ่ม GLP-1 receptor agonists ได้
2. อธิบายข้อจำกัดของยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists ในรูปแบบยารับประทานได้
3. อธิบายแนวทางการพัฒนายากลุ่ม GLP-1 receptor agonists ให้อยู่ในรูปแบบยารับประทานได้
4. อธิบายกลไกการดูดซึม และเภสัชจลนศาสตร์ของยา semaglutide ชนิดรับประทานได้

บทนำ

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือด (hypoglycemic agent) ที่จัดเป็นยาชีววัตถุซึ่งเป็นโมเลกุลของเพปไทด์ (peptide) ที่สังเคราะห์และดัดแปลงมาจากโมเลกุลที่เป็นสายเพปไทด์ของ glucagon-like peptide-1 หรือ GLP-1 ที่มีอยู่ในร่างกาย ซึ่งโดยทั่วไป ยาที่เป็นโมเกลุของเพปไทด์จะต้องบริหารยาผ่านทางการฉีดเป็นหลัก เพราะหากบริหารยาที่เป็นโมเลกุลของเพปไทด์ผ่านทางการรับประทาน เมื่อยาเข้าสู่กระเพาะอาหารจะถูกเอนไซม์เพปซิน (pepsin) ทำลาย รวมถึงมีค่าชีวประสิทธิผลต่ำ (low bioavailability) เพราะดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้น้อย ส่งผลให้ต้องใช้ยาในขนาดที่สูงมาก จึงทำให้ยาโมเลกุลเพปไทด์รูปแบบรับประทานไม่เป็นที่นิยมในทางปฏิบัติ อีกทั้ง ยังมีค่าครึ่งชีวิตสั้นด้วย[1] แต่ด้วยประสิทธิภาพของยากลุ่ม GLP-1 RAs ที่สามารถช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มี atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) และโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) ได้ ทำให้ได้รับการแนะนำจากแนวทางการรักษาโรคเบาหวานของ American Diabetic Association ปี ค.ศ. 2019[2] ให้ใช้ยากลุ่ม GLP-1 RAs เป็นยาลำดับที่สองในผู้ป่วยที่มี ASCVD หรือ CKD ที่ยังไม่สามารถคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ตามเป้าหมายหลังจากได้รับยา metformin แล้ว รวมถึงเป็นยาทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่มีระดับ HbA1C ไม่มากกว่า 11% ก่อนจะเริ่มใช้ basal insulin therapy ได้ด้วย

แนวคิดของการพัฒนายา GLP-1 RAs แบบรับประทาน

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) เป็นฮอร์โมนกลุ่ม incretins ที่สร้างมาจาก L-cells ของลำไส้เล็กส่วนปลาย (ileum) และลำไส้ใหญ่ส่วนต้น ซึ่งจะถูกหลั่งตามจังหวะของการรับประทานอาหาร กล่าวคือ เมื่อมีอาหารในทางเดินอาหาร ฮอร์โมน GLP-1 จะถูกหลั่งเข้าสู่ทางเดินอาหาร แต่ GLP-1 จะถูกทำลายได้อย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ซึ่งพบมากบริเวณเยื่อบุผนังลำไส้ โดยเอนไซม์ DPP-4 จะเข้าไปทำลายพันธะเพปไทด์กรดอะมิโนอะลานีน (alanine) บริเวณกรดอะมิโนลำดับที่ 2 จากปลายด้าน N-terminal ของ GLP-1 ทำให้โมเลกุล GLP-1 ถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive metabolite) ทำให้ GLP-1 มีค่าครึ่งชีวิตเพียง 2 นาทีเท่านั้น ทั้งนี้ จะมีเพียงร้อยละ 25 ของปริมาณ GLP-1 ที่ถูกหลั่งออกมาสามารถเข้าสู่กระแสเลือดเพื่อไปออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหารต่อไป[3] โดย GLP-1 ที่เข้าสู่กระแสเลือดก็จะถูกเอนไซม์ DPP-4 ทำลายในลักษณะเดียวกันกับในทางเดินอาหารเกิดเป็น inactive metabolite และกำจัดออกจากร่างกายทางไตต่อไป

การพัฒนาโมเลกุลยากลุ่ม GLP-1 RAs จึงต้องมีการดัดแปลงโครงสร้างโมเลกุลของ GLP-1 RAs ให้ทนต่อการถูกทำลายจากเอนไซม์ DPP-4 ในกระแสเลือด เพื่อให้ยาสามารถออกฤทธิ์ได้นานขึ้น นอกจากนี้ ยังอาจมีการดัดแปลงโมเลกุลของ GLP-1 เพื่อให้ยาจับกับอัลบูมินในเลือดได้ดีขึ้น ทำให้ยาถูกทำลายตามการทำลายของอัลบูมิน ซึ่งใช้เวลาหลายสัปดาห์ ทำให้ยาที่มีการดัดแปลง

โมเลกุลดังกล่าวออกฤทธิ์ได้นานหลายสัปดาห์ด้วย โดยยากลุ่ม GLP-1 RAs ที่มีในปัจจุบันมีวิธีการดัดแปลงโมเลกุลของ GLP-1 ที่แตกต่างกัน (รูปที่ 1) ทำให้เมื่อนำไปใช้โดยบริหารยาในรูปแบบยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) จึงมีคุณสมบัติทางเภสัช-จลนศาสตร์ที่แตกต่างกันกันดังสรุปในตารางที่ 1

โครงสร้างทางเคมีของยา semaglutide[8]

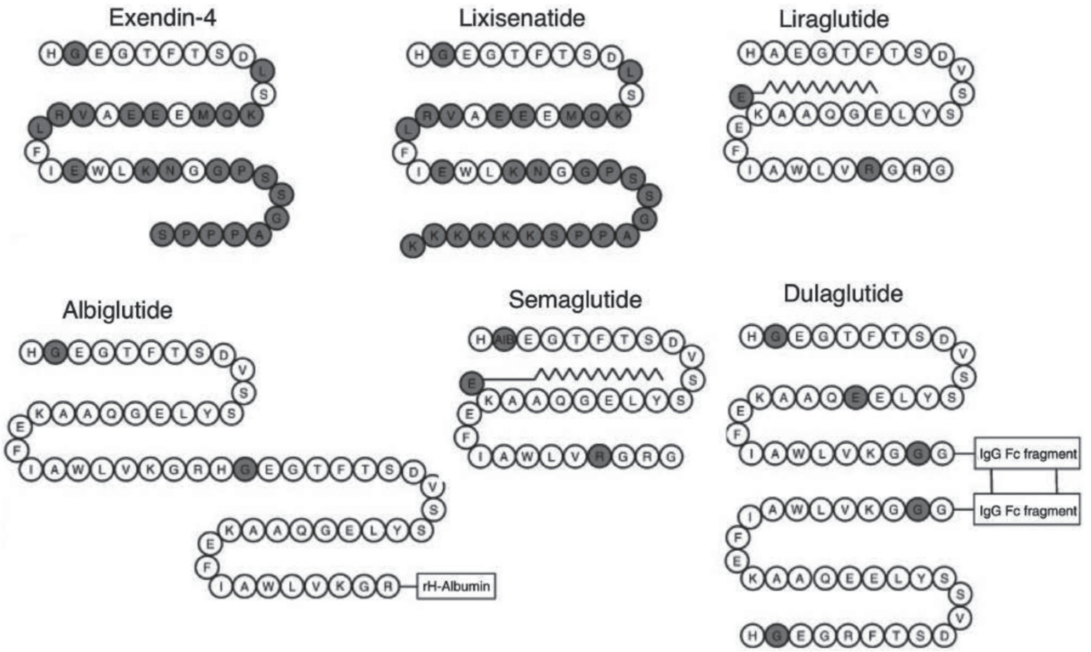
ยา semaglutide เป็นยากลุ่ม GLP-1 RAs ที่ถูกพัฒนาโครงสร้างจากโมเลกุล GLP-1 ในธรรมชาติให้มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวขึ้น ร่วมกับการออกฤทธิ์ที่ดีขึ้น โดยมีการเปลี่ยนแปลงของโมเลกุลทั้งหมด 3 ประการ (รูปที่ 1)[1] คือ

1. การแทนที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 8 ซึ่งเดิมเป็น alanine ด้วย alpha-aminoisobutyric acid (Aib) ทำให้ยามีความทนต่อการถูกทำลายด้วยเอนไซม์ DPP-4 ในทางเดินอาหารและในกระแสเลือด โดยที่ไม่ส่งผลเปลี่ยนแปลงความสามารถในการจับตัวรับ GLP-1

2. การแทนที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 34 จาก lysine เป็น arginine ส่งผลให้โมเลกุลของยามีความคงตัวมากขึ้น และถูก acylation ได้ลดลง

3. การเติมกรดไขมันสายยาว 18 อะตอมให้แก่สายเพปไทด์ โดยการเติมกรดไขมันในสายเพปไทด์นี้จะทำให้โมเลกุลของยาจับกับอัลบูมินในเลือดได้ดีขึ้น ยาจึงถูกเมแทบอลิซึมหรือถูกเปลี่ยนสภาพลดลง การกำจัดยาผ่านทางไตลดลง ส่งผลในภาพรวมทำให้ยา semaglutide มีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น

ข้อมูลการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของชนิดกรดไขมันที่เติมให้แก่สายเพปไทด์กับความสามารถในการจับของยากับอัลบูมินพบว่า จำนวนอะตอมของคาร์บอนในกรดไขมันแต่ละชนิดที่เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 12 ถึง 22 อะตอม จะทำให้โมเลกุลยาจับกับอัลบูมินได้ดีขึ้น แต่ผลของความชอบจับกับอัลบูมินกลับลดลงเมื่อจำนวนอะตอมของคาร์บอนมากกว่า 18 อะตอม นอกจากนี้ การเติมกรด



รูปที่ 1 โครงสร้างของยากลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonists[7]

ตารางที่ 1 การดัดแปลงโครงสร้างของยากลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) และคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาหลังบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง[4-6]

ยา	การดัดแปลงโครงสร้าง	พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ Bioavailability (%)	C_{max}	T_{max}	Vd (L)	$T_{1/2}$	ความถี่ในการบริหารยา
Exenatide IR	ดัดแปลงมาจาก exendin-4 ทำให้มี 50% sequence homology กับ GLP-1 จากนั้นนำมาแทนที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 8 จาก alanine เป็น glycine	62	211 pg/mL	2.1 h	28.3	2-4 h	twice daily
Exenatide ER	โมเลกุลของ exenatide ถูกนำมา encapsulation ให้เป็น poly-(D, L-lactide-co-glycolide) microsphere	N/A	2 wk: 50 pg/mL 7 wk: 232 pg/mL	7 wk	23.8	2wk	once weekly
Liraglutide	Analogue ของ endogenous human GLP-1 (97% sequence homology) ที่ถูกเติมกรดไขมัน palmitoyl acid ซึ่งเป็น C-16 fatty acid โดยเชื่อมผ่าน glutamine ซึ่งเข้า ไปจับกับ lysine ที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 26 และแทนที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 34 จาก lysine เป็น arginine	55	9.4 nmol/L	8-12 h	11-17	13 h	once daily
Albiglutide	Analogue ของ endogenous human GLP-1 (97% sequence homology) โมเลกุล GLP-1 ถูกแทนที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 8 จาก alanine เป็น glycine จำนวน 2 โมเลกุลมาต่อกัน และให้ปลาย C-terminus ของ GLP-1 ไปจับกับปลาย N-terminus ของ recombinant human albumin (rH-albumin) ด้วยพันธะโคเวเลนต์	N/A	1.74 mcg/mL	3-4 d	11	6-8 d	once weekly
Dulaglutide	Analogue ของ endogenous human GLP-1 (90% sequence homology) โมเลกุล GLP-1 ถูกแทนที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 8 จาก alanine เป็น glycine, ตำแหน่งที่ 22 จาก glycine เป็น glutamic acid และตำแหน่งที่ 36 จาก arginine เป็น glycine จากนั้นนำโมเลกุล GLP-1 ไปจับกับ constant fragment (Fc) ของ human immunoglobulin G4 (IgG4) ด้วยพันธะโคเวเลนต์	65	51.6 ng/mL	48 h	19.2	5.5 d	once weekly
Semaglutide	Analogue ของ endogenous human GLP-1 (94% sequence homology) ที่ถูกเติมกรดไขมันซึ่งเป็น C-18 fatty acid โดยเชื่อมผ่าน glutamine ซึ่งเข้าไปจับกับ lysine ที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 26, แทนที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 34 จาก lysine เป็น arginine และมีการแทนที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 8 จาก lysine เป็น alpha-aminoisobutyric acid (Aib)	94	10.3 nmol/L	24 h	N/A	183 h	once weekly
Lixisenatide	44-amino acid peptide ซึ่งปลาย C-terminal มีหมู่ amide อยู่ มีโครงสร้างคล้าย exendin-4	N/A	1.5-2.5 h	1-3.5 h	100	3 h	once daily

d = day, h = hour, l = liter, mL = milliliter, N/A = no available data, ng = nanogram, nmol = nanomole, pg = picogram, wk = week

ไขมันในสายเพปไทด์ยังช่วยเพิ่มความสามารถของยาในการจับกับตัวรับ GLP-1 (GLP-1 receptor) อีกด้วย ซึ่งความสัมพันธ์ของจำนวนอะตอมของคาร์บอนในกรดไขมันกับความสามารถของยาในการจับกับตัวรับ GLP-1 เป็นไปในทิศทางเดียวกับความสามารถในการจับกับอัลบูมิน (รูปที่ 2)

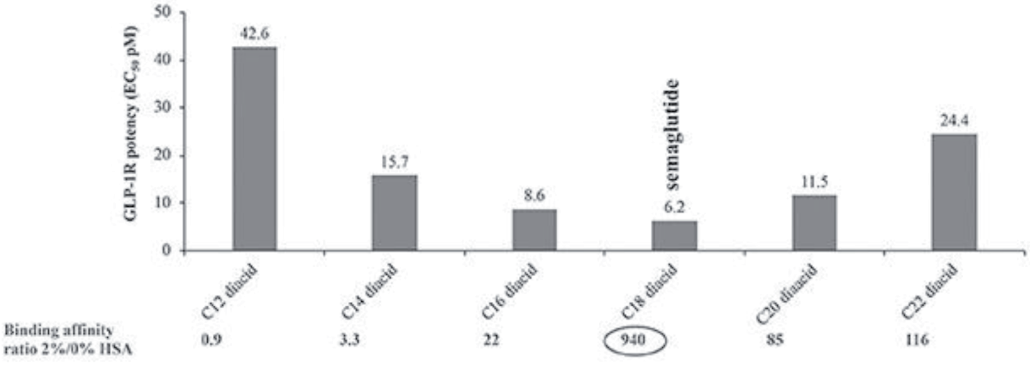
นอกจากจำนวนอะตอมของคาร์บอนในกรดไขมันที่มีผลต่อการจับกับอัลบูมินและตัวรับ GLP-1 ของยา semaglutide แล้ว จำนวนกรดคาร์บอกซิลิกในกรดไขมันยังมีผลต่อความสามารถของยาในการจับกับอัลบูมินด้วยเช่นกัน โดยพบว่า กรดไขมันที่มีอะตอมของคาร์บอนจำนวน 18 อะตอม ร่วมกับมีหมู่คาร์บอกซิลิกจำนวน 2 โมเลกุล (diacid) มีความสามารถในการจับอัลบูมินและตัวรับ GLP-1 สูงกว่ากรดไขมันที่มีอะตอมของคาร์บอนจำนวน 16 อะตอม ร่วมกับมีหมู่คาร์บอกซิลิกจำนวน 1 หรือ 2 โมเลกุล (รูปที่ 3)

อีกหนึ่งปัจจัยที่ส่งผลต่อความสามารถในการจับกับอัลบูมินและตัวรับ GLP-1 ก็คือ โมเลกุลที่ใช้เชื่อมต่อ (linker) ระหว่างกรดไขมันและสายเพปไทด์ของยา ซึ่งพบว่า linker ชนิด gamma-L-glutamoyl bis-amino-3,6-diethoxyacetyl linker (γGlu-2xOEG linker) จะทำให้โมเลกุลของยามีความชอบจับกับอัลบูมินและตัวรับ GLP-1 ได้สูงสุด (รูปที่ 3)

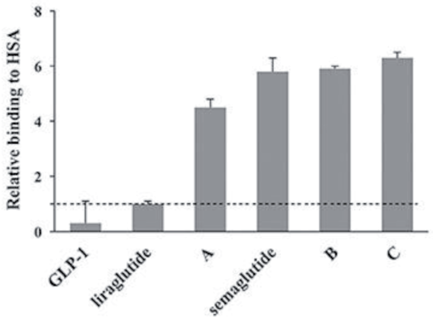
แนวคิดการพัฒนายา semaglutide แบบรับประทาน

แม้โมเลกุลของยา semaglutide จะถูกพัฒนาจาก GLP-1 จนสามารถทนต่อการทำลายด้วยเอนไซม์ DPP-4 ที่จะเกิดขึ้นในทางเดินอาหารบริเวณลำไส้เล็กส่วนปลายและในกระแสเลือดได้แล้ว แต่หากจะให้บริหารยาด้วยการรับประทาน ยาซึ่งเป็นโมเลกุลของเพปไทด์ยังคงจะถูกทำลายจากเอนไซม์อื่นๆ ในระบบทางเดินอาหารได้ด้วย เช่น เอนไซม์ pepsin ในกระเพาะอาหาร, เอนไซม์จากตับอ่อน (pancreatic enzymes), เอนไซม์ peptidases และเอนไซม์จากจุลชีพประจำถิ่นในลำไส้ [3] นอกจากนี้ ความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร (ปกติจะมีค่า pH ประมาณ 2-4) ยังทำให้โครงสร้างของยาซึ่งเป็นเพปไทด์มีการเปลี่ยนสภาพหรือถูกทำลายได้เช่นกัน

ประเด็นต่อมาที่ต้องพิจารณาเมื่อจะพัฒนายาให้อยู่ในแบบรับประทาน คือ ความสามารถของยาในการดูดซึมผ่านทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือด เนื่องจากยา semaglutide เป็นเพปไทด์ จึงมีขนาดโมเลกุลใหญ่ และมีความสามารถในการละลายน้ำดี ทำให้ยาซึมเยื่อเมือก



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างชนิดกรดไขมันกับความสามารถในการจับกับอัลบูมิน (human serum albumin, HSA) และตัวรับ GLP-1 (แสดงเป็น EC50 หรือ effective concentration) ของยากลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonists[8]



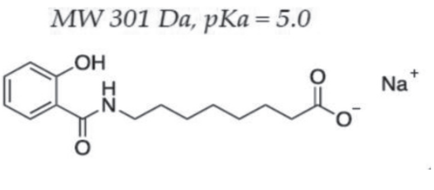
Analog	Sequence modification	Protractor	Linkage	Acylation position
GLP-1	none	none	none	
liraglutide	34Arg	C16	γGlu	26Lys
A	8Aib, 34Arg	C16-diacid	γGlu-2xOEG	26Lys
semaglutide	8Aib, 34Arg	C18-diacid	γGlu-2xOEG	26Lys
B	8Aib, 34Arg	C20-diacid	γGlu-2xOEG	26Lys
C	34Arg	C18-diacid	γGlu-2xOEG	26Lys

Aib = alpha-aminoisobutyric acid, Arg = arginine, γGlu = gamma-L-glutamoyl, 2xOEG = bis-amino-3,6-diethoxyacetic acid, Lys = lysine

รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนอะตอมของคาร์บอนในกรดไขมัน จำนวนกรดคาร์บอกซิลิกในกรดไขมัน และชนิดของ linker กับความสามารถในการจับกับอัลบูมิน (human serum albumin, HSA) ของยากลุ่ม glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists[8]

ที่คลุมอยู่บริเวณผนังกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก และชั้นผิวเซลล์บุลำไส้เข้าสู่กระแสเลือดผ่านได้น้อย หรือมีค่าชีวประสิทธิผลต่ำ (low bioavailability) ซึ่งปัญหาดังกล่าวนี้เป็นข้อจำกัดอีกประการหนึ่งของการพัฒนาให้ยากลุ่ม GLP-1 RAs อยู่ในรูปแบบรับประทาน

สำหรับกรณีของยา semaglutide ได้มีการพัฒนาเพื่อให้สามารถบริหารยาด้วยการรับประทานได้ด้วยการเติมสารช่วยเพิ่มการดูดซึม (absorption enhancer) ที่ชื่อว่า sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) caprylic acid หรือ SNAC (รูปที่ 4) ซึ่งเป็นกรดไขมันขนาดเล็กให้ไปจับกับโมเลกุลของยา semaglutide ด้วยพันธะที่ไม่ใช่โคเวเลนต์ (non-covalent interaction) โดย SNAC มีคุณสมบัติที่สำคัญ 2 ประการ ซึ่งจะช่วยทำให้ยา semaglutide สามารถดูดซึมจากทางเดิน



รูปที่ 4 โครงสร้างของ sodium N-(8-(2hydroxybenzoyl) amino) caprylic acid (SNAC)[10]

อาหารเข้ากระแสเลือดได้เพิ่มขึ้น[9] คือ

1. เมื่อรับประทานยาเม็ด semaglutide เข้าสู่กระเพาะอาหาร เม็ดยาที่ค่อยๆ เริ่มมีการแตกตัวจะปลดปล่อย SNAC ที่ coformulate อยู่กับโมเลกุลยา semaglutide ออกมา ทำให้เกิด buffering effect รอบๆ เม็ดยา (บริเวณกว้างประมาณ 3 มิลลิเมตร) ส่งผลให้ pH บริเวณโดยรอบเม็ดยาสูงขึ้น ส่งผลให้เอนไซม์ pepsin ทำงานได้ลดลง ซึ่งปกติแล้ว เอนไซม์ pepsin นี้จะทำงานได้ดีในสภาวะที่เป็นกรด คือ pH ประมาณ 2-4 ทำให้โมเลกุลของยา semaglutide ไม่ถูกสภาวะความเป็นกรด และเอนไซม์ pepsin ทำลาย หรือถูกทำลายได้น้อยลง

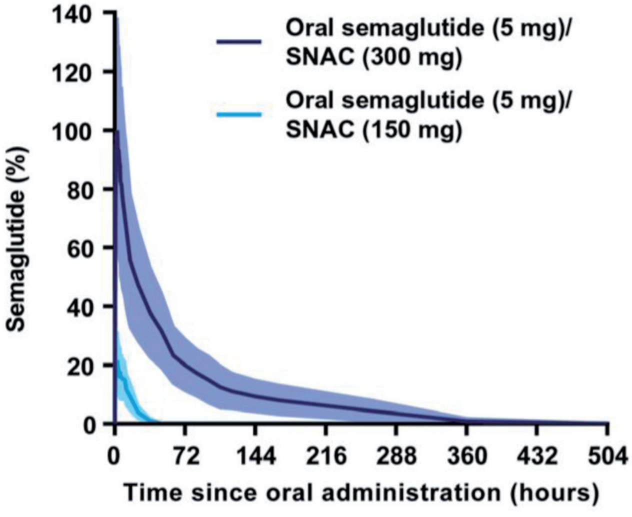
2. การเติม SNAC ในโมเลกุลของ semaglutide ทำให้โมเลกุลของยามีความชอบไขมัน (lipophilicity) เพิ่มขึ้น และทำให้ยาสามารถถูกดูดซึมผ่านเซลล์บุผิวทางเดินอาหารในบริเวณกระเพาะอาหารได้โดยกระบวนการลำเลียงแบบไม่ใช้พลังงาน (passive transport)

ภายหลังโมเลกุลของยา semaglutide และ SNAC ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดแล้ว ตัว SNAC จะแยกออกจากตัวยาเองจากการเจือจางสารละลายในเลือด เนื่องจากโมเลกุลของทั้งคู่จับกันด้วยพันธะที่ไม่แข็งแรง จึงแยก

ออกจากกันได้ง่าย[10] จากนั้น SNAC จะถูกนำไปเปลี่ยนสภาพด้วยกระบวนการ β-oxidation และ deacetylation ที่ fatty acid side chain ได้เป็นเมแทบอไลต์หลายชนิดที่จะถูกเปลี่ยนสภาพด้วยกระบวนการ conjugation ด้วย glucuronic acid แล้วถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไตเป็นหลัก[11] ทั้งนี้ มีการศึกษาเกี่ยวกับปริมาณของ SNAC ที่เหมาะสมในการทำให้ยา semaglutide สามารถแทรกผ่านเซลล์บุผิวทางเดินอาหารและให้ปริมาณยาในเลือดสูงสุด ซึ่งพบว่า ปริมาณ SNAC ที่เหมาะสม คือ 300 มิลลิกรัม (รูปที่ 5) โดยหากเพิ่มหรือลดปริมาณ SNAC จะมีผลให้ระดับยาในเลือดลดลง[10]

เภสัชจลนศาสตร์ของยา semaglutide แบบรับประทาน

เมื่อรับประทานยา semaglutide ขนาด 10 มิลลิกรัม ยาจะถูกดูดซึมส่วนใหญ่ที่กระเพาะอาหาร พบค่าชีวประสิทธิผลอยู่ที่ประมาณร้อยละ 1-2.5 มีระยะเวลาที่ระดับยาขึ้นสูงสุดในเลือดประมาณ 1-1.5 ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม ค่าชีวประสิทธิผลของยา semaglutide แบบรับประทานยังคงมีค่าต่ำกว่าแบบฉีดมาก (ประมาณร้อยละ 89) ทั้งนี้เนื่องมาจากผลจากการเติม SNAC ซึ่งเป็นกรดไขมันที่มีจำนวนอะตอมของคาร์บอนมากในโมเลกุลของ semaglutide กล่าวคือ การเติม SNAC มีผลทำให้โมเลกุลของยา semaglutide กับ SNAC รวมตัวกันเป็น multimers ในบริเวณช่องว่างของทางเดินอาหาร มีลักษณะคล้ายเป็นบริเวณกักเก็บยา แต่จะไม่ถูกดูดซึมผ่านเซลล์บุผิวของกระเพาะอาหาร รวมถึงยังส่งผลทำให้เกิดความแปรปรวนระหว่างบุคคลในกระบวนการดูดซึมของยา (interindividual absorption variability) อีกด้วย ดังนั้น เพื่อแก้ไขความแปรปรวนที่อาจเกิดขึ้นดังกล่าว ขนาดของยา semaglutide ที่ใช้ในรูปแบบรับประทานจึงต้องมีขนาดยาที่สูง และต้องรับประทานยาติดต่อกันทุกวัน แม้ว่ายาจะมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่านั้นก็ตาม อันจะทำให้ได้ระดับยาในเลือดของยา semaglutide ที่ไม่แตกต่างกันในระหว่างบุคคล และระดับยาที่ steady state มีระดับคงที่ใกล้เคียงกับการใช้ยาแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง[13, 14] ดังนั้น ยา semaglutide ชนิดรับประทานจึงจำเป็นต้องรับประทานวันละ 1 ครั้งต่างจาก semaglutide ชนิดฉีดที่บริหารยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง



SNAC = sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) caprylic acid

รูปที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าเฉลี่ยปริมาณยา semaglutide ในเลือดที่เวลาต่างๆ กับปริมาณ SNAC ในตำรับยา[12]

การรับประทานยา semaglutide หลังอาหารจะทำให้มีระดับยา semaglutide ในพลาสมาน้อยกว่าการรับประทานยาในขณะท้องว่างหรือก่อนอาหาร[12] เนื่องจากการมีอาหารในกระเพาะอาหารจะกระตุ้นการหลั่งกรดและเอนไซม์ต่างๆ ออกมาเพิ่มขึ้น จึงมีผลทำให้สภาวะ pH ในกระเพาะอาหารลดลง ทำให้โมเลกุลของยา semaglutide ถูกทำลายได้ ดังนั้น จึงแนะนำให้รับประทานยา semaglutide ก่อนรับประทานอาหารอย่างน้อย 30 นาที เพื่อให้ได้ระดับยาในเลือดที่สูงมากพอ ส่วนปริมาณน้ำที่รับประทานพร้อมยาพบว่า ไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา semaglutide

ภายหลังถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ยา semaglutide จะจับกับโปรตีนในพลาสมา (plasma protein) มากกว่าร้อยละ 99 และมีเพียงน้อยกว่าร้อยละ 1 ที่อยู่ในรูปอิสระ ค่าการกระจายตัวของยา (volume of distribution) เท่ากับ 0.102 ลิตรต่อกิโลกรัม ยาจะถูกเปลี่ยนสภาพโดยกระบวนการสลายโปรตีน (proteolytic cleavage) ที่บริเวณ peptide backbone โดยเอนไซม์ DPP-4 และ neutral endopeptidase จากนั้นจึงเข้าสู่กระบวนการ β-oxidation ที่ fatty acid side chain แต่ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่ายาถูกกำจัดที่อวัยวะใดเป็นหลัก อีกทั้งพบว่า ยา semaglutide สามารถถูกกำจัดผ่านอุจจาระและปัสสาวะได้ด้วย ค่าครึ่งชีวิตหลังจากรับประทานอยู่ที่ 151-156 ชั่วโมง ซึ่งใกล้เคียงกับการบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (ตารางที่ 2) ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องพบว่า ยังคงมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยใกล้เคียงกับผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ ส่วนในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องพบว่า ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาใกล้เคียงกับผู้ที่มีการทำงานของตับปกติเช่นกัน ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา semaglutide แบบรับประทานในผู้ที่มีการทำงานของไตหรือตับบกพร่อง เช่นเดียวกับการใช้ยา semaglutide แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง[4]

การศึกษาทางคลินิกของยา semaglutide ชนิดรับประทาน

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 (phase II clinical study)[16] เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่เคยได้รับยา semaglutide ชนิดใดมาก่อน หรือได้รับการรักษาด้วยยา metformin เพียงชนิดเดียว แต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลสะสมได้ตามเป้าหมาย เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างยา semaglutide ชนิดรับประทาน ขนาด 2.5, 5, 10, 20 และ 40 มิลลิกรัมต่อวัน ต่อประสิทธิภาพการลดระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C), fasting plasma glucose (FPG) และน้ำหนักตัวจาก baseline รวมถึงข้อมูลความปลอดภัยของการได้รับยาเปรียบเทียบกับยาหลอก และยา semaglutide ชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ขนาด 1.0 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 26 สัปดาห์ ซึ่งภายหลังสิ้นสุดการศึกษาพบว่า ยาเม็ด semaglutide ทุกขนาดสามารถลด

ตารางที่ 2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา semaglutide ที่บริหารโดยการรับประทานและการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง[4, 15]

Parameters	Oral semaglutide	Subcutaneous semaglutide
Bioavailability (%)	1-2.5	94
Maximum concentration (C_{max}, nM)	15	10
Time to maximal concentration (T_{max}, h)	1-1.5	24-56 (0.5 mg); 33-36 (1.0 mg)
Area under the curve (AUC, nmol x h/L)	284	3,026
Plasma half-life ($T_{1/2}$, h)	152	165-183

h = hour; L = liter, nM = nanomolar; nmol = nanomole

ระดับ HbA1C และ FPG ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยประสิทธิภาพในการลดระดับ HbA1C และ FPG เพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ได้รับ (ตารางที่ 3) อีกทั้งยังพบว่า ยาเม็ด semaglutide ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน มีประสิทธิภาพในการลดระดับ HbA1c และ FPG ได้เทียบเท่ากับยา semaglutide ชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ขนาด 1.0 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์

ส่วนการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของยา semaglutide ชนิดรับประทานนั้น เป็นการศึกษาในโปรแกรมที่ชื่อว่า PIONEER ซึ่งได้รับการสนับสนุนการวิจัยจากบริษัทโนโว นอร์ดิสก์ ซึ่งได้จัดทำการศึกษาขึ้นทั้งหมด 10 การศึกษา[17] (รูปที่ 6) โดยมีวัตถุประสงค์ในการศึกษาประสิทธิภาพในด้านต่างๆ รวมถึงความปลอดภัยของการใช้ยา semaglutide ชนิดรับประทานแบบเดี่ยวหรือแบบรวม เปรียบเทียบกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทานอื่นหรืออินซูลิน ซึ่งในบทความนี้ไม่ขอกล่าวถึงผลการศึกษาดังกล่าว

ข้อมูลด้านความปลอดภัย[16]

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการได้รับยา semaglutide ชนิดรับประทาน คือ อาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอาการคลื่นไส้ (ประมาณร้อยละ 15-20) ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่มีความรุนแรงน้อย พบได้เพียงชั่วคราว และขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ ดังนั้น จึงมีคำแนะนำให้เริ่มต้นการใช้ยา semaglutide ชนิดรับประทานในขนาดต่ำ แล้วค่อยๆ เพิ่มขนาดยาอย่างช้าๆ ทุก 4 สัปดาห์ จนถึงขนาดยาเป้าหมาย ซึ่งจะช่วยลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารได้

ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่น เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะ diabetic retinopathy นั้น ไม่มีรายงานการเกิดจากการใช้ยา semaglutide ชนิดรับประทาน รวมถึงการเกิดภาวะตับอักเสบ (hepatitis) และตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) ด้วย[1] เนื่องจากยา semaglutide ชนิดรับประทานมีส่วนประกอบของ SNAC ซึ่งเป็นกรดไขมัน

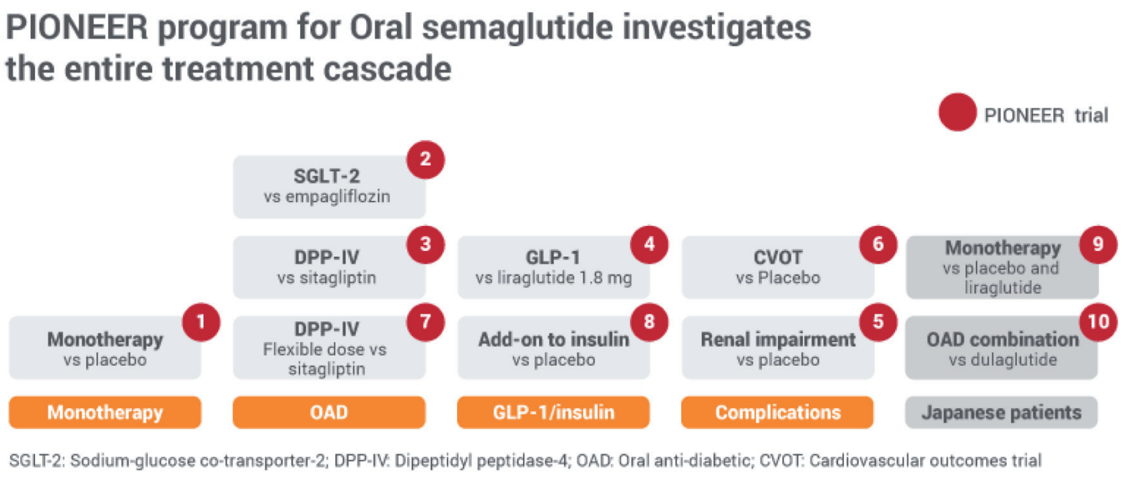
ตารางที่ 3 ข้อมูลการเปลี่ยนแปลงของ HbA1C, fasting plasma glucose (FPG), น้ำหนักตัว และอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ณ สัปดาห์ที่ 26 เปรียบเทียบกับ baseline หลังได้รับยา semaglutide ชนิดรับประทานขนาด 2.5, 5, 10, 20 และ 40 มิลลิกรัมต่อวัน, ยา semaglutide ชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังขนาด 1.0 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง และยาหลอก[9, 16]

Agent	HbA1C (%)	FPG (mg/dl)	Body weight (kg)	Total AE (%)	All GI AE (%)
Placebo	- 0.3	- 1.1	- 1.2	28	1
Oral semaglutide 2.5 mg/day	- 0.7*#	- 17.3*	- 2.1	67	31
Oral semaglutide 5 mg/day	- 1.2*#	- 27.8*	- 2.7	63	31
Oral semaglutide 10 mg/day	- 1.5*#	- 42.1*	- 4.8*	75	54
Oral semaglutide 20 mg/day	- 1.7*	- 41.9*	- 6.1*	81	56
Oral semaglutide 40 mg/day	- 1.9*	- 51.2*	- 6.9*	79	61
SC semaglutide 1 mg weekly	- 1.9*	- 56.3*	- 6.4*	54	32

AE = adverse event, FPG = fasting plasma glucose, GI = gastrointestinal system

* P<0.01 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

P≤0.01 เมื่อเปรียบเทียบกับยา semaglutide ชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง



รูปที่ 6 การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของยา semaglutide ชนิดรับประทานในโปรแกรมที่ชื่อว่า PIONEER ซึ่งได้รับการสนับสนุนการวิจัยจากบริษัทโนโว นอร์ดิสก์ จำนวน 10 การศึกษา[17]

บทสรุป

ยากลุ่ม GLP-1 RAs เป็นยาทางเลือกที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพราะสามารถทำให้น้ำหนักตัวลดลงได้ โดยไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ แต่ด้วยเหตุผลด้านโครงสร้างยาที่ถูกพัฒนาเป็นสายเพปไทด์ แต่ยามีข้อจำกัดในการนำมาพัฒนาเป็นยารูปแบบรับประทาน จึงมีจำหน่ายในรูปแบบยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังเท่านั้น ซึ่งอาจเป็นอุปสรรคในการเลือกใช้ยากลุ่ม GLP-1 RAs ให้ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่ประสงค์จะใช้ยาฉีดได้

ยา semaglutide เป็นยากลุ่ม GLP-1 RAs ที่ถูกนำมาพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบยาเม็ดรับประทานโดยนำโมเลกุลยาไปจับกับ SNAC หรือกรดไขมัน ทำให้ยาสามารถถูกดูดซึมผ่านเยื่อบุบริเวณกระเพาะอาหารได้ดีขึ้น และให้ระดับยาในเลือดที่มากพอจะออกฤทธิ์ได้เทียบเท่ากับยา semaglutide ชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทั้งด้านการลดระดับน้ำตาลในเลือด ระดับ HbA1C และน้ำหนักตัว อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของการใช้ยา semaglutide ชนิดรับประทาน คือ จำเป็นต้องรับประทานทุกวัน จึงอาจจะไม่เหมาะกับผู้ที่ลืมรับประทานยาบ่อย ด้านความปลอดภัยพบว่า ยา semaglutide ชนิดรับประทานพบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับทางเดินอาหารได้บ่อย โดยเฉพาะคลื่นไส้ สำหรับการศึกษาทางคลินิกของยา semaglutide ชนิดรับประทานเพื่อสนับสนุนการนำยาไปใช้ในทางเวชปฏิบัตินั้น ยังคงต้องติดตามผลการศึกษาในโปรแกรม PIONEER ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Menacho-Melgar R, Decker JS, Hennigan JN, Lynch MD. A review of lipidation in the development of advanced protein and peptide therapeutics. J Control Release. 2019;295:1-12.
2. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S90-S102.
3. Araújo F, Fonte P, Santos HA, Sarmento B. Oral delivery of glucagon-like peptide-1 and analogs: alternatives for diabetes control. J Diabetes Sci Technol. 2012;6:1486-97.
4. Hall S, Isaacs D, Clements JN. Pharmacokinetics and clinical implications of semaglutide: A new glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist. Clin Pharmacokinet. 2018;57:1529-38.
5. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsboll T. Glucagon-

like peptide 1 in health and disease. Nat Rev Endocrinol. 2018;14:390-403.
6. Sharma D, Verma S, Vaidya S, Kalia K, Tiwari V. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. Biomed Pharmacother 2018;108:952-62.
7. Li Y, Li L, Hölscher C. Incretin-based therapy for type 2 diabetes mellitus is promising for treating neurodegenerative diseases. Rev Neurosci. 2016;27(7):689-711.
8. Knudsen LB, Lau J. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:155.
9. Hedrington MS, Davis SN. Oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. Expert Opin Pharmacother. 2019;20:133-41.
10. Twarog C, Fattah S, Heade J, Maher S, Fattal E, Brayden DJ. Intestinal permeation enhancers for oral delivery of macromolecules: A comparison between salcaprozate sodium (SNAC) and sodium caprate (C10). Pharmaceutics. 2019;11:1-21.
11. Baekdal TA, Thomsen M, Kupčová V, Hansen CW, Anderson TW. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral semaglutide in subjects with hepatic impairment. J Clin Pharmacol. 2018;58:1314-23.
12. Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Sci Transl Med. 2018;10:1-13.
13. Granhall C, Donsmark M, Blicher TM, et al. Safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of the novel oral human glp-1 analogue, oral semaglutide, in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. Clin Pharmacokinet. 2019;58:781-91.
14. US Food and Drug Administration. Semaglutide subcutaneous once-weekly non-disclosure agreement (NDA). [Internet]. [cited 2019 July 1]. Available from: https://www.fda.gov/media/108311/download.
15. Jensen L, Helleberg H, Roffel A, et al. Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species. Eur J Pharm Sci. 2017;104:31-41.
16. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. JAMA. 2017;318:1460-70.
17. Hayes E. Novo's oral semaglutide passes PIONEER 2, but weight loss result a bit disappointing. [Internet]. [cited 2019 July 1]. Available from: https://pharmaintelligence.informa.com/ja-jp/resources/product-content/novos-oral-semaglutide-passes-pioneer-2-but-weight-loss-result-a-bit-disappointing.

แบบทดสอบบทความการศึกษาต่อเนื่อง

คำชี้แจง เลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงคำตอบเดียว

1. ยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists จะถูกทำลายโดยเอนไซม์ชนิดใดในกระเพาะอาหาร
   ก. Amylase
   ข. Lipase
   ค. Pepsin
   ง. Tryptase

2. เหตุใดยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists จึงไม่สามารถนำมาบริหารโดยการรับประทานได้
   ก. ขนาดโมเลกุลใหญ่
   ข. ไม่คงตัวเมื่ออยู่ในรูปแบบยาเม็ด
   ค. เป็นยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำไม่ดี
   ง. ไม่สามารถดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้

3. เอนไซม์ชนิดใดทำหน้าที่ทำลาย GLP-1 ที่ถูกหลั่งเข้าสู่ทางเดินอาหาร
   ก. Bile acid
   ข. Dipeptidase
   ค. Lipase
   ง. Trypsin

4. โมเลกุลของยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists จะต้องมีการแทนที่ของกรดอะมิโนในตำแหน่งใด จึงจะสามารถทนต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์ในกระแสเลือดได้
   ก. ลำดับที่ 2 จากปลายด้าน C-terminal
   ข. ลำดับที่ 2 จากปลายด้าน N-terminal
   ค. ลำดับที่ 8 จากปลายด้าน C-terminal
   ง. ลำดับที่ 8 จากปลายด้าน N-terminal

5. ข้อใดเป็นประโยชน์ของการพัฒนายากลุ่ม GLP-1 receptor agonists ให้สามารถจับกับอัลบูมินในเลือดได้ดีขึ้น
   ก. ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น
   ข. มีความคงตัวมากขึ้น
   ค. ทนต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์ในเลือด
   ง. ช่วยในการเกิดเป็น multimers ที่บริเวณชั้นใต้ผิวหนัง

6. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับคุณสมบัติของยา semaglutide
   ก. นำโมเลกุลของยาไปจับกับ Fc region ของ IgG4
   ข. เติมกรดไขมันสายยาวจำนวน 16 อะตอมให้โมเลกุลยา
   ค. นำโมเลกุลของยาไปจับกับ recombinant human albumin
   ง. แทนที่กรดอะมิโน alanine ด้วย alpha-aminoisobutyric acid

7. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการเติมกรดไขมันสายยาวลงในโมเลกุลของยา semaglutide
   ก. เพิ่มความสามารถในการจับกับอัลบูมินในเลือด
   ข. ทำให้ยาทนต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์ในเลือด
   ค. จำนวนอะตอมคาร์บอนในกรดไขมันเป็นตัวกำหนดความคงตัวของยา
   ง. จำนวนกรดคาร์บอกซิลิกในกรดไขมันเป็นตัวกำหนดประสิทธิภาพของยา

8. โมเลกุลที่ใช้เชื่อมต่อหรือเป็น linker ระหว่างกรดไขมันและสายเพปไทด์ของยา semaglutide คือชนิดใด
   ก. γGlu
   ข. γGlu-2xOEG
   ค. Palmitoyl acid
   ง. poly-(D, L-lactide-co-glycolide)

9. ข้อใดเป็นแนวทางการพัฒนายา semaglutide ให้อยู่ในรูปแบบยารับประทานได้
   ก. ทำเป็น microsphere
   ข. เติม buffer ลงในเม็ดยา
   ค. เติมสารช่วยดูดซึม คือ SNAC ลงในโมเลกุล
   ง. เติมกรดไขมัน คือ C-18 diacid ลงในโมเลกุล

10. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับคุณสมบัติของ sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) caprylic acid หรือ SNAC
   ก. มีคุณสมบัติเป็นกลาง
   ข. เพิ่มความสามารถในการละลายน้ำให้โมเลกุลยา
   ค. กระตุ้นการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น
   ง. ทำให้เกิด buffering system เมื่อเข้าสู่กระเพาะอาหาร

11. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับคุณสมบัติของยา semaglutide รูปแบบรับประทาน
   ก. อาหารมีผลเพิ่มการดูดซึมยา
   ข. ค่าชีวประสิทธิผลเกือบร้อยละ 100
   ค. ค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่าการบริหารโดยฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง
   ง. ระดับยาสูงสุดในเลือดใกล้เคียงกับการบริหารโดยฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง

12. ข้อใดเป็นคำแนะนำการรับประทานยา semaglutide เพื่อให้ได้ประสิทธิผลใกล้เคียงกับการบริหารโดยฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง
   ก. วันละ 1 ครั้ง
   ข. วันละ 2 ครั้ง
   ค. สัปดาห์ละ 1 ครั้ง
   ง. เดือนละ 1 ครั้ง

13. อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการรับประทานยา semaglutide คือข้อใด
   ก. คลื่นไส้
   ข. ปวดศีรษะ
   ค. ตับอักเสบ
   ง. เบื่ออาหาร

14. ยา semaglutide แบบรับประทานในขนาดเท่าใดที่ให้ประสิทธิผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือด ระดับ HbA1C และน้ำหนักตัวใกล้เคียงกับการบริหารโดยฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 1.0 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์
   ก. 5 มิลลิกรัมต่อวัน
   ข. 10 มิลลิกรัมต่อวัน
   ค. 20 มิลลิกรัมต่อวัน
   ง. 40 มิลลิกรัมต่อวัน

15. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการกำหนดขนาดยา semaglutide ในผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง
   ก. ต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
   ข. ต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง
   ค. ต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง
   ง. ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง

กระดาษคำตอบ

เรื่อง แนวคิดการพัฒนายา semaglutide แบบรับประทาน และการนำไปใช้ในทางคลินิก

รหัส 2003-1-000-003-12-2562 จำนวน 4.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

กาญจน์นภา จตุเทน, พัชรีภรณ์ ด้วงพันธุ์, สิรภพ ปรีชานุกูล, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์

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

( ) ธนาณัติ สั่งจ่าย ปณ. สันติสุข 10113 ในนาม “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธ. กสิกรไทย 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...

( ) ไปรษณีย์บัตรหรือซองปล่าติดแสตมป์จ่าหน้าซองถึงตัวท่านเอง ซึ่งได้แนบมาพร้อมกับกระดาษคำตอบนี้แล้ว

ทำเครื่องหมายกากบาท (X) ในตัวเลือกเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

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

ข้อที่	ก	ข	ค	ง
11				
12				
13				
14				
15				

ลายเซ็นของท่าน..

ความคิดเห็นต่อบทความและคำถาม

เรื่อง แนวคิดการพัฒนายา semaglutide แบบรับประทาน และการนำไปใช้ในทางคลินิก

ใส่เครื่องหมายกากบาท (X) ในช่องที่ท่านเลือก

	เห็นด้วยอย่างยิ่ง	เห็นด้วย	เฉยๆ	ไม่เห็นด้วย	ไม่เห็นด้วยอย่างยิ่ง
1. ท่านคิดว่าบทความเรื่องนี้มีเนื้อหาเหมาะสม					
2. ท่านคิดว่าท่านได้ประโยชน์จากบทความนี้ในการปฏิบัติงานของท่าน					
3. ท่านคิดว่าคำถามท้ายบทความมีความเหมาะสม					
4. ท่านคิดว่าจำนวนคำถามท้ายบทความมีความเหมาะสม					

Index to Volume 29

The index to volume 29 is a subject index in alphabetical order

3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitors, p. 244

4-aminoquinoline, p. 91-93, 95-97

5-FU, p. 153-154, 157-158, 160-163

9vHPV, p. 261, 263-268, 270-271

A

Absence seizure, p. 230

Activated charcoal, p. 111

Acute upper respiratory tract infection, p. 80

Acyclovir, p. 216-227

ADH, p. 174

Adrenaline, p. 173

AED, p. 229

Alirocumab, p. 241, 243-255, 257-259

Alpha adrenergic receptor, p. 170

American Diabetes Association Guideline, p. 127-128

Amrinone, p. 175-176, 179

Amsler grid test, p. 93, 98-99

Anti- epidermal growth factor receptor, p. 24

Antibiotic usage, p. 82

Antidiuretic hormone, p. 174

Anti-EGFR, p. 24, 26-27, 31

antiepileptic drug, p. 229, 231

Aortic aneurysms, p. 145-150

Aortic dissection, p. 137, 139, 145-150

Arginine vasopressin, p. 174

Arrhythmias, p. 108

Arsenate, p. 104, 111

Arsenite, p. 104, 111

ASCVD, p. 127-128, 255-256, 276

ASU, p. 80-82

Atherosclerotic cardiovascular disease, p. 127

Atonic seizure, p. 230

AVP, p. 174

B

Beta adrenergic receptor, p. 170, 174-175

Bivalent HPV vaccine, p. 262

Bradycardia, p. 170, 174, 176, 178

British Anti-Lewisite, BAL, p. 113

Bull's eye maculopathy, p. 91, 97-101

Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study, p. 125

Canagliflozin, p. 118, 120-133

CANVAS, p. 125-127

Cardiogenic shock, p. 172-173, 178-179

CCA, p. 104

Cervical cancer, p. 261

Chelation, p. 103

Chloroquine, p. 91-100

Cholestyramine, p. 244

Chromated copper arsenate, p. 104

Chylomicrons, p. 241-243

Clonic seizure, p. 230, 233

Colorectal cancer, p. 23

Complex partial seizure, p. 229, 233, 235

Crystal nephropathy, p. 219

D

Diabetic ketoacidosis, p. 118, 132
Dimercaprol, p. 103, 112
Dimercapto-propane-sulphonic acid, p. 113
Dimercaptosuccinic acid, p. 112-113
Dimethylarsinic acid, p. 105
Dipeptidyl peptidase-4, p. 276
Distributive shock, p. 178-179
DKA, p. 132
DMA, p. 105
DMPS, p. 113
DMSA, p. 112-113
DNA gyrase, p. 137
Dobutamine, p. 167-168, 171-172, 174-179
Dopamine, p. 167-168, 170-173, 175-179
Dopaminergic receptor, p. 170-172
D-penicillamine, p. 113
DPP-4, p. 276-277, 279, 282
Dual therapy, p. 127-128

E

E-bidding, p. 203-214
EGF pathway, p. 24-26
E-GP, p. 204
Elastomeric infusion pump, p. 153-155
Electronic bidding, p. 203-205
Epilepsy, p. 229-231, 233, 238
Epinephrine, p. 167-168, 170-174, 174-179
EuDKA, p. 132
Euglycemic diabetic ketoacidosis, p. 132
Extravasation, p. 17, 21, 177
Ezetimibe, p. 241, 245, 247, 250-257, 259

F

FAERS, p. 142-143
FDA Adverse Event Reporting System, p. 143
FH II, p. 249-250, 253
Fibrates, p. 244
Fluoroquinolones, p. 136-137
Fluorouracil, p. 116, 153, 154, 163
Fovea, p. 92-93, 95, 98-99

G

Gastric lavage, p. 111
Gestational diabetes mellitus, p. 119
Ginkgo biloba, p. 46-47, 51-55
GLP-1 RAs, p. 275-278, 280, 284
Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, p. 275-279
Government Procurement and Supplies Management Act B.E. 2560, p. 204

H

HbA1C, p. 119-120, 122, 124-128
HCRM, p. 154
HDL-C, p. 241-244, 252
Hemodialysis, p. 111
High density lipoproteins cholesterol, p. 241-242
HMG-CoA reductase inhibitors, p. 244-245
Home Chemotherapy RAMA Model, p. 154
HPV, p. 261-271
Human papillomavirus, p. 261, 265-266

Hydroxychloroquine, p. 91-100
Hyperlipoproteinemia, p. 242
Hypoglycemia, p. 118, 128-129, 133
Hypolipoproteinemia, p. 242
Hypoperfusion, p. 174-175
Hypotension, p. 129, 175-176, 179
Hypovolemic shock, p. 177

I

Idiopathic pulmonary fibrosis, p. 33
IDL, p. 241-242
ILAE, p. 229-230, 233
Infusion guide, p. 15-16
Inotropes, p. 167-173, 175, 177-179
INPULSIS trial, p. 33, 41-42
Intermediate density lipoproteins, p. 241-242
International League Against Epilepsy, p. 230, 233
IPF, p. 33-43

K

Keratosis, p. 103, 115-116
KRAS mutation, p. 24
Kristen rat sarcoma, p. 24, 27

L

LDL-C, p. 241-246, 248-258
Low density lipoproteins cholesterol, p. 241-242
Maculopathy, p. 91-92, 94-95, 97-101

M

Matrix metalloproteinases, p. 137
Mee’s line, p. 103, 107, 109, 114
Melanocyte, p. 46, 49, 52
Methylation, p. 105
Milrinone, p. 175-176, 179
MMA, p. 105
MMPs, p. 137
Monomethylarsonic acid, p. 105
Myocardial ischemia, p. 175
Myoclonic seizure, p. 230, 233

N

NE, p. 15-17, 19-21
Neuroblastoma rat sarcoma, p. 24
Niacin, p. 243-244
Nintedanib, p. 33-43
Nonavalent HPV vaccine, p.261
Non-receptor tyrosine kinase, p. 33, 36
Noradrenaline, p. 15-16
Norepinephrine, p. 15-21, 167-168, 170-179
NRAS mutation, p. 24
nRTK, p. 34, 36

O

Obstructive shock, p. 178
Occupational Safety, and Health Administration, p. 113
ODYSSEY ALTERNATIVE, P. 251, 254
ODYSSEY COMBO I, p. 248, 253
ODYSSEY COMBO II, P. 250
ODYSSEY FH I, p. 249, 253
ODYSSEY OUTCOME, P. 252, 254
OSHA, p. 113

Oxidative stress, p. 46, 49-52

P

PAE, p. 137
Panitumumab, p. 23-31
PCSK9 inhibitor, p. 241, 247, 255-257
PDE inhibitors, p. 175
Peripherally inserted central catheter-line, p. 154
Phenylephrine, p. 167-168, 170-173, 176, 178-179
Phosphodiesterase inhibitors, p. 168, 172, 175-176, 179
Photochemotherapy, p. 50
Photoreceptor, p. 95
PICC-line, p. 154
Port-A-Cath, p. 154
Post antibiotic effect, p. 137
Procurement of medicines, p. 204
Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor, p. 241
Psoralen, p. 50

Q

qHPV, p. 263-268, 271
Quadrivalent HPV vaccine, p. 262

R

RAMA Model, p. 154
Receptor tyrosine kinase, p. 33-34, 36
Retinopathy, p. 91-93, 95, 97, 99
RTK, p. 34, 36

S

Seizure, p. 229-231, 233-235
Semaglutide, p. 275-284
Septic shock, p. 17, 21
SGLT2 inhibitors, p. 118, 120-122, 126-128, 132-133
Simple partial seizure, p. 229, 233, 235
SNAC, p. 275, 280-281, 283-284
Sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate, p. 275, 280-281
Statins, p. 241, 244-245, 247-257
Succimer, p. 103, 112-115
Succimer, p. 103, 113-115

T

Tachycardia, p. 139, 176
The ODYSSEY LONG TERM, p. 248
TOMORROW trial, p. 33, 40-42
Tonic seizure, p. 230
Tonic-clonic seizure, p. 230, 233
Topoisomerase, p. 137
Type 1 diabetes, p. 119
Type 2 diabetes, p. 118-119
Tyrosine kinase, p. 33-36, 38

U

Unithiol, p. 113
URI, p. 80-81

V

Vascular endothelial growth factor, p. 24, 34, 51
VASI score, p. 52-53, 59

Vasodilatory shock, p. 174, 179
Vasopressin receptor, p. 170, 174,
Vasopressors, p. 167-171, 173-179
VEGF, p. 24, 34-36, 40, 42, 51
Very low density lipoproteins, p. 241-243
VETF, p. 52-53
visual acuity, p. 93, 95
visual fields, p. 93-96, 100
Vitiligo area scoring index score, p. 52
Vitiligo European task force, p. 52
Vitiligo, p. 46, 48-49, 52
VLDL, p. 241-244

W

Whole bowel irrigation, p. 111

Z

Zonisamide, p. 229, 231-239