TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

Online ISSN: 2774-0102

พิษวิทยา (Toxicology)

เห็ดพิษ 73
ธนพล นิ่มสมบูรณ์, นันทนา นิ่มสมบูรณ์

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

Vonoprazan ทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรด 88
ศรีสมบัติ นวนพรัตน์สกุล

ยาฉีด imiglucerase ในการรักษาโรคโกเช่ร์ 99
กฤติญา เยือกเย็น, ลลิตภัทร ตรีรัตนพันธ์

บทความปริทัศน์ (Review Article)

การใช้ยาระงับปวดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง 117
บุศยา กุลบุศย์

ประสิทธิภาพของยาพ่นจมูกสูตรผสมระหว่าง azelastine hydrochloride และ fluticasone propionate ในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ 128
กันต์กนก ชัยผดุง

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

Favipiravir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 141
พรรณี ลีลาวัฒนชัย, ธนานันต์ ตัณฑ์ไพบูลย์

บทบาทของวิตามินอีในโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคไขมันพอกตับ 159
ชญานี อิสรไกรศีล, ทิพยวรรณ ตุ้มประชา

การใช้ยากลุ่ม statin เป็นยาใช้ภายนอกในกลุ่มอาการ CHILD 177
นิสา แซ่ลิ้ม, ปรียานุช กฤษณะประสิทธิ์

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ 196
กันต์ศักดิ์ บุญภัทรฐิติ, มัณฑนา วิจิตขะจี, ธีรพล ทิพย์พะยอม, ปัทมวรรณ โกสุมา

ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 พฤษภาคม - สิงหาคม 2564 Vol 31 No 2 May - Aug 2021

Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy) Online ISSN: 2774-0102
เป็นวารสารที่บทความได้รับการทบทวนโดยผู้ทรงคุณวุฒิ (peer-reviewed journal) อย่างน้อย 2 คน จัดทำในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์ โดย สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) กำหนดออกปีละ 3 ฉบับ เผยแพร่สำหรับสมาชิกสมาคมฯ และผู้สนใจ บนเว็บไซต์วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล http://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเผยแพร่ผลงานวิชาการ วิชาชีพ และนวตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาลของสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
2. ให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) และผู้สนใจ

ที่ปรึกษา (Consultants) :
ภญ.รศ. ธิดา นิงสานนท์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภญ. ปรานี ภิญโญวัฒยากร สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภก. อำนวย พฤกษ์ภาคภูมิ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

บรรณาธิการ (Editor in Chief) :
ภญ.รศ.ดร. บุษบา จินดาวิจักษณ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

รองบรรณาธิการ (Associate Editors) :
ภญ. วิมล อนันต์สกุลวัฒน์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภญ. จันทิมา โยธาพิทักษ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี
ภก.รศ. ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

กองบรรณาธิการ (Editorial Board) :
ภก.รศ.ดร. จิรพงศ์ สุขศิริวรพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ภก.ผศ. ศุภทัต ชุมนุมวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ภญ. เจนนิษฐ์ มีนวัฒนา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ภญ. ศยามล สุขขา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ภญ.ศ. สมฤทัย วัชราวิวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ภก.รศ.ดร. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ภญ.ผศ.ดร. สิริพรรณ พัฒนาฤดี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ภก.รศ.ดร. ธีระ ฤทธิรอด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ภญ.รศ.ดร. นฤมล เจริญศิริพรกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ภญ.รศ.ดร. วีรวรรณ อุชายภิชาติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ภก.ผศ.ดร. เชิดชัย สุนทรภาส คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ภญ.รศ.ดร. อัญชลี เพิ่มสุวรรณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ภญ.ผศ.ดร. พักตร์วิภา สุวรรณพรหม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ภญ.ผศ.ดร. ศิริตรี สุทธิจิตต์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ภก.ผศ. พีรวัฒน์ จินาทองไทย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ภก.ผศ.ดร. แสวง วัชระธนกิจ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ภญ.รศ.ดร. จุราพร พงศ์เวชรักษ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ภก.รศ.ดร. อรัมษ์ เจษฎาญาณเมธา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ภก.ผศ.ดร. คณินทร์ รังสาดทอง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ภญ.รศ. พรวลัย บุญเมือง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
ภญ.ผศ.ดร. อินทิรา กาญจนพิบูลย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
ภก.รศ.ดร. สุรศักดิ์ ไชยสงค์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม
ภญ. นวภรณ์ วิมลสาระวงศ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
ภญ. มณวรัตน์ เลาหจีรพันธ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
ภญ.รศ.ดร. โพยม วงศ์ภูวรักษ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภญ. อัมพร อยู่บาง สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ผู้จัดการวารสาร : ภญ. มุยะรี องค์เจริญ
(TJHP Manager)

ฝ่ายศิลป์ : ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ
(Graphic & Design)

เจ้าของ (Owner) : สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
เลขที่ 3850/2 ถนนพระราม 4 แขวงพระโขนง เขตคลองเตย กรุงเทพมหานคร 10110
โทรศัพท์ 02-2499333 โทรสาร 02-2499331 e-mail:hp@thaihp.org

Website ของสมาคม : http://www.thaihp.org
Website วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล : http://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/

ลิขสิทธิ์ : บทความในวารสารเป็นความคิดเห็นและอยู่ในความรับผิดชอบของผู้นิพนธ์ และถือเป็นลิขสิทธิ์ของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ห้ามนำบทความทั้งหมด หรือบางส่วนไปใช้ประโยชน์ เช่น พิมพ์ซ้ำ ถ่ายทอดหรือเก็บไว้เป็นข้อมูลในรูปแบบใดรูปแบบหนึ่งไม่ว่าโดยทางกายภาพ ทางอิเล็กทรอนิกส์ หรือถ่ายสำเนา เว้นเสียแต่ว่าจะได้รับอนุญาตจากสมาคมฯ เป็นลายลักษณ์อักษร

คำแนะนำแก่ผู้นิพนธ์บทความสำหรับส่งตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล เป็นวารสารวิชาการของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) มีวัตถุประสงค์เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการ วิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์แก่สมาชิกสมาคมฯ และผู้สนใจ ทั้งนี้บทความที่ตีพิมพ์ ได้แก่ นิพนธ์ต้นฉบับ (original article) บทความรายงานผู้ป่วย (case report) บทความความปลอดภัยทางยา (medication safety) บทความพิษวิทยา (toxicology) บทความข้อมูลยา (drug monograph) บทความปริทัศน์ (review article) และบทความการศึกษาต่อเนื่อง (continuing pharmaceutical education; CPE) โดยทุกบทความจะได้รับการทบทวนและประเมินคุณภาพ (peer review) จากผู้ทรงคุณวุฒิ

การส่งบทความ (Submission)

ผู้ประสงค์จะส่งบทความตีพิมพ์ ให้จัดเตรียมต้นฉบับและส่งต้นฉบับทางออนไลน์ที่เว็บไซต์วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล https://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/about/submissions โดยดำเนินการดังนี้

- ผู้เริ่มใช้งานครั้งแรกต้องลงทะเบียนเข้าเว็บไซต์วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาลก่อนจึงจะส่งบทความได้ ทั้งนี้ศึกษารายละเอียดได้จาก “**คู่มือสำหรับผู้เริ่มใช้**” | “**Manual for New User**” อยู่บริเวณด้านขวามือของหน้าเว็บไซต์วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล
  กระบวนการ submission บนเว็บไซต์มีทั้งหมด 5 ขั้นตอน
- บันทึกชื่อ-นามสกุล หมายเลขโทรศัพท์ และเลขสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล(ประเทศไทย) ของผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author) ลงในช่อง “**Comments for the Editor**” (ข้อความถึงบรรณาธิการ) ในขั้นตอนที่ 1.(Start)
- ส่งไฟล์ให้ครบถ้วนในขั้นตอนที่ 2. (Upload Submission) ซึ่งมีประเภทไฟล์ (Article Components) ดังนี้
  Article Text = ไฟล์บทความต้นฉบับที่เป็นรูปแบบ Microsoft Word และ PDF
  Other = ไฟล์สำเนาหนังสือรับรองการได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย (Ethic Committee) ใช้เฉพาะบทความ นิพนธ์ต้นฉบับ (original article)
- ในบางกรณี อาจมีการร้องขอไฟล์ของบทความเอกสารอ้างอิงทุกฉบับ (Full paper หรือ Abstract) หรือ URL ที่ใช้อ้างอิงในบทความ

การเตรียมต้นฉบับ

1. พิมพ์ด้วย Microsoft Word ใช้ font “TH Sarabun New” ขนาด 16 และพิมพ์เป็นคอลัมน์เดียว (download font “TH Sarabun New” ได้จาก https://www.f0nt.com/release/th-sarabun-new/)
2. ต้นฉบับต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือเผยแพร่ที่ใดมาก่อนและไม่อยู่ระหว่างการพิจารณาของวารสารอื่น จัดพิมพ์ในรูปแบบตามที่กำหนด หากไม่ถูกต้องต้นฉบับจะถูกส่งคืนผู้นิพนธ์หลักเพื่อแก้ไข หลังจากแก้ไขแล้วบทความนั้นจึงจะเข้าสู่กระบวนการทบทวนและประเมินคุณภาพ (peer review) โดยผู้ทรงคุณวุฒิ
3. ชื่อผู้นิพนธ์ ให้ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้นิพนธ์ทุกคนเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author) และเลขสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ของผู้นิพนธ์หลัก

สมัครสมาชิกได้ที่ https://thaihp.org/extend.php?option=seminar_memberform&seminar=126

4. ชื่อเรื่อง ต้องมีชื่อเรื่องภาษาไทยและภาษาอังกฤษ มีความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร และไม่ใส่ชื่อสถานที่ทำการวิจัย เช่น ชื่อโรงพยาบาล/จังหวัด ไว้ในชื่อเรื่อง
5. ทุกประเภทบทความ ต้องมีบทคัดย่อ และ abstract ไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ และ keywords ไม่เกิน 5 คำ
6. ภาษาที่ใช้ในบทความ เป็นได้ทั้งภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ โดย
7. กรณีนิพนธ์ต้นฉบับ ต้องระบุในต้นฉบับด้วยว่าได้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย (Ethic Committee) ให้ดำเนินการวิจัยได้ พร้อมแนบสำเนาหนังสือรับรองที่ได้รับอนุญาตนั้น (scan ได้)
8. บทความทุกประเภทรวมทั้งนิพนธ์ต้นฉบับที่ได้รับทุนสนับสนุน ให้ระบุแหล่งเงินทุนไว้ด้วย และผู้นิพนธ์ต้องเปิดเผยว่ามีผลประโยชน์ทับซ้อนหรือไม่
9. คำย่อและคำศัพท์ทางวิทยาศาสตร์ที่ใช้ในบทความ ให้ใช้คำย่อที่เป็นสากล และต้องใส่คำเต็มไว้ครั้งแรกก่อน ส่วนคำศัพท์ทางวิทยาศาสตร์ให้ใช้ตามที่บัญญัติโดยสำนักงานราชบัณฑิตยสภา ชื่อวิทยาศาสตร์ของเชื้อจุลินทรีย์และพืช ให้ใช้ตัวเอน
10. รูปภาพ ตาราง ไดอะแกรม ให้เขียนขึ้นเอง หากไม่ได้เขียนขึ้นเอง ให้อ้างอิงแหล่งที่มา
11. เอกสารอ้างอิง ให้เขียนตามแบบ Vancouver และเรียงลำดับด้วยเลขตามที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง

รูปแบบของบทความ

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

เป็นบทความผลงานวิจัย หรือ นวัตกรรม ที่ดำเนินการอย่างมีแบบแผน และได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยแล้ว ความยาวทั้งบทความประมาณ 12 หน้ากระดาษ A4 หรือไม่เกิน 4,000 คำ เนื้อเรื่องเขียนเป็นภาษาไทย หรือภาษาอังกฤษ ก็ได้

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- **ชื่อผู้นิพนธ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)
- **บทคัดย่อ:** เขียนทั้งภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ ในบทคัดย่อแสดงหัวข้อย่อย ได้แก่
    - ความเป็นมา (Background)
    - วัตถุประสงค์ (Objectives)
    - วิธีวิจัย (Method)
    - ผลการวิจัย (Results)
    - สรุปผล (Conclusion)
- **เนื้อเรื่อง:** เขียนเป็นภาษาไทย หรือ ภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยหัวข้อย่อย ได้แก่
    - บทนำ (Introduction)
    - วัตถุประสงค์ (Objectives)

  - วัสดุและวิธีการศึกษา/วิจัย (Materials and Methods) พร้อมทั้งระบุว่าได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย (Ethic Committee) แล้ว และแนบสำเนาหนังสือรับรองที่ได้รับอนุญาตนั้น (scan ได้)
  - ผลการศึกษา/วิจัย (Results)
  - วิจารณ์ผล/อภิปรายผล (Discussion)
  - สรุปผลการวิจัย (Conclusion)
  - ข้อเสนอแนะ (ถ้ามี) (Suggestion)
- **กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement):** หากได้รับทุนสนับสนุนให้เปิดเผยชื่อทุน พร้อมทั้งเปิดเผยว่าผู้นิพนธ์มีผลประโยชน์ทับซ้อนหรือไม่
- **เอกสารอ้างอิง (References):** ใช้แบบ Vancouver

บทความรายงานผู้ป่วย (Case Report)

เป็นบทความที่เขียนในรูปแบบรายงานผู้ป่วยที่เภสัชกรพบการเกิดปัญหาที่เกี่ยวกับยา เช่น แพ้ยา (drug allergy) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction) อาการไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาระหว่างยา (adverse drug interaction) เป็นต้น ความยาวทั้งบทความประมาณ 4 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยาและศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- **ชื่อผู้นิพนธ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)
- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ
- **วัตถุประสงค์:** แสดงวัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ
- **บทนำ:** ความยาวไม่เกิน 1 หน้ากระดาษ A4 แสดงเนื้อหาอย่างย่อของยา ประกอบด้วย เภสัชวิทยาของยา กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ยา และอาการข้างเคียง
- **เนื้อเรื่อง:** ประกอบด้วย
  - ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย และประวัติการใช้ยา
  - อาการสำคัญ
  - ผลการตรวจร่างกาย
  - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
  - ยาที่ได้รับก่อนเข้าโรงพยาบาล
  - การรักษาที่ได้รับในโรงพยาบาล
- **อภิปราย:** แสดงการวิเคราะห์ปัญหาที่เกิดกับผู้ป่วย สาเหตุหรือกลไกการเกิดปัญหานั้น การคัดเลือกการรักษา และสรุปผลที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน พร้อมเหตุผลประกอบ
- **บทสรุป:** ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- **เอกสารอ้างอิง:** ใช้แบบ Vancouver

บทความความปลอดภัยทางยา (Medication Safety)

เป็นบทความเกี่ยวกับเหตุการณ์ความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยา โดยมีการทบทวนความรู้ทางเภสัชวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ยา อาการข้างเคียง และการแก้ไข/ป้องกันเหตุการณ์ที่เกิดความไม่ปลอดภัยนั้น เพื่อให้ความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วย อันจะนำไปสู่ความปลอดภัยทางยา (medication safety) ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยาและศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- **ชื่อผู้นิพนธ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)
- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ
- **วัตถุประสงค์:** แสดงวัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ
- **บทนำ:** ความยาวไม่เกิน 3 หน้ากระดาษ A4 แสดงเนื้อหาอย่างย่อของยา ประกอบด้วย เภสัชวิทยาของยา กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ยา และอาการข้างเคียง
- **เนื้อเรื่อง:** ประกอบด้วย
    - ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย และประวัติการใช้ยา
    - อาการ/เหตุการณ์ที่แสดงถึงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยานั้น
    - ผลการตรวจร่างกาย
    - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
    - ยาที่ได้รับก่อนเข้าโรงพยาบาล
    - การรักษา/การจัดการแก้ไข ที่ได้รับในโรงพยาบาล
- **อภิปราย:** แสดงการวิเคราะห์เหตุการณ์ที่เกิดกับผู้ป่วย สาเหตุหรือกลไกการเกิดเหตุการณ์นั้น การคัดเลือกการรักษา/การจัดการแก้ไข และสรุปผลที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน พร้อมเหตุผลประกอบ
- **บทสรุป:** ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- **เอกสารอ้างอิง:** ใช้แบบ Vancouver

บทความพิษวิทยา (Toxicology)

เป็นบทความเกี่ยวกับอาการ/เหตุการณ์ที่เกิดจากการได้รับพิษจากยา สารพิษ พืชพิษ หรือสัตว์พิษ โดยมีการทบทวนความรู้ด้านพิษวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ และอาการพิษ ของยา สารพิษ พืชพิษ หรือสัตว์พิษ เหล่านั้น ตลอดจนการแก้ไขเหตุการณ์ที่เกิดความเป็นพิษนั้น เพื่อให้ความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วย เพื่อแก้ไขภาวะพิษ (toxicity) ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยา สารพิษ พืชพิษ สัตว์พิษ และศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- **ชื่อผู้นิพนธ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)

- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ
- **วัตถุประสงค์:** แสดงวัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ
- **บทนำ:** ความยาวไม่เกิน 3 หน้ากระดาษ A4 แสดงเนื้อหาอย่างย่อทางพิษวิทยาของ ยา สารพิษ สัตว์พิษ หรือพืชพิษ อาการพิษ และกลไกการเกิดพิษ
- **เนื้อเรื่อง:** ประกอบด้วย
    - ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย และประวัติการได้รับยา สารพิษ พืชพิษ หรือสัตว์พิษ
    - อาการที่แสดงถึงความเป็นพิษ
    - ผลการตรวจร่างกาย
    - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
    - การรักษา และการแก้พิษ/การจัดการแก้ไข ที่ได้รับในโรงพยาบาล
- **อภิปราย:** แสดงการวิเคราะห์เหตุการณ์ที่เกิดกับผู้ป่วยนั้น การคัดเลือกการรักษา และการแก้พิษ/การจัดการแก้ไข และสรุปผลที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน พร้อมเหตุผลประกอบ
- **บทสรุป:** ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- **เอกสารอ้างอิง:** ใช้แบบ Vancouver

บทความข้อมูลยา (Drug Monograph)

เป็นบทความปริทัศน์ (review article) ที่เรียบเรียงจากการรวบรวมความรู้ทางวิชาการหรืองานวิจัย ของยาที่มีการจำหน่ายในประเทศไทย แล้วนำมาอธิบาย หรือเปรียบเทียบคุณสมบัติของยา โดยผ่านการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์ของผู้เขียน ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อโรค ชื่อยา ชื่อรายงานการศึกษาทางคลินิก (clinical trial) และศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- **ชื่อผู้นิพนธ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)
- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ
- **บทนำ:** ความยาวไม่เกิน 3 หน้ากระดาษ A4 แสดงข้อมูลอย่างย่อเกี่ยวกับโรคที่มีการรักษาด้วยยาที่ต้องการเขียน สาเหตุของโรค อาการของโรค การรักษา กลุ่มยาที่ใช้ ข้อจำกัดของยาที่มีอยู่ แนวคิดในการพัฒนายาที่ต้องการเขียน
- **เนื้อเรื่อง:** ความยาว 3-5 หน้ากระดาษ A4 แสดงข้อมูลยาในเชิงเปรียบเทียบกับยาที่มีอยู่เดิม (อาจเป็นยาอื่น ๆ ในกลุ่มเดียวกัน/ต่างกลุ่ม) ประกอบด้วย
    - ข้อมูลทั่วไป (ชื่อสามัญ 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
- **อภิปราย:** แสดงการวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างยา และสรุปผลพร้อมเหตุผลประกอบที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน
- **บทสรุป:** ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- **เอกสารอ้างอิง:** ใช้แบบ Vancouver

บทความปริทัศน์ (Review Article)

เป็นบทความที่เรียบเรียงขึ้นใหม่จากการรวบรวมความรู้ทางวิชาการหรืองานวิจัยของตนเองหรือของผู้อื่น แล้วนำมาอธิบาย โดยผ่านการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์ ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- **ชื่อผู้นิพนธ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)
- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญไม่เกิน 5 คำ
- **วัตถุประสงค์:** แสดงวัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ
- **เนื้อเรื่อง:** ประกอบด้วย บทนำ เนื้อหา อภิปรายและข้อเสนอแนะที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน
- **บทสรุป:** ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- **เอกสารอ้างอิง:** ใช้แบบ Vancouver

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education; CPE)

เป็นบทความที่ให้ความรู้เรื่องยาแก่เภสัชกร เพื่อให้เภสัชกรได้ทบทวนความรู้และ/หรือได้ความรู้ใหม่

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- **ชื่อผู้นิพนธ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)
- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ
- **วัตถุประสงค์:** แสดงวัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ
- **เนื้อเรื่อง:** ประกอบด้วย
    - บทนำ
    - เนื้อหา

  - บทสรุป
- **เอกสารอ้างอิง:** ใช้แบบ Vancouver
- **แบบทดสอบ:** เป็นแบบทดสอบแบบ 4 ตัวเลือก จำนวน 15 ข้อ ให้ผู้อ่านทำเพื่อเก็บคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

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.

จิรพงศ์ สุขสิริวรพงศ์, จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย, มณวรัตน์ เลาหจีรพันธุ์, ดวงใจ จันทร์ต้น, นันทวรรณ จินากุล, ดวงดาว ฉันทศาสตร์. การศึกษาความคงตัวของยาเตรียมเฉพาะคราวโอเซลทามิเวียร์รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทาน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2561;28(3):159-71.

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. 4th 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 พร้อมวันที่และเดือนหากมี [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.

Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 พฤษภาคม - สิงหาคม 2564 Vol 31 No 2 May - Aug 2021

พิษวิทยา (Toxicology)

เห็ดพิษ 73
ธนพล นิ่มสมบูรณ์, นันทนา นิ่มสมบูรณ์

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

Vonoprazan ทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรด 88
ศรีสมบัติ นวนพรัตน์สกุล

ยาฉีด imiglucerase ในการรักษาโรคโกเช่ร์ 99
กฤติญา เยือกเย็น, ลลิตภัทร ตรีรัตนพันธ์

บทความปริทัศน์ (Review Article)

การใช้ยาระงับปวดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง 117
บุศยา กุลบุศย์

ประสิทธิภาพของยาพ่นจมูกสูตรผสมระหว่าง azelastine hydrochloride และ fluticasone propionate ในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ 128
กันต์กนก ชัยผดุง

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

Favipiravir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 141
พรรณี ลีลาวัฒนชัย, ธนานันต์ ตัณฑ์ไพบูลย์

บทบาทของวิตามินอีในโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคไขมันพอกตับ 159
ชญานี อิสรไกรศีล, ทิพยวรรณ ตุ้มประชา

การใช้ยากลุ่ม statin เป็นยาใช้ภายนอกในกลุ่มอาการ CHILD 177
นิสา แซ่ลิ้ม, ปรียานุช กฤษณะประสิทธิ์

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ 196
กันต์ศักดิ์ บุญภัทรฐิติ, มัณฑนา วิจิตขะจี, ธีรพล ทิพย์พะยอม, ปัทมวรรณ โกสุมา

บทบรรณาธิการ

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่สองของปี พ.ศ. 2564 ประกอบด้วยบทความจำนวน 9 เรื่อง เรื่องแรก เป็นบทความพิษวิทยา เรื่อง เห็ดพิษ ผู้อ่านจะได้รู้จักเห็ดพิษชนิดต่าง ๆ อาการพิษ และการรักษา พร้อมทั้ง ตัวอย่างกรณีศึกษา ที่ผู้ป่วยเก็บเห็ดจากทุ่งนา และ ป่า มาต้ม และ นึ่ง ทำเป็นอาหารรับประทานด้วยความไม่รู้ว่าเป็นเห็ดพิษ จึงเสี่ยงต่อร่างกายและถึงแก่เสียชีวิตได้

บทความเรื่องที่สองและสามเป็นบทความของข้อมูลยา vonoprazan และ imiglucerase โดย vonoprazan ใช้ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรด และ imiglucerase ใช้ในการรักษาโรคโกเช่ร์ ยาทั้งสองชนิดเป็นยาที่เพิ่งออกจำหน่าย การทำความเข้าใจในฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ ปฏิกิริยาระหว่างยา การก่ออาการไม่พึงประสงค์ การศึกษาทางคลินิก ขนาดยา ข้อบ่งใช้ ข้อห้ามใช้และข้อควรระวัง จะเป็นประโยชน์หากมีการนำยามาใช้กับผู้ป่วย

บทความเรื่องที่สี่และห้า เป็นบทความปริทัศน์ เรื่อง การใช้ยาระงับปวดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และ เรื่อง ประสิทธิภาพของยาพ่นจมูกสูตรผสมระหว่าง azelastine hydrochloride และ fluticasone propionate ในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้

บทความสี่เรื่องสุดท้ายเป็นบทความการศึกษาต่อเนื่อง ได้แก่ 1) เรื่อง Favipiavir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 2) เรื่อง บทบาทของวิตามินอีในโรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคไขมันพอกตับ 3) เรื่อง การใช้ยากลุ่ม statin เป็นยาใช้ภายนอก ในกลุ่มอาการ CHILD และ 4) เรื่อง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ เภสัชกรสามารถอ่านและเข้าไปที่ www.ccpe.pharmacycouncil.org ตอบคำถามเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิตได้

เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร. บุษบา จินดาวิจักษณ์
บรรณาธิการ

เห็ดพิษ

Toxic Mushroom

ธนพล นิ่มสมบูรณ์ ภ.บ., ภ.ม.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: tthanapon@gmail.com

นันทนา นิ่มสมบูรณ์ ภ.บ., ภ.ม.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: yui_tua_d@yahoo.com

Thanapon Nimsomboon, B.Sc. in Pharm., M.Pharm.
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
Corresponding author; e-mail: tthanapon@gmail.com

Nuntana Nimsomboon, B.Sc. in Pharm., M.Pharm.
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
e-mail: yui_tua_d@yahoo.com

บทคัดย่อ

เห็ดเป็นสิ่งมีชีวิตในอาณาจักร Fungi ประกอบด้วยเห็ดที่รับประทานได้และเห็ดพิษ สามารถจำแนกเห็ดพิษได้ 14 ประเภท คือ 1. เห็ดพิษที่มี cyclopeptide เป็นส่วนประกอบ 2. เห็ดพิษที่มี gyromitrin เป็นส่วนประกอบ 3. เห็ดพิษที่มี muscarine เป็นส่วนประกอบ 4. เห็ดพิษที่มี coprine เป็นส่วนประกอบ 5. เห็ดพิษที่มี ibonic acid และ muscimol เป็นส่วนประกอบ 6. เห็ดพิษที่มี psilocybin เป็นส่วนประกอบ 7. เห็ดพิษที่มีสารพิษต่อระบบทางเดินอาหาร 8. เห็ดพิษที่มี orellanine และ orellinine เป็นส่วนประกอบ 9. เห็ดพิษที่มี allenic norleucine เป็นส่วนประกอบ 10. เห็ดพิษที่ทำให้กล้ามเนื้อลายสลาย 11. เห็ดพิษที่มี erythromelalgia acromelic acid เป็นส่วนประกอบ 12. เห็ดพิษที่มี polyporic acid และเห็ดพิษที่ทำให้เกิดโรคสมอง 13. เห็ดพิษที่ทำให้เกิด immune mediated hemolytic anemia และ 14. เห็ดพิษที่ทำให้เกิด lycoperdonosis เห็ดพิษแต่ละประเภทก่อให้เกิดอาการผิดปกติแตกต่างกัน การรักษาที่แนะนำสำหรับอาการของเห็ดพิษทุกชนิด คือ การรักษาแบบประคับประคอง แต่เห็ดพิษบางชนิดมีการรักษาที่จำเพาะ การให้การรักษาผู้ป่วยควรพิจารณาจากอาการของผู้ป่วยเป็นหลักว่าเข้ากันได้กับอาการของเห็ดพิษประเภทใด บางครั้งอาจเกิดอาการจากเห็ดพิษหลายประเภทร่วมกันได้

Abstract

Mushrooms are living organisms in the Fungi kingdom, consisting of edible mushrooms and toxic mushrooms. There are 14 types of toxic mushrooms: 1. cyclopeptide containing mushrooms 2. gyromitrin containing mushrooms 3. muscarine containing mushrooms 4. coprine containing mushrooms 5. ibotenic acid and muscimol containing mushrooms 6. psilocybin containing mushrooms 7. gastrointestinal toxin containing mushrooms 8. orellanine and orellinine containing mushrooms 9. allenic norleucine containing mushrooms 10. rhabdomyolysis asso–ciated mushrooms 11. erythromelalgia acromelic acid containing mushrooms 12. polyporic acid and other mushrooms that cause encephalo–pathy 13. immune mediated hemolytic anemia associated mushrooms 14. lycoperdonosis associated mushroom. Each type of toxic mushroom causes different symptoms. The recommended treatment for all types of toxic mushrooms is supportive treatments, but some toxic mushrooms require specific treatments. It is therefore recommended to consider and match symptom

รับบทความ: *19 มีนาคม 2564* ***แก้ไขบทความ:*** *30 มิถุนายน 2564* ***ตอบรับบทความ:*** *22 กรกฎาคม 2564*

พิษวิทยา (Toxicology)

with toxic mushroom. Symptoms may also be caused by combination of various types of toxic mushrooms.

คำสำคัญ: เห็ด, พิษ, การรักษา

Keyword: mushroom, toxic, treatment

การอ้างอิงบทความ:
ธนพล นิ่มสมบูรณ์, นันทนา นิ่มสมบูรณ์. เห็ดพิษ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(2):73-87.

Citation:
Nimsomboon T, Nimsomboon N. Toxic mushroom. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(2):73-87.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. มีความรู้เกี่ยวกับชนิดของเห็ดพิษที่มีความสำคัญทางพิษวิทยา
2. สามารถให้คำแนะนำเกี่ยวกับแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษจากเห็ดพิษชนิดต่าง ๆ

บทนำ

เห็ดเป็นราชนิดหนึ่ง และเป็นสิ่งมีชีวิตที่อยู่ในอาณาจักร (kingdom) Fungi ซึ่งประกอบด้วยเห็ดและราชนิดต่าง ๆ อาจกล่าวได้ว่าเห็ดเป็นราชั้นสูงที่สามารถสร้างเส้นใยของราให้มาอยู่รวมกันเป็นโครงสร้างที่มีขนาดใหญ่ที่ประชาชนทั่วไปเรียกว่า "ดอกเห็ด" ซึ่งเป็นส่วนที่มีบทบาทสำคัญในการสืบพันธุ์หรือเพิ่มจำนวนประชากรของเห็ดโดยการสร้างสปอร์

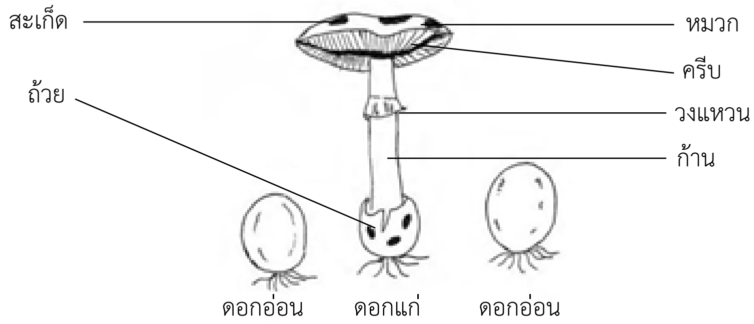
อาณาจักร Fungi ประกอบด้วยราหลายชนิดซึ่งมีความหลากหลายทางชีวภาพ อย่างไรก็ตาม เห็ดหมายถึงราชั้นสูงที่อยู่ในไฟลัม (phylum) Ascomycota และไฟลัม Basidiomycota เท่านั้น โดยที่ราทุกชนิดในไฟลัม Basidiomycota จัดเป็นเห็ด แต่สำหรับราในไฟลัม Ascomycota มีเฉพาะบางอันดับ (order) ในชั้น (class) Ascomycetes และทุกอันดับในชั้น Neolectomycetes เท่านั้นที่จัดเป็นเห็ด[1]

เห็ดที่อยู่ในไฟลัม Ascomycota มีลักษณะคล้ายถุง บางครั้งเรียกว่า "ราถุง (sac fungi)" ส่วนเห็ดที่อยู่ในไฟลัม Basidiomycota มีลักษณะเป็นดอกเห็ดที่มีลักษณะคล้ายร่ม บางชนิดมีลักษณะเป็นก้อนกลมคล้ายลูกบอล บางชนิดมีลักษณะคล้ายวุ้น และบางชนิดมีขนาดเล็กมาก ต้องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ สำหรับเห็ดที่ประชาชนรู้จักมากที่สุด คือ เห็ดในไฟลัม Basidiomycota ชั้น Basidiomycetes ชั้นย่อย (subclass) Agaricomycetidae อันดับ Agaricales ซึ่งมีลักษณะคล้ายร่ม มีดอกเห็ดขนาดใหญ่ สามารถมองเห็นได้อย่างชัดเจนด้วยตาเปล่า เห็ดชนิดนี้มีชื่อเรียกทางวิชาการว่า "เห็ดครีบ (agaric mushroom หรือ gilled mushroom)"[1]

เมื่อดอกเห็ดเริ่มเกิดขึ้นเป็นดอกอ่อนจะมีลักษณะเป็นก้อนกลม หรือก้อนรูปไข่ที่เกิดจากเปลือกบาง ๆ ห่อหุ้มดอกเห็ดไว้ภายใน เมื่อดอกเห็ดโตขึ้น เปลือกบาง ๆ จะแตกออก บางส่วนติดอยู่ส่วนบนดอกเห็ด เรียกว่า "สะเก็ด (scale)" แต่ส่วนที่อยู่บริเวณโคนก้านจะเรียกว่า "ถ้วย (cup หรือ volva)" เมื่อเห็ดโตขึ้นจะสังเกตเห็นครีบ (gill) ใต้ส่วนหมวก บริเวณครีบนี้เป็นตำแหน่งที่เกิดของสปอร์ เห็ดบางชนิดจะมีส่วนของวงแหวน (ring หรือ annulus) ติดอยู่ใต้ครีบ ส่วนของวงแหวนนี้เป็นเยื่อที่ห่อหุ้มครีบในช่วงที่เป็นดอกอ่อน การจำแนกชนิดของเห็ดจะอาศัยการสังเกตส่วนประกอบต่าง ๆ ของดอกเห็ด ร่วมกับแหล่งที่พบเห็ดนั้น ๆ เห็ดครีบมีส่วนประกอบที่สำคัญ แสดงตามรูปที่ 1

จากรูปที่ 1 จะเห็นว่าเห็ดทุกชนิดในระยะดอกอ่อนมีลักษณะคล้ายกัน คือเป็นก้อนกลม หรือก้อนรูปไข่ การเก็บเห็ดในระยะดอกอ่อนมาบริโภค อาจทำให้ไม่ทราบว่าเห็ดที่เก็บมานั้นเป็นชนิดใด จึงไม่ควรเก็บเห็ดในระยะดอกอ่อนมาบริโภคทุกกรณี ยกเว้นเป็นเห็ดที่เพาะขึ้นในโรงเพาะเห็ด และผู้เพาะเลี้ยงทราบชนิดของเห็ดเท่านั้น

ประเทศไทยตั้งอยู่ในตำแหน่งใกล้เส้นศูนย์สูตร



รูปที่ 1 ส่วนประกอบที่สำคัญของเห็ดครีบ[1]

พื้นที่ส่วนใหญ่ของประเทศมีภูมิอากาศแบบร้อนชื้น โดยเฉพาะในฤดูฝนจะมีฝนตกชุกในทุกภาคของประเทศ เมื่อมีความชื้นและอุณหภูมิที่เหมาะสมต่อการเจริญเติบโตของเห็ด จะพบว่ามีเห็ดขึ้นในบริเวณรอบที่พักอาศัยของประชาชนรวมทั้งมีเห็ดหลายชนิดเกิดขึ้นเองภายในผืนป่า ประชาชนบางกลุ่มอาศัยช่วงฤดูฝนนี้เข้าไปเก็บเห็ดชนิดต่าง ๆ จากผืนป่ามารับประทาน หรือนำมาขาย[2-3] จากรายงานของสำนักงานพัฒนาเศรษฐกิจจากฐานชีวภาพ (องค์การมหาชน) ได้จัดทำบัญชีรายการทรัพย์สินชีวภาพเห็ด รวบรวมชื่อวิทยาศาสตร์ของเห็ดที่มีโครงสร้างขนาดใหญ่ในชั้น Ascomycetes และ Basidiomycetes ที่พบในประเทศไทยมีจำนวนมากกว่า 2,000 ชนิด เห็ดดังกล่าวมีทั้งเห็ดที่รับประทานได้ และเห็ดที่มีพิษ จากข้อมูลของกองระบาดวิทยา/กองโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข รายงานว่า สถานการณ์โรคอาหารเป็นพิษจากการรับประทานเห็ดพิษในประเทศไทย ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม – 24 สิงหาคม 2563 พบผู้ป่วยจำนวน 1,686 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวน 7 ราย หากพิจารณาข้อมูลเฉพาะช่วงฤดูฝน (1 มิถุนายน – 24 สิงหาคม 2563) พบผู้ป่วยจำนวน 1,538 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 91.2 ของผู้ป่วยทั้งหมดในปี 2563 นอกจากนี้ หากพิจารณาข้อมูลจำนวนผู้ป่วยในฤดูฝนของปี 2562 (1 มิถุนายน – 31 สิงหาคม 2562) พบผู้ป่วย 989 ราย แสดงให้เห็นว่าในปี 2563 มีผู้ป่วยมากกว่าปี 2562 จำนวนเกือบเท่าตัว[2]

เห็ดพิษ

ปัจจุบันสามารถจำแนกเห็ดพิษเป็นประเภทต่าง ๆ ตามข้อมูลด้านพิษวิทยา ได้ 14 ประเภท ดังนี้[4]

1. เห็ดพิษที่มี cyclopeptide เป็นส่วนประกอบ (cyclopeptide containing mushrooms)
2. เห็ดพิษที่มี gyromitrin เป็นส่วนประกอบ (gyromitrin containing mushrooms)
3. เห็ดพิษที่มี muscarine เป็นส่วนประกอบ (muscarine containing mushrooms)
4. เห็ดพิษที่มี coprine เป็นส่วนประกอบ (co–prine containing mushrooms)
5. เห็ดพิษที่มี ibotenic acid และ muscimol เป็นส่วนประกอบ (ibotenic acid and muscimol containing mushrooms)
6. เห็ดพิษที่มี psilocybin เป็นส่วนประกอบ (psilocybin containing mushrooms)
7. เห็ดพิษที่มีสารพิษต่อระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal toxin containing mushrooms)
8. เห็ดพิษที่มี orellanine และ orellinine เป็นส่วนประกอบ (orellanine and orellinine containing mushrooms)
9. เห็ดพิษที่มี allenic norleucine เป็นส่วนประกอบ (allenic norleucine containing mush-rooms)
10. เห็ดพิษที่ทำให้กล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdo-

myolysis associated mushrooms)

11. เห็ดพิษที่มี erythromelalgia acromelic acid เป็นส่วนประกอบ (erythromelalgia acromelic acid containing mushrooms)

12. เห็ดพิษที่มี polyporic acid และเห็ดพิษที่ทำให้เกิดโรคสมอง (polyporic acid and other mushroom constituents resulting in encephalopathy)

13. เห็ดพิษที่ทำให้เกิด immune mediated hemolytic anemia

14. เห็ดพิษที่ทำให้เกิด lycoperdonosis

สำหรับเห็ดพิษที่พบได้ในประเทศไทย คือ เห็ดพิษในกลุ่มที่ 1-8 ทั้งนี้ศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราชได้รับการปรึกษาจากโรงพยาบาลต่างๆทั่วประเทศพบว่าผู้ป่วยรับประทานเห็ดพิษที่มีสารพิษต่อระบบทางเดินอาหารมากที่สุด สำหรับรายละเอียดของเห็ดพิษแต่ละกลุ่มเป็นดังนี้

1. เห็ดพิษที่มี cyclopeptide เป็นส่วนประกอบ

ตัวอย่างเห็ดพิษในกลุ่มนี้ ได้แก่ *Amanita bisporigera, Amanita ocreata, Amanita phalloides, Amanita verna, Amanita virosa, Galerina autumnalis, Galerina fasciculate, Galerina helvolicep, Galerina marginata, Galerina venenata, Lepiota clypeolarioides, Lepiota fosserandi, Lepiota helveola, Lepiota josserandi, Lepiota brunneoincarnata* และ *Lepiota rufescens*[1,4]

สารกลุ่ม cyclopeptide ที่สำคัญซึ่งพบในเห็ดพิษกลุ่มนี้ มี 3 ชนิด ประกอบด้วย

• **amatoxin (amanitin)** มีโครงสร้างเป็นกรดอะมิโน 8 โมเลกุลต่อกันเป็นวงกลม (cyclic octapeptide) เป็นสารหลักที่ทำให้เกิดภาวะพิษจากเห็ดพิษกลุ่มนี้ สามารถจำแนก amatoxin ได้เป็น 2 ชนิด คือ α-amatoxin และ β-amatoxin ทั้งนี้ α-amatoxin เป็นตัวหลักที่ทำให้เกิดพิษ amatoxin มีคุณสมบัติในการทนความร้อน ดังนั้นการนำเห็ดพิษกลุ่มนี้ไปปรุงอาหารด้วยการใช้ความร้อน จึงไม่สามารถทำลายพิษจาก amatoxin ได้ ภาวะพิษจาก amatoxin สามารถเกิดขึ้นได้ต่อตับ ไต และระบบประสาทส่วนกลาง[4,5]

• **phallotoxin (phalloidin)** มีโครงสร้างเป็นกรดอะมิโน 7 โมเลกุลต่อกันเป็นวงกลม (cyclic heptapeptide) คาดว่าสารชนิดนี้ผ่านเข้าสู่เซลล์ตับโดย sodium-independent bile salt transporting system มีผลรบกวน actin polymerization และเกิดความผิดปกติของเยื่อหุ้มเซลล์ตับ อย่างไรก็ตาม phallotoxin สามารถดูดซึมผ่านระบบทางเดินอาหารได้น้อย จึงทำให้มีโอกาสเกิดพิษได้น้อย อาการพิษที่เกิดขึ้นจึงจำกัดอยู่เฉพาะความผิดปกติต่อระบบทางเดินอาหาร[4,5]

• **virotoxin** มีโครงสร้างเป็นกรดอะมิโน 7 โมเลกุลต่อกันเป็นวงกลม (cyclic heptapeptide) แต่เป็นสารที่ไม่มีพิษต่อมนุษย์[4]

1.1 พิษวิทยาของ amatoxin

เมื่อผู้ป่วยรับประทานเห็ดพิษที่มีสาร amatoxin เข้าไป amatoxin จะถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือดในปริมาณน้อย แต่ดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว พบว่า amatoxin จะคงอยู่ในกระแสเลือดในระดับต่ำ ๆ เป็นเวลาประมาณ 24-48 ชั่วโมง หลังจากนั้น amatoxin จะเข้าสู่เซลล์ตับผ่านทาง sodium-dependent bile acid transporter ที่อยู่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ตับ (sinusoidal membrane) โดยมีตัวพาที่สำคัญ คือ sodium taurocholate cotransporter polypeptide (NTCP) และ organic anion-transporter polypeptide 1B3 (OATP1B3) นอกจากนี้ พบว่า amatoxin มีการดูดซึมกลับได้ในกระบวนการ enterohepatic recirculation ทำให้ amatoxin คงอยู่ภายในร่างกายเป็นเวลานาน[4]

เมื่อ amatoxin เข้าไปภายในเซลล์ตับ จะยับยั้งกระบวนการ transcription ภายในเซลล์ตับ โดยรบกวนการทำงานของเอนไซม์ RNA polymerase II ส่งผลรบกวนการสังเคราะห์โปรตีนที่จำเป็นต่อการทำงานของเซลล์ตับ และระบบหรืออวัยวะอื่น ๆ ภายในร่างกายที่มีอัตราการสร้างเซลล์ใหม่ (cell turnover rate) สูง ได้แก่ เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหาร (gastrointestinal tract epithelium) และไต[4]

อาการแสดงของผู้ป่วยที่เกิดพิษจาก amatoxin สามารถแบ่งเป็นระยะต่าง ๆ ได้ดังนี้[4-6]

• ***ระยะที่ 1*** (5–24 ชั่วโมง หลังจากรับประทานเห็ดพิษ) ผู้ป่วยจะมีอาการจากภาวะ severe gastroenteritis ได้แก่ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ความรุนแรงขึ้นกับปริมาณ amatoxin ที่ผู้ป่วยได้รับ หากผู้ป่วยมีอาการท้องเสียรุนแรง และเริ่มมีอาการท้องเสียที่เวลา 5-8 ชั่วโมงหลังรับประทานเห็ดพิษ จะมีความเสี่ยงสูงของการเกิดตับวาย (liver failure) ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยการปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) ดังนั้นหากพบผู้ป่วยที่รับประทานเห็ดพิษ แล้วเริ่มมีอาการทางระบบทางเดินอาหารที่เวลาต่ำกว่า 5 ชั่วโมง กรณีเช่นนี้มักเกิดจากเห็ดพิษกลุ่มอื่น ซึ่งมักไม่มีอาการผิดปกติที่รุนแรง

• ***ระยะที่ 2*** (12–36 ชั่วโมง หลังจากรับประทานเห็ดพิษ) ผู้ป่วยที่ได้รับ amatoxin ปริมาณมากจะเริ่มพบผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ ได้แก่ bilirubin สูงขึ้น aspartate aminotransferase (AST) สูงขึ้น alanine aminotransferase (ALT) สูงขึ้น และระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)

• ***ระยะที่ 3*** (2-6 วัน หลังจากรับประทานเห็ดพิษ) ผู้ป่วยที่ได้รับ amatoxin ในปริมาณมากจะเข้าสู่ระยะนี้ ซึ่งเป็นระยะที่เกิดพิษต่ออวัยวะที่สำคัญในร่างกาย ได้แก่ ตับ ไต หัวใจ และระบบประสาทส่วนกลางจากภาวะ hepatic encephalopathy ในระยะนี้จะพบผลตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติที่พบจากระยะที่ 2 รุนแรงขึ้นอย่างชัดเจน ร่วมกับอาการตัวเหลือง (jaundice) และอาการโคม่า บางรายอาจพบว่า amylase สูงขึ้นได้ เนื่องจากภาวะตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) ร่วมด้วย ผู้ป่วยที่อาการรุนแรงมากอาจมีความรุนแรงถึงแก่ชีวิต

1.2 การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก amatoxin

การรักษาที่แนะนำ คือ การรักษาตามอาการ ได้แก่ การให้ยาต้านอาเจียน ยาแก้ปวดท้อง ร่วมกับการประคับประคองอาการของผู้ป่วย และการชดเชยสารน้ำและเกลือแร่ที่ผู้ป่วยสูญเสียไปจากการอาเจียน และท้องเสีย สำหรับการรักษาที่จำเพาะกับพิษจาก amatoxin มีรายละเอียดดังนี้[4-9]

• ***การให้ผงถ่านกัมมันต์แบบซ้ำ ๆ (multiple dose activated charcoal)***

ผงถ่านกัมมันต์จะช่วยดูดซับ amatoxin ในระบบทางเดินอาหาร และช่วยดูดซับ amatoxin ที่อยู่ในกระบวนการ enterohepatic recirculation ได้ ผู้ป่วยที่สงสัยว่าได้รับพิษจาก amatoxin ควรได้รับผงถ่านกัมมันต์แบบซ้ำ ๆ ทุก 2-4 ชั่วโมง[4-5] แต่แนะนำให้ทุก 4 ชั่วโมง เนื่องจากผงถ่านกัมมันต์จะดูดซับยาอื่นที่ให้พร้อมกัน การให้ผงถ่านกัมมันต์ทุก 2 ชั่วโมง จะทำให้จัดเวลาในการบริหารยาอื่นได้ยาก

ขนาดยาผงถ่านกัมมันต์ที่แนะนำ คือ 1 กรัมต่อกิโลกรัม ทุก 4 ชั่วโมงสำหรับผู้ป่วยเด็ก หรือ ให้ครั้งละ 50 กรัม ทุก 4 ชั่วโมงสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ โดยนำผงถ่านกัมมันต์ตามขนาดยาที่ต้องการมาผสมน้ำ 250 มิลลิลิตร ให้ผู้ป่วยทางสาย nasogastric tube (สามารถให้ผู้ป่วยรับประทานเองทางปากในผู้ป่วยที่รู้สึกตัวดี) และให้ไปจนกว่าผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้น การให้ผงถ่านกัมมันต์นี้มีข้อควรระวังในผู้ป่วยที่มีอาการอาเจียนต่อเนื่องอย่างรุนแรง เนื่องจากอาจทำให้ผู้ป่วยสำลักได้ ผู้ป่วยที่มีอาการอาเจียนรุนแรงควรได้รับยาต้านอาเจียนเพื่อลดการสำลัก ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการสำลักอาจต้องใส่ท่อช่วยหายใจร่วมด้วย

• ***Penicillin G sodium***

ปัจจุบันเชื่อว่า penicillin G sodium มีบทบาทในการป้องกันอันตรายต่อเซลล์ตับโดยกลไกต่าง ๆ ได้แก่ การยับยั้งการที่ amatoxin ผ่านเข้าไปภายในเซลล์ตับ การจับกับ amatoxin อิสระในกระแสเลือด การแทนที่ amatoxin ที่จับอยู่กับ albumin ในกระแสเลือด และการยับยั้ง amatoxin ไม่ให้เข้าจับกับเอนไซม์ RNA polymerase II ภายในเซลล์ตับ สำหรับขนาดยา penicillin G sodium ที่แนะนำ คือ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดยา 300,000 - 1,000,000 ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยสามารถแบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง โดยในทางปฏิบัติ แพทย์อาจกังวลว่าการให้ยา penicillin G sodium ขนาดสูง

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May - Aug 2021:73-87

อาจทำให้ผู้ป่วยมีการทำงานของไตแย่ลง แพทย์จึงให้ penicillin G sodium ทางหลอดเลือดดำในขนาดยา 1,000,000 ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง เฉพาะวันแรก ส่วนวันถัดไปลดขนาดยาลงเหลือ 500,000 ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง

• ***Milk thistle (Silybum marianum)***

Milk thistle เป็นพืชชนิดหนึ่งที่พบในประเทศแถบยุโรป และประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อนำมาสกัดจะได้สารสำคัญ 3 ชนิด คือ silibinin, silychristin และ sily–dianin ทั้งนี้ silibinin เป็นสารที่พบในปริมาณมากที่สุด โดยพบว่าสารสกัดที่นำมาใช้เตรียมยามีความเข้มข้นของ silibinin ประมาณร้อยละ 70-80 ปัจจุบันเชื่อว่า silibi-nin ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของ OATP1B3 ส่งผลให้ยับยั้งการที่ amatoxin จะผ่านเข้าสู่เซลล์ตับ และลดการดูดซึมกลับของ amatoxin จาก enterohepatic recirculation สำหรับขนาดยา silibinin ที่แนะนำ คือ รับประทานในขนาดยา 20-50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ในทางปฏิบัติอาจแบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง

• ***N-acetylcysteine (NAC)***

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพที่ชัดเจนของ N-acetylcysteine ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก amatoxin แต่เชื่อว่า N-acetylcysteine มีประโยชน์ในผู้ป่วยตับวาย เนื่องจากมีฤทธิ์ต้านปฏิกิริยาออกซิเดชั่น และควรให้ N-acetylcysteine จนกว่าผู้ป่วยจะมีอาการจากภาวะ hepatic encephalopathy ทุเลาลง ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำเกี่ยวกับขนาดยา N-acetylcysteine ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก amatoxin แต่ในทางปฏิบัติ แพทย์อาจให้ยานี้ในขนาดเช่นเดียวกับการให้ยา N-acetylcysteine ในผู้ป่วยที่รับประทานยา paracetamol เกินขนาด ในระยะแรก คือ ให้ขนาดยา 150 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วให้ยาต่อในขนาด 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 4 ชั่วโมง แล้วให้ยาต่อในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 16 ชั่วโมง โดยให้ซ้ำเช่นนี้ทุกวัน จนกว่าค่าเอนไซม์ตับจะอยู่ในระดับปกติ[11]

• ***การรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ***

การเร่งการขับถ่าย amatoxin ออกจากร่างกายของผู้ป่วย ได้แก่ hemodialysis, hemoperfusion, hemofiltration และ plasmapheresis อย่างไรก็ตาม การเร่งการขับถ่าย amatoxin ด้วยวิธีการเหล่านี้ ควรเริ่มทำภายในเวลาไม่เกิน 24 ชั่วโมงหลังจากรับประทานเห็ดพิษ เนื่องจาก amatoxin จะคงอยู่ในกระแสเลือดสูงสุดในช่วง 24 ชั่วโมงแรกเท่านั้น

การปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) สามารถทำได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hepatic encephalopa–thy ซึ่งมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ ดังนี้ ค่า international normalized ratio (INR) สูงกว่า 6 น้ำตาลในเลือดต่ำต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน มีภาวะ me–tabolic acidosis มีระดับ ammonia ในเลือดสูง มีค่า AST สูง และมีภาวะ hypofibrinogenemia

2. เห็ดพิษที่มี gyromitrin เป็นส่วนประกอบ

ตัวอย่างเห็ดพิษในกลุ่มนี้ *ได้แก่ Gyromitra am–bigua, Gyromitra brunnea, Gyromitra californica, Gyromitra caroliniana, Gyromitra esculenta, Gyromitra fastigiata, Gyromitra gigas, Gyromitra infula* และ *Verna bohemica*[1,4]

เห็ดพิษกลุ่มนี้ มีลักษณะที่สำคัญ คือ มีรูปร่างคล้ายสมอง ในต่างประเทศมีเห็ดที่สามารถรับประทานได้โดยมีรูปร่างคล้ายสมองเช่นนี้ คือ *Morchella* spp. อย่างไรก็ตาม ประชาชนทั่วไปอาจสับสนกับเห็ดพิษที่มีลักษณะคล้ายสมอง และเมื่อนำเห็ดพิษดังกล่าวมารับประทานอาจทำให้เกิดอาการพิษขึ้นได้[4]

สาร gyromitrin เป็นสารที่พบในเห็ดพิษกลุ่มนี้ gyromitrin จะเกิดปฏิกิริยา hydrolysis ได้เป็นสาร N-methyl-N-formylhydrazine และเกิดปฏิกิริยา hy–drolysis ต่อ จนได้เป็น monomethylhydrazine ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดพิษต่อมนุษย์ monomethylhydra–zine มีจุดเดือดเท่ากับ 87.5 องศาเซลเซียส ดังนั้นการนำเห็ดพิษชนิดนี้มาประกอบอาหารด้วยความร้อนที่สูงกว่า 87.5 องศาเซลเซียส จะทำให้ monomethylhy-drazine ระเหยกลายเป็นไอได้ ทำให้ความเป็นพิษของ

เห็ดดังกล่าวลดลง อย่างไรก็ตาม เห็ดพิษบางส่วนอาจไม่ได้สัมผัสกับความร้อน จึงอาจมี monomethylhydrazine คงเหลืออยู่และทำให้เกิดอาการพิษได้ นอกจากนี้ ในระหว่างปรุงอาหารด้วยความร้อน ผู้ที่ทำหน้าที่ปรุงอาหารอาจสูดดมไอระเหยของ monomethylhydrazine และทำให้เกิดพิษได้เช่นกัน ดังนั้นไม่แนะนำให้นำเห็ดพิษชนิดนี้มารับประทาน[4,10]

2.1 พิษวิทยาของ gyromitrin

Gyromitrin เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะเปลี่ยนเป็น monomethylhydrazine โดยปฏิกิริยา hydrolysis สาร monomethylhydrazine ที่เกิดขึ้นนี้จะเข้าทำปฏิกิริยากับ pyridoxine ทำให้ยับยั้งการเกิดปฏิกิริยา pyridoxal phosphate-related enzymatic reaction ที่เกี่ยวกับการสร้างสาร gamma-aminobutyric acid (GABA) ทำให้ปริมาณสาร GABA ลดลง และทำให้เกิดอาการผิดปกติต่อระบบประสาทส่วนกลางได้ ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง และท้องเสีย ภายในเวลา 5-10 ชั่วโมง หลังรับประทานเห็ดพิษกลุ่มนี้ ต่อมาผู้ป่วยจะมีอาการปวดศีรษะ อ่อนเพลีย กล้ามเนื้อเกร็ง หากผู้ป่วยได้รับสาร monomethylhydrazine ในปริมาณมากอาจทำให้เกิดอาการเพ้อ (delirium) ซึมมาก (stupor) ชัก (convulsion) และโคม่า ภายในเวลา 12-48 ชั่วโมงหลังรับประทานเห็ดพิษกลุ่มนี้[4]

2.2 การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก gyromitrin

การรักษาที่แนะนำ คือ การรักษาแบบประคับประคอง หากผู้ป่วยอาเจียน หรือท้องเสียมาก สามารถให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำได้ การรักษาอื่น ที่แนะนำคือ

• ให้ผงถ่านกัมมันต์ในขนาด 1 กรัมต่อกิโลกรัมทุก 4 ชั่วโมง ในผู้ป่วยเด็ก หรือ 50 กรัมทุก 4 ชั่วโมง ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ โดยนำผงถ่านกัมมันต์ตามขนาดยาที่ต้องการมาผสมน้ำ 250 มิลลิลิตร ให้ผู้ป่วยทางสาย nasogastric tube (สามารถให้ผู้ป่วยรับประทานเองทางปากในผู้ป่วยที่รู้สึกตัวดี)

• ในผู้ป่วยที่มีอาการชัก สามารถให้วิตามินบี 6 (pyridoxine) รูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในขนาดยา 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในกรณีที่ไม่มีวิตามินบี 6 รูปแบบฉีด อาจให้ยากลุ่ม benzodiazepines รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เช่น diazepam แทนได้[4,5]

3. เห็ดพิษที่มี muscarine เป็นส่วนประกอบ

ตัวอย่างเห็ดพิษในกลุ่มนี้ ได้แก่ *Clitocybe cerussata, Clitocybe dealbata, Clitocybe dilatata, Clitocybe morbofera, Clitocybe nebularis, Clitocybe rivulosa, Clitocybe truncicola, Inocybe dulcamera, Inocybe fastigiata, Inocybe geophylla, Inocybe lacera, Inocybe lanuginella, Inocybe mixtilis, Inocybe nappies, Inocybe patouillardii* และ *Inocybe pudica*[1,4]

เห็ดพิษกลุ่มนี้ ส่วนใหญ่ทำให้เกิดอาการพิษที่ไม่รุนแรง อาการเริ่มเกิดขึ้นในเวลา 15 นาที – 2 ชั่วโมง และมักหายเป็นปกติได้เองภายในเวลา 24 ชั่วโมงหลังรับประ–ทานเห็ดพิษ[4,5]

3.1 พิษวิทยาของ muscarine

Muscarine ที่พบในเห็ดพิษกลุ่มนี้ มีโครงสร้างเป็น quaternary ammonium compound ซึ่งมีประจุบวก ทำให้ไม่สามารถผ่าน blood brain barrier เข้าสู่สมองได้ พิษของ muscarine จึงเกิดขึ้นที่ระบบประสาทรอบนอก (peripheral nervous system) เท่านั้น เมื่อ muscarine เข้าจับกับ muscarinic receptors จะทำให้เกิดอาการคล้ายผู้ป่วยที่สัมผัสกับยาฆ่าแมลงกลุ่ม organophosphates หรือ carbamates ได้แก่ หัวใจเต้นช้า (bradycardia) รูม่านตาเล็ก (miosis) น้ำลายไหล (salivation) น้ำตาไหล (lacrimation) อาเจียน (vomi–ting) ท้องเสีย (diarrhea) หลอดลมหดเกร็ง (broncho-spasm) เสมหะมีปริมาณมาก (bronchorrhea) และปัสสาวะราด (micturition) แต่จะไม่พบอาการที่เกิดจากการกระตุ้นตัวรับ nicotinic receptors ได้แก่ การสั่น (tremor) และภาวะหลั่งเหงื่อมาก (diaphoresis)[4,5]

3.2 การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก musca–rine

การรักษาที่แนะนำ คือ การรักษาแบบประคับประคอง อย่างไรก็ตาม หากจำเป็นต้องให้ยาต้านพิษ

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May - Aug 2021:73-87

สามารถให้ยา atropine ในขนาดต่ำ ๆ คือ ผู้ป่วยผู้ใหญ่ให้ยาในขนาดยา 1-2 มิลลิกรัม โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำช้า ๆ สำหรับผู้ป่วยเด็กให้ยาในขนาดยา 0.02 มิล–ลิกรัมต่อกิโลกรัม (อย่างน้อย 0.1 มิลลิกรัม) โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำช้า ๆ ยา atropine จะไปแย่งจับที่ muscarinic receptors ทำให้ไม่เกิดผลจาก muscarine ในผู้ป่วย[4,5]

4. เห็ดพิษที่มี coprine เป็นส่วนประกอบ

ตัวอย่างของเห็ดพิษในกลุ่มนี้ ได้แก่ *Clitocybe clavipes, Coprinus atramentarius, Coprinus fuscescens, Coprinus micaceus* และ *Coprinus insignis* เห็ดกลุ่มนี้มีลักษณะที่คล้ายกัน คือ ครีบของเห็ดที่เก็บได้จะมีสีคล้ำคล้ายน้ำหมึก (inky caps) เนื่องจากบริเวณครีบของเห็ดจะมีเอนไซม์ peptidase อยู่ เมื่อเก็บเห็ดชนิดนี้ขึ้นมาจากธรรมชาติไม่นาน เอนไซม์ pep–tidase จะทำหน้าที่ย่อยครีบของเห็ดให้กลายเป็นของเหลวสีคล้ายน้ำหมึก เห็ดพิษกลุ่มนี้มีสารพิษชนิดหนึ่ง คือ coprine[4]

4.1 พิษวิทยาของ coprine

สาร coprine ที่พบในเห็ดพิษชนิดนี้ เป็นกรดอะมิโนชนิดหนึ่ง เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะเกิดปฏิกิริยา hy–drolysis ได้เป็นสารเมแทบอไลต์ ชื่อ cyclopropanone hydrate ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ alde-hyde dehydrogenase เมื่อผู้ป่วยที่รับประทานเห็ดพิษที่มีสาร coprine เป็นส่วนประกอบ ในเวลาใกล้กับการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ จะทำให้เกิดอาการผิดปกติที่เรียกว่า disulfiram like effect (disulfiram like reaction) อาการแสดงของ disulfiram like effect ได้แก่ ใจสั่น ร้อนวูบวาบ คลื่นไส้ อาเจียน โดยทั่วไปอาการดังกล่าวมักเกิดขึ้นภายหลังจากดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เป็นเวลาประมาณ 30 นาที จนถึง 2 ชั่วโมง ความผิดปกตินี้สามารถเกิดขึ้นได้หลังจากรับประทานเห็ดพิษกลุ่มนี้ภายในเวลา 48-72 ชั่วโมง เมื่อใดก็ตามที่ผู้ป่วยดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ก็จะเกิดอาการผิดปกติเช่นนี้ได้[4]

4.2 การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก coprine

การรักษาอาการ disulfiram like effect ที่แนะนำ คือ การให้การรักษาแบบประคับประคอง ไม่มีการให้ยาต้านพิษที่จำเพาะ ส่วนใหญ่แนะนำให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยเพื่อชดเชยสารน้ำและเกลือแร่ที่ผู้ป่วยสูญเสียไปในระหว่างที่มีอาการอาเจียน นอกจากนี้ อาจให้ยาต้านอาเจียน ได้แก่ metoclopramide และ ondansetron เป็นต้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการไม่รุนแรง และสามารถหายจากอาการได้เองภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมงต่อมา[4]

5. เห็ดพิษที่มี ibotenic acid และ musci-mol เป็นส่วนประกอบ

ตัวอย่างของเห็ดพิษในกลุ่มนี้ ได้แก่ *Amanita cothurnata, Amanita gemmata, Amanita mus-caria, Amanita pantherina, Amanita smithiana, Amanita strobiliformis* และ *Tricholoma musca–rium* เห็ดพิษกลุ่มนี้มีสารสำคัญที่ทำให้เกิดอาการผิดปกติของผู้ป่วย คือ สารกลุ่ม isoxazole derivatives ได้แก่ ibotenic acid และ muscimol[1,4]

5.1 พิษวิทยาของ ibotenic acid และ muscimol

Ibotenic acid มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับ glutamate ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทชนิดหนึ่งที่มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้เมื่อผู้ป่วยได้รับสาร ibotenic acid เข้าสู่ร่างกายจะเกิดอาการผิดปกติที่คล้ายกับการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางด้วยสารสื่อประสาท glutamate ผู้ป่วยจะมีอาการผิดปกติต่าง ๆ ได้แก่ กล้ามเนื้อเกร็ง (myoclonus) และอาการชัก[4]

Muscimol มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับ gam-ma-aminobutyric acid ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบประสาทส่วนกลาง (inhibitory neuro–transmitter) ผู้ป่วยที่ได้รับ muscimol เข้าสู่ร่างกายจะเกิดอาการผิดปกติต่อระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ ง่วงซึม (somnolence) วิงเวียน (dizziness) ประสาทหลอน (hallucination) ความรู้สึกเคลิ้มสุข (dysphoria) และหลงลืม (delirium)[4]

5.2 การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก ibote–nic acid และ muscimol

การรักษาที่แนะนำ คือ การรักษาแบบประคับ

ประคอง ไม่มียาต้านพิษที่จำเพาะ สามารถให้ยากลุ่ม benzodiazepines ในผู้ป่วยที่มีอาการชักได้[4,5]

6. เห็ดที่มี psilocybin เป็นส่วนประกอบ

ตัวอย่างเห็ดพิษกลุ่มนี้ ได้แก่ *Conocybe cyanopus, Conocybe smithii, Gymnopilus aeruginosus, Gymnopilus validipes, Panaeolus castaneifolius, Panaeolus cyanescen, Panaeolus fimicola, Panaeolus foenisecii, Panaeolus sphinctrinus, Panaeolus subbalteatus, Psilocybe baeocystis, Psilocybe caerulescens, Psilocybe caerulipes, Psilocybe cubensis, Psilocybe cyanescens, Psilocybe pelliculosa, Psilocybe semilanceata, Psilocybe strictipes* และ *Psilocybe stuntzii* เห็ดพิษกลุ่มนี้เป็นเห็ดที่นิยมใช้ในทางที่ผิดในคนบางกลุ่ม เนื่องจากสามารถทำให้เกิดอาการทางระบบประสาท เห็ดพิษกลุ่มนี้มีสารพิษที่สำคัญ คือ psylocybin [1,4]

6.1 พิษวิทยาของ psilocybin

Psilocybin เมื่อเข้าสู่ร่างกาย จะเกิดปฏิกิริยา hydrolysis อย่างรวดเร็วภายในเวลา 1 ชั่วโมง ทำให้ได้เป็นสาร psilocin สาร psilocybin และ psilocin เป็นสารที่มีโครงสร้างทางเคมีใกล้เคียงกับ serotonin ทำให้เกิดความผิดปกติต่อระบบประสาทส่วนกลาง ผู้ป่วยจะมีอาการผิดปกติต่าง ๆ ได้แก่ ภาวะกล้ามเนื้อทำงานไม่ประสานกัน (ataxia) อาการอยู่ไม่สุข (hyperkinesis) มองเห็นภาพหลอน (visual illusion) และประสาทหลอน (hallucination) ผู้ป่วยบางรายมีอาการไม่สบายท้อง (gastrointestinal distress) ชีพจรเต้นเร็ว (tachycardia) ม่านตาขยาย (mydriasis) วิตกกังวล (anxiety) วิงเวียนศีรษะ (lightheadedness) สั่น (tremor) และภาวะกายใจไม่สงบ (agitation) นอกจากนี้ มีรายงานอาการผิดปกติบางอย่างที่พบน้อยมาก ได้แก่ ไตวาย (renal failure) อาการชัก และอาการจากภาวะ cardiopulmonary arrest

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเริ่มมีอาการผิดปกติเกิดขึ้นในเวลา 4 ชั่วโมง หลังจากรับประทานเห็ดพิษ และอาการทั้งหมดจะหายไปได้เองภายในเวลา 6-12 ชั่วโมง หลังรับประทานเห็ดพิษ[4,5]

6.2 การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก psilocybin

การให้การรักษาที่แนะนำ คือ การรักษาแบบประคับประคอง ในผู้ป่วยที่มีอาการประสาทหลอน อาจให้ยากลุ่ม benzodiazepines ได้[4,5]

7. เห็ดพิษที่มีสารพิษต่อระบบทางเดินอาหาร

เห็ดพิษในกลุ่มนี้เป็นเห็ดพิษที่มีจำนวนมากที่สุด ตัวอย่างของเห็ดพิษในกลุ่มนี้ ได้แก่ *Agaricus albolutescen, Agaricus hondensis, Agaricus meleagri, Agaricus placomyces, Agaricus silvicola, Agaricus xanthodermus, Amanita brunnescens, Amanita chlorinosma, Amanita flavoconia, Amanita flavorubescens, Amanita frostian, Amanita parcivolvata, Amanita polypyramis, Boletus erythropus, Boletus luridus, Boletus pulcherrimus, Boletus sensibilis, Chlorophyllum molybdites, Entoloma lividum, Entoloma mammosum, Entoloma nidorosum, Entoloma pascuum, Entoloma rhodopolium, Entoloma salmoneum, Entoloma strictius, Entoloma vernum, Gomphus bonari, Gomphus floccosus, Gomphus kauffmanii, Hebeloma crustuliniforme, Hebeloma fastibile, Hebeloma mesophaeum, Hebeloma sinapizans, Lactarius chrysorrheus, Lactarius glaucescens, Lactarius helvus, Lactarius representateus, Lactarius rufus, Lactarius scrobiculatus, Lactarius torminosus, Lactarius uvidus, Lepiota clypeolaria, Lepiota cristata, Lepiota lutea, Lepiota naucina, Lycoperdon marginatum, Lycoperdon subincarnatum, Naematoloma fasculare, Nolanea sp., Paxillus involutus, Pholiota aurea, Pholiota squarrosa, Polyporus berkeley, Polyporus cristatus, Polyporus giganteus, Polyporus schweinitzii, Polyporus sulphureus, Ramaria formosa, Ramaria gelatinosa, Russula*

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May - Aug 2021:73-87

emetica, Scleroderma aurantium, Scleroderma cepa, Tricholoma album, Tricholoma muscarium, Tricholoma nudum, Tricholoma pardinum, Tricholoma pessundatum, Tricholoma saponaceum, Tricholoma sejunctum, Tricholoma sulphureum, Tricholoma venenata และ *Verpa bohemica* เห็ดกลุ่มนี้ก่อให้เกิดอาการผิดปกติต่อระบบทางเดินอาหารเท่านั้น[1,4]

7.1 พิษวิทยาของสารพิษต่อระบบทางเดินอาหารในเห็ดพิษกลุ่มนี้

ปัจจุบันยังไม่สามารถระบุสารพิษที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดอาการพิษจากเห็ดกลุ่มนี้ที่ชัดเจน อาจเกิดจากการที่เห็ดมีส่วนประกอบของโปรตีน หรือน้ำตาลบางชนิด เช่น trehalose ที่ร่างกายมนุษย์ไม่สามารถย่อยและดูดซึมได้จากระบบทางเดินอาหาร นอกจากนี้ อาจเกิดจากการรับประทานเห็ดพิษที่ปนเปื้อนด้วยจุลินทรีย์ที่ทำให้เกิดโรค หรืออาจเกิดจากปฏิกิริยาการแพ้ อาการผิดปกติต่อระบบทางเดินอาหารมักเริ่มเกิดขึ้นในเวลา 18 นาที จนถึง 4 ชั่วโมงหลังรับประทานเห็ดพิษกลุ่มนี้ อาการผิดปกติต่อระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดมวนท้อง และอ่อนเพลีย เห็ดพิษกลุ่มนี้มักทำให้เกิดอาการผิดปกติต่อระบบทางเดินอาหารในเวลาที่รวดเร็ว คือ เกิดขึ้นภายใน 4 ชั่วโมงหลังรับประทานเห็ดพิษ และอาการผิดปกติดังกล่าวจะหายเป็นปกติได้เองภายในเวลา 6-24 ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม กรณีที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการผิดปกติต่อระบบทางเดินอาหารที่เวลานานกว่า 4 ชั่วโมงนับจากเวลาที่รับประทานเห็ดพิษ จะต้องคิดถึงอาการพิษจากเห็ดพิษกลุ่มอื่นร่วมด้วยเสมอ[4,5]

7.2 การรักษาผู้ป่วยที่รับประทานเห็ดพิษที่มีสารพิษต่อระบบทางเดินอาหาร

การรักษาที่แนะนำ คือ การรักษาตามอาการ ผู้ป่วยที่อาเจียนรุนแรง หรือมีอาการท้องเสียรุนแรง ควรได้รับสารน้ำและเกลือแร่ทดแทน[4,5]

8. เห็ดพิษที่มี orellanine และ orellinine เป็นส่วนประกอบ

ตัวอย่างของเห็ดพิษในกลุ่มนี้ ได้แก่ *Cortinarius orellanoides* และ *Cortinarius orellanus* เห็ดพิษกลุ่มนี้พบมากในทวีปอเมริกาเหนือ และทวีปยุโรป สารพิษที่พบในเห็ดพิษกลุ่มนี้ คือ orellanine ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงเมื่อสัมผัสกับแสง (photochemical degradation) เกิดเป็นสารใหม่ คือ orellinine และเปลี่ยนแปลงไปเป็น orelline ซึ่งไม่มีพิษต่อไป ความเป็นพิษของเห็ดพิษในกลุ่มนี้จะเกิดขึ้นเมื่อรับประทานเห็ดพิษที่ยังมีสาร orellanine หลงเหลืออยู่ อาการพิษที่เกิดขึ้นจะมีพยาธิสภาพคล้ายกับผู้ป่วยที่สัมผัสยาฆ่าหญ้า paraquat และ diquat[4]

8.1 พิษวิทยาของ orellanine

ปัจจุบันยังไม่สามารถอธิบายกลไกการเกิดพิษที่ชัดเจนจาก orellanine แต่คาดว่ากลไกการเกิดพิษมีลักษณะคล้ายพิษจากยาฆ่าหญ้า paraquat ทำให้เกิดพิษต่อไต มีรายงานการเกิด tubular damage, interstitial nephritis และ tubulointerstitial fibrosis สาร orellanine อยู่ในร่างกายเป็นเวลา 48-72 ชั่วโมง และขับถ่ายออกจากร่างกายทางไต

ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการผิดปกติภายในเวลา 24-36 ชั่วโมงหลังรับประทานเห็ดพิษ อาการผิดปกติที่พบ ได้แก่ ปวดศีรษะ หนาวสั่น กระหายน้ำมากเรื้อรัง (polydipsia) เบื่ออาหาร (anorexia) คลื่นไส้ อาเจียน ปวดสีข้าง (flank pain) ปวดท้อง ปัสสาวะลำบาก ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงอาจมีภาวะไตวายได้[4]

8.2 การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก orellanine

ปัจจุบันยังมีข้อมูลด้านพิษวิทยา และแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก orellanine น้อยมาก แต่มีรายงานว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายจากเห็ดพิษกลุ่มนี้ควรได้รับการล้างไตด้วยวิธี hemodialysis และ hemoperfusion นอกจากนี้ มีรายงานการปลูกถ่ายไต (renal transplantation) ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย[4]

9. เห็ดพิษที่มี allenic norleucine เป็นส่วนประกอบ

ตัวอย่างของเห็ดพิษกลุ่มนี้ ได้แก่ *Amanita smithiana, Amanita proxima, Amanita abrupta* และ

Amanita pseudoporphyria เห็ดพิษกลุ่มนี้พบมากใน Pacific northwest สารสำคัญที่ทำให้เกิดพิษเป็นกรดอะมิโน 2 ชนิด คือ allenic norleucine (amino-hexadienoic acid) และ 1,2-amino-4-pentynoic acid เห็ดพิษกลุ่มนี้ทำให้เกิดความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ตับ และไต[4]

9.1 พิษวิทยาของ allenic norleucine

ปัจจุบันยังไม่สามารถอธิบายกลไกทางพิษวิทยาที่ชัดเจน ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการผิดปกติต่อระบบทางเดินอาหารเป็นอาการนำ โดยเริ่มเกิดขึ้นในเวลา 30 นาที จนถึง 12 ชั่วโมง อาการต่อระบบทางเดินอาหารที่เป็นอาการนำ ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องและท้องเสีย ต่อมาผู้ป่วยจะมีอาการต่าง ๆ ได้แก่ อ่อน–เพลีย เหงื่อออกมาก และมึนศีรษะ ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ส่วนใหญ่จะมาที่เวลา 3-6 วันหลังรับประทานเห็ดพิษด้วยอาการสำคัญ คือ ปัสสาวะลำบาก ไม่มีปัสสาวะ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มักตรวจพบว่าผิดปกติ คือ blood urea nitrogen (BUN), creatinine, lactate dehydrogenase และ alanine aminotransferase (ALT) มีระดับสูงกว่าปกติ[4]

9.2 การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก allenic norleucine

การรักษาที่แนะนำ คือ การรักษาตามอาการสำหรับผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไต แนะนำให้ทำการฟอกไตด้วยวิธี hemodialysis และ hemoperfusion โดยใช้คอลัมน์ที่มีผงถ่านกัมมันต์เป็นส่วนประกอบหลัก[4]

10. เห็ดพิษที่ทำให้กล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis)

เห็ดพิษในกลุ่มนี้มีข้อมูลการศึกษาน้อย ตัวอย่างของเห็ดพิษในกลุ่มนี้ ได้แก่ *Tricholoma equestre (Tricholoma flavovirens)* ซึ่งพบรายงานในประเทศโปแลนด์และประเทศฝรั่งเศส เห็ดกลุ่มนี้มีพิษต่อกล้ามเนื้อลาย[4]

10.1 พิษวิทยาของเห็ดพิษที่ทำให้กล้ามเนื้อลายสลาย

ปัจจุบันยังไม่สามารถอธิบายกลไกทางพิษวิทยา และไม่ทราบชนิดของส่วนประกอบสำคัญที่ทำให้เกิดพิษต่อกล้ามเนื้อจากการรับประทานเห็ดพิษกลุ่มนี้ ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการผิดปกติที่เวลา 24-72 ชั่วโมง หลังรับประทานเห็ดพิษ อาการแสดง ได้แก่ กล้ามเนื้ออ่อนเพลีย (fatigue) กล้ามเนื้ออ่อนแรง (muscle weakness) และปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) อาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ได้แก่ ผื่นแดงที่ใบหน้า (facial erythema) และคลื่นไส้ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบ คือ creatine phosphokinase (CPK) มีระดับสูงกว่าปกติมาก[4]

10.2 การรักษาผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อลายสลายจากเห็ดพิษกลุ่มนี้

ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาจำเพาะ แนะนำให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำแก่ผู้ป่วย เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure)[4]

11. เห็ดพิษที่มี erythromelalgia acromelic acid เป็นส่วนประกอบ

ตัวอย่างของเห็ดพิษกลุ่มนี้ ได้แก่ *Clitocybe acromelalga* และ *Clitocybe amoenolens* ซึ่งพบในประเทศญี่ปุ่น และประเทศฝรั่งเศส เห็ดพิษกลุ่มนี้มีข้อมูลด้านพิษวิทยาน้อยมาก ผู้ป่วยจะมีอาการชาปลายมือปลายเท้า (paresthesia) ตามด้วยอาการแสบร้อนและมีอาการบวมแดงที่ปลายมือปลายเท้าเป็นเวลานานหลายชั่วโมง[4]

11.1 พิษวิทยาของ erythromelalgia acromelic acid

ปัจจุบันเชื่อว่าสารสำคัญที่เป็นสาเหตุคือ acromelic acid ชนิด A-E ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น gluta–mate receptors แล้วทำให้เกิดอาการผิดปกติต่อผู้ป่วย[4]

11.2 การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก erythro–melalgia acromelic acid

การรักษาที่แนะนำ คือ การรักษาตามอาการ ผู้ป่วยจะหายเป็นปกติในเวลาหลายเดือนหลังรับประทานเห็ดพิษกลุ่มนี้[4]

12. เห็ดพิษที่มี polyporic acid และเห็ดพิษที่ทำให้เกิดโรคสมอง

ตัวอย่างของเห็ดพิษกลุ่มนี้ ได้แก่ *Pleurocubella*

พิษวิทยา (Toxicology)

porrigens และ *Hapalopilus rutilans* เห็ดพิษทั้งสองชนิดที่กล่าวถึงนี้ พบในประเทศญี่ปุ่น และสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมนี ตามลำดับ โดยรายงานในประเทศญี่ปุ่น มีการนำเห็ด *Pleurocubella porrigens* มาใช้เป็นส่วนประกอบของน้ำซุป (miso soup) ผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากเห็ดชนิดนี้ เป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure) ผู้ป่วยเริ่มมีการรับรู้เปลี่ยนไปในเวลา 1-31 วัน หลังรับประทานเห็ดพิษชนิดนี้ นอกจากนี้ มีรายงานพิษจากเห็ด *Hapalopilus rutilans* ในสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมนี ผู้ป่วยเริ่มมีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางที่เวลามากกว่า 12 ชั่วโมงหลังรับประทานเห็ดพิษ ปัสสาวะของผู้ป่วยเหล่านี้จะเปลี่ยนเป็นสีม่วง เนื่องจากมีสาร polyporic acid ในปัสสาวะที่มีความเป็นด่าง[4]

13. เห็ดพิษที่ทำให้เกิด immune-mediated hemolytic anemia

ตัวอย่างของเห็ดพิษกลุ่มนี้ ได้แก่ *Paxillus involutus, Clitocybe claviceps* และ *Boletus luridus* มีข้อมูลว่าเห็ดพิษกลุ่มนี้ทำให้เกิด immune-mediated hemolytic anemia, hemoglobinuria, ปัสสาวะน้อยลง และไตวาย ปัจจุบันไม่มีข้อมูลทางด้านพิษวิทยา และแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากเห็ดพิษกลุ่มนี้[4]

14. เห็ดพิษที่ทำให้เกิด lycoperdonosis

ตัวอย่างของเห็ดพิษกลุ่มนี้ ได้แก่ *Lycoperdon perlatum* และ *Lycoperdon pyriforme* พิษของเห็ดชนิดนี้จะเกิดเมื่อมีการสูดดมสปอร์ในปริมาณมาก หรือการเคี้ยวเห็ดที่มีสปอร์จำนวนมาก ทำให้เกิดอาการผิดปกติในระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ อาการไอ หายใจลำบาก และปอดอักเสบ การรักษาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากเห็ดกลุ่มนี้ ได้แก่ การให้ยากลุ่ม corticosteroids ร่วมกับยาต้านเชื้อรา[4]

ตัวอย่างกรณีศึกษา

กรณีศึกษาที่ 1

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 42 ปี น้ำหนักตัว 50 กิโลกรัม ประวัติโรคประจำตัวเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรัง (ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเดิมของผู้ป่วย AST 69 ยูนิต/ลิตร, ALT 47 ยูนิต/ลิตร, ALP 169 ยูนิต/ลิตร) วันนี้มาโรงพยาบาล เนื่องจากมีอาการเหนื่อย คลื่นไส้อาเจียน ปวดท้องทั่ว ๆ ผู้ป่วยให้ประวัติว่า เก็บเห็ดมาจากทุ่งนา เป็นเห็ดหลายชนิดปนกัน นำมาทำแกงเห็ดรับประทานตั้งแต่ 3 วันที่ผ่านมา รับประทานต่อเนื่องกันมาจนถึงเช้าวันนี้ เนื่องจากรับประทานไม่หมดในมื้อเดียว อาการที่เป็นครั้งแรก คือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน โดยเริ่มเกิดอาการภายหลังจากรับประทานเห็ดนาน 2 วัน อาการดังกล่าวมีความรุนแรงมากขึ้นจนถึงปัจจุบัน

แรกรับแพทย์ตรวจร่างกาย พบว่าผู้ป่วยมีอาการตัวเหลืองเล็กน้อย (mild jaundice) กดเจ็บบริเวณท้องทั่ว ๆ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นดังนี้ AST 720 ยูนิต/ลิตร, ALT 245 ยูนิต/ลิตร, ALP 761 ยูนิต/ลิตร, total bilirubin/direct bilirubin เท่ากับ 11.5/10.2 ไมโครกรัม/เดซิลิตร, sodium 130 มิลลิโมล/ลิตร, potassium 4.4 มิลลิโมล/ลิตร, chloride 86 มิลลิโมล/ลิตร, bicarbonate 10 มิลลิโมล/ลิตร, creatinine 3.8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ BUN 51 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

แพทย์ให้การรักษาผู้ป่วยรายนี้โดยการให้ multiple dose activated charcoal (MDAC) ทางสาย nasogastric tube ในขนาดยา 50 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง และให้ N-acetylcysteine ในขนาดยา 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วตามด้วยขนาดยา 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 4 ชั่วโมง แล้วต่อด้วยขนาดยา 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องในเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นแพทย์จึงโทรศัพท์ปรึกษามายังศูนย์พิษวิทยาโรงพยาบาลศิริราช

เภสัชกรได้ให้คำแนะนำภายหลังจากปรึกษาอาจารย์แพทย์ด้านพิษวิทยา โดยแนะนำให้เพิ่มยา silibinin ในขนาดยา 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยแบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง (ให้ยา silibinin ห่างจาก multiple dose activated charcoal นาน 3 ชั่วโมง) และแนะนำให้ปรับขนาดยา N-acetylcysteine เป็น 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมง

แล้วตามด้วยขนาดยา 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 4 ชั่วโมง แล้วต่อด้วยขนาดยา 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 16 ชั่วโมง (ให้ขนาดยา N-acetylcysteine แบบนี้ทุกวัน)

จากการติดตามผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาเช่นนี้เป็นเวลาประมาณ 15 วัน จนอาการของผู้ป่วยดีขึ้น ไม่มีอาการตัวเหลือง ไม่มีอาการคลื่นไส้อาเจียน ไม่มีอาการปวดท้อง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นปกติ หลังจากนั้นแพทย์อนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้

อภิปรายกรณีศึกษาที่ 1

เนื่องจากเห็ดทั้งหมดในกรณีศึกษาที่ 1 ถูกนำมาปรุงอาหารทั้งหมดแล้ว ทำให้ไม่สามารถจำแนกชนิดของเห็ดได้อย่างชัดเจน จึงจำเป็นต้องพิจารณาแผนการรักษาจากอาการแสดงของผู้ป่วย ผู้ป่วยรายนี้เริ่มมีอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังรับประทานเห็ดไม่ทราบชนิดเป็นเวลาประมาณ 48 ชั่วโมง จะเห็นว่าผู้ป่วยเริ่มมีอาการหลังรับประทานเห็ดไม่ทราบชนิดเป็นเวลามากกว่า 4 ชั่วโมง ดังนั้นจำเป็นต้องคิดถึงเห็ดพิษกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่เห็ดพิษที่มีสารพิษต่อระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ เห็ดพิษที่มี amatoxin ซึ่งมีอาการทางคลินิกเข้ากันได้กับผู้ป่วยรายนี้ ประกอบกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการแสดงว่าค่าเอนไซม์ตับ และค่าการทำงานของไต สูงขึ้นกว่า baseline เดิมของผู้ป่วย จึงควรพิจารณาให้การรักษาแบบอาการพิษจาก amatoxin ไปจนกว่าผู้ป่วยจะอาการดีขึ้น สำหรับผู้ป่วยรายนี้แพทย์และเภสัชกรประจำศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช ไม่แนะนำให้ penicillin G sodium เนื่องจากค่าการทำงานของไตผู้ป่วยไม่ดี ทั้งนี้การให้ penicillin G sodium ขนาดสูงอาจทำให้การทำงานของไตแย่ลงได้ นอกจากนี้ ได้แนะนำให้ยา silibinin ในขนาด 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง แต่เนื่องจากยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีความแรงเม็ดละ 70 มิลลิกรัม และ 140 มิลลิกรัม จึงแนะนำให้ silibinin 140 mg รับประทานครั้งละ 4 เม็ด ทุก 6 ชั่วโมง โดยให้ห่างจาก MDAC เป็นเวลา 3 ชั่วโมง และให้ N-acetylcysteine 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วตามด้วยขนาดยา 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 4 ชั่วโมง แล้วต่อด้วยขนาดยา 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 16 ชั่วโมง (ให้ขนาดยา N-acetylcysteine แบบนี้ทุกวัน) ทั้งนี้การให้ silibinin จะช่วยลดการนำสาร amatoxin เข้าสู่เซลล์ตับ ส่วนการให้ N-acetylcysteine ออกฤทธิ์ต้านปฏิกิริยาออกซิเดชั่น หลังให้การรักษาพบว่าค่า bilirubin, AST, ALT และ ALP ลดลงจากเดิมที่มีระดับสูงกว่าปกติเป็นค่าปกติ

กรณีศึกษาที่ 2

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 33 ปี น้ำหนักตัว 60 กิโลกรัม ไม่มีประวัติโรคประจำตัว ไม่มีประวัติแพ้ยาและอาหาร เมื่อ 4 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยไปเก็บเห็ดจากป่า (ผู้ป่วยเรียกว่า เห็ดน้ำแข็ง และเห็ดก่อขาว) นำมานึ่งรับประทานคนเดียว หลังจากรับประทานเห็ดนึ่งปริมาณมากเป็นเวลา 1 ชั่วโมง เริ่มมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนหลายครั้ง ญาติจึงรีบนำส่งโรงพยาบาลขนาดเล็กแห่งหนึ่ง แรกรับแพทย์ได้ทำการล้างท้อง และให้ผงถ่านกัมมันต์ 1 ครั้ง หลังจากนั้นไม่นานผู้ป่วยไม่มีชีพจร แพทย์จึงทำ CPR จนผู้ป่วยกลับมามีชีพจรเป็นปกติ ผลตรวจ venous blood gas พบว่า pH 7.1, bicarbonate 9.7 มิลลิโมล/ลิตร, $PaCO_2$ 27 mmHg, PaO_2 282 mmHg สำหรับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นดังนี้ sodium 129 มิลลิโมล/ลิตร, potassium 5.9 มิลลิโมล/ลิตร, chloride 104 มิลลิโมล/ลิตร, AST 61 ยูนิต/ลิตร, ALT 72 ยูนิต/ลิตร, ALP 101 ยูนิต/ลิตร, BUN 52 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, Cr 5.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, lactate 11 มิลลิโมล/ลิตร และ CPK 201,300 ยูนิต/ลิตร นอกจากนี้ แพทย์ได้ส่งทำ CT brain พบว่าเป็นปกติ ผู้ป่วยซึม ไม่รู้ตัว แพทย์จึงโทรศัพท์ปรึกษามายังศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช

เภสัชกรได้ให้คำแนะนำภายหลังจากปรึกษาอาจารย์แพทย์ด้านพิษวิทยา โดยคิดถึงเห็ดพิษที่ทำให้กล้ามเนื้อลายสลาย เนื่องจากค่า CPK สูงขึ้นอย่างชัดเจน และมีการทำงานของไตผิดปกติ จึงแนะนำให้ป้องกันผู้ป่วยไม่ให้มีภาวะขาดน้ำ (dehydration) โดยให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ โดยมีเป้าหมายให้ผู้ป่วยมี urine out-

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May - Aug 2021:73-87

put 2 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง นอกจากนี้ อาจต้องคิดถึงเห็ดพิษกลุ่มที่มี amatoxin ร่วมด้วย เนื่องจากพบได้บ่อยในบริเวณท้องถิ่นของผู้ป่วย ซึ่งอาจทำให้ค่าการทำงานของตับและไตในวันถัด ๆ ไปแย่ลงได้ จึงแนะนำให้เริ่มยา N-acetylcysteine 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 1 ชั่วโมง แล้วตามด้วยขนาดยา 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 4 ชั่วโมง แล้วต่อด้วยขนาดยา 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 16 ชั่วโมง (ให้ขนาดยา N-acetylcysteine แบบนี้ทุกวัน) แต่ไม่แนะนำให้ multiple dose activated charcoal และ silibinin เนื่องจากผู้ป่วยซึม ไม่รู้ตัว มีความเสี่ยงที่จะสำลักได้สูง แต่อาจพิจารณาทำ hemodialysis ได้ จากการติดตามอาการของผู้ป่วยรายนี้ พบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตหลังจากเริ่มเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเป็นเวลา 1 วัน

อภิปรายกรณีศึกษาที่ 2

ผู้ป่วยในกรณีศึกษาที่ 2 แจ้งว่าเก็บเห็ดน้ำแข็งและเห็ดก่อขาวมารับประทาน แต่จากประสบการณ์พบว่า ชื่อเห็ดที่คนในท้องถิ่นเรียก มักไม่ตรงกับชื่อกลางของเห็ดที่แท้จริง เมื่อนำคำว่า “เห็ดน้ำแข็ง” มาสืบค้นก็ไม่พบว่ามีเห็ดที่มีชื่อเรียกเช่นนี้ และเมื่อนำคำว่า “เห็ดก่อขาว” มาสืบค้นก็ไม่พบว่าเป็นเห็ดพิษ อย่างไรก็ตาม เห็ดพิษบางชนิดมีลักษณะคล้ายกับเห็ดที่รับประทานได้ ผู้ป่วยอาจสับสนระหว่างเห็ดพิษกับเห็ดที่รับประทานได้ จึงควรให้การรักษาแก่ผู้ป่วยรายนี้ โดยควรคิดถึงเห็ดพิษที่ทำให้กล้ามเนื้อลายสลายเป็นอันดับแรก เนื่องจากสัมพันธ์กับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบว่าค่า CPK สูงผิดปกติ การรักษาที่แนะนำสำหรับเห็ดพิษที่ทำให้กล้ามเนื้อลายสลาย คือ การให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยอย่างเพียงพอ ในรายที่มีอาการรุนแรงอาจพิจารณาทำ hemodialysis อย่างไรก็ตาม เห็ดพิษที่มักพบในพื้นที่ทางภาคเหนือของประเทศไทยที่ผู้ป่วยอาศัยอยู่ได้แก่ เห็ดพิษที่มี amatoxin จึงควรให้การรักษาแบบ amatoxin ร่วมด้วย โดยพิจารณาความเหมาะสมของการให้การรักษาเป็นราย ๆ ไป

บทสรุป

เห็ดพิษที่มีข้อมูลการศึกษาในปัจจุบัน สามารถจำแนกได้เป็น 14 ประเภท เห็ดพิษแต่ละชนิดก่อให้เกิดอาการผิดปกติที่แตกต่างกัน และมีการรักษาที่แนะนำโดยทั่วไปเป็นการรักษาตามอาการ เห็ดพิษบางชนิดมีคำแนะนำการรักษาที่จำเพาะ ได้แก่ เห็ดพิษที่มี cyclopeptide เป็นส่วนประกอบ สามารถให้การรักษาโดยให้ multiple dose activated charcoal การให้ N-acetylcysteine การให้ยา silibinin และการให้ penicillin G sodium ในขณะที่เห็ดพิษที่มี muscarine เป็นส่วนประกอบ อาจให้ atropine ได้ เป็นต้น อย่างไรก็ตาม เมื่อผู้ป่วยมาโรงพยาบาลหลังรับประทานเห็ดพิษ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่ได้นำเห็ดมาด้วย เนื่องจากนำไปประกอบอาหารรับประทานจนหมดแล้ว บางรายนำเห็ดที่ปรุงอาหารแล้วมา และบางรายนำดอกเห็ดสภาพสมบูรณ์มาด้วย การระบุชนิดของเห็ดเป็นไปด้วยความยากลำบาก โดยเฉพาะเห็ดที่ปรุงอาหารมาแล้ว เนื่องจากลักษณะทางกายภาพของเห็ดต่างจากตอนเก็บเห็ดมาใหม่ ๆ อย่างมาก และถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะนำดอกเห็ดในสภาพสมบูรณ์มาด้วยก็เป็นการยากที่จะระบุชนิดของเห็ดเช่นกัน โดยเฉพาะหากเก็บเห็ดในระยะดอกอ่อนซึ่งไม่สามารถจำแนกชนิดเห็ดได้จากระยะนี้ สำหรับดอกเห็ดสมบูรณ์ก็ยังมีการเปลี่ยนแปลงไปเมื่อเก็บมาเป็นเวลานาน การให้การรักษาผู้ป่วยที่มาด้วยอาการผิดปกติหลังจากรับประทานเห็ดพิษ จึงต้องสังเกตจากอาการของผู้ป่วยเป็นหลัก โดยให้การรักษาตามกลุ่มของอาการแสดงทางคลินิกที่พบ โดยบางครั้งอาการมีอาการแสดงของเห็ดพิษหลายประเภทที่เกิดร่วมกันได้ เนื่องจากเห็ดที่ผู้ป่วยรับประทานอาจมีหลายชนิดปะปนกัน เภสัชกรเป็นบุคลากรทางการแพทย์ที่สามารถช่วยในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ โดยเฉพาะการให้คำแนะนำเกี่ยวกับรูปแบบและคำแนะนำในการให้ยาต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. อุทัยวรรณ แสงวณิช, พูนพิไล สุวรรณฤทธิ์, อัจฉรา พยัพพานนท์, เจนนิเฟอร์ เหลืองสอาด, อนงค์ จันทร์ศรีกุล, บารมี สกลรักษ์. บัญชีรายการทรัพย์สินชีวภาพ เห็ด. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร:สำนักงานพัฒนาเศรษฐกิจจากฐานชีวภาพ (องค์การมหาชน); 2556. 374 หน้า.
2. สำนักสื่อสารความเสี่ยงและพัฒนาพฤติกรรมสุขภาพ กระทรวงสาธารณสุข. กรมควบคุมโรคเตือนประชาชนในช่วงหน้าฝนนี้ ระมัดระวังการเก็บหรือซื้อเห็ดป่ามารับประทาน อาจเป็น “เห็ดพิษ” เสี่ยงเสียชีวิตได้[อินเทอร์เน็ต].นนทบุรี;31 สิงหาคม 2563 [สืบค้นเมื่อ 28 กันยายน 2563]. สืบค้นจาก: https://ddc.moph.go.th/brc/news.php?news=14527&deptcode=brc.
3. สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. เห็ดพิษที่พบบ่อยในประเทศไทย.นนทบุรี:สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุขกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; มิถุนายน 2560.
4. Goldfrank LR. Mushrooms. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, Flomenbaum N, editors. Goldfrank’s toxicologic emergencies. 10th ed. New York:McGraw-Hill Education;2015. p.2546-70.
5. ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล. Common poisoning สารพิษจากเห็ด [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร; [สืบค้นเมื่อ 28 กันยายน 2563]. สืบค้นจาก: https://med.mahidol.ac.th/poisoncenter/th/pois-cov/mushroom.
6. ศูนย์ข้อมูลพิษวิทยา กระทรวงสาธารณสุข. ความรู้เกี่ยวกับเห็ดพิษ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร; [สืบค้นเมื่อ 28 กันยายน 2563]. สืบค้นจาก: http://webdb.dmsc.moph.go.th/ifc_toxic/a_tx_1_001c.asp?info_id=321.
7. Enjalbert F, Rapior S, Nouguier-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. J Toxicol Clin Toxicol. 2002;40(6):715-57.
8. Piqueras J. Hepatotoxic mushroom poisoning: diagnosis and management. Mycopathologia. 1989;105(2):99-110.
9. Diaz JH. Amatoxin-containing mushroom poisonings: species, toxidromes, treatments, and outcomes. Wilderness Environ Med. 2018;29(1):111-8.
10. MICROMEDEX® [Database on the internet]. Colorada: Thomson Reuters (Healthcare); c1974-2020. POISINDEX® System, Mushrooms-Monomethylhydrazine; [cited 2020 Sep 20]. Available from: https://www.micromedexsolutions.com.
11. Liu J, Chen Y, Gao Y, Walline JH, Lu X, Yu S, et al. N-acetylcysteine as a treatment for amatoxin poisoning: a systematic review. Clin Toxicol (Phila). 2020;58(11):1015-22.

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May-Aug 2021:88-98

Vonoprazan ทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรด

Vonoprazan: A New Treatment Option for Acid-related Diseases

ศรีสมบัติ นวนพรัตน์สกุล, ภ.บ., วท.ม., ภ.ด.
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
e-mail: Nawanopparatsak_s@su.ac.th

Srisombat Nawanopparatsakul,
B.Pharm., M.S., Ph.D.
Faculty of Pharmacy, Silpakorn University
e-mail: Nawanopparatsak_s@su.ac.th

บทคัดย่อ

โรคที่สัมพันธ์กับกรดเป็นโรคที่พบบ่อย รบกวนการดำรงชีวิตของผู้ป่วยและเป็นปัญหาทางสาธารณสุข แนวทางการรักษาในปัจจุบันมีการใช้ยายับยั้งการหลั่งกรดเพื่อรักษาที่ต้นเหตุของการเกิดโรค โดยยาที่มีประสิทธิภาพดีและแนะนำให้ใช้คือยากลุ่มยับยั้งปั้มโปรตอน ซึ่งในระยะหลังพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาลดลงและมีข้อจำกัดหลาย ๆ อย่าง เช่น ยาไม่ทนต่อกรดในกระเพาะอาหาร มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ hydrogen/potassium adenosine triphosphatase (H^+/K^+-ATPase) ได้เฉพาะในภาวะที่ถูกกระตุ้น ให้ผลการรักษาแตกต่างกันในผู้ป่วยบางกลุ่มที่มีความแตกต่างในทางพันธุกรรม ไม่สามารถควบคุมอาการในตอนกลางคืนได้ รวมถึงมีอาการข้างเคียงในระยะยาว เช่น ลดการดูดซึมวิตามินบี 12 และ แมกนีเซียม เป็นต้น จึงมีความพยายามในการพัฒนายายับยั้งการหลั่งกรดเพื่อลดข้อจำกัดต่าง ๆ โดยยายับยั้งการหลั่งกรดที่ออกมาล่าสุดคือยาในกลุ่ม potassium competitive acid blocker ชื่อว่า vonoprazan โดยมีข้อดีคือ ออกฤทธิ์ได้เร็ว และนาน มีความทนต่อกรดในกระเพาะอาหาร อาหารไม่รบกวนการดูดซึมยา และสามารถควบคุมอาการในตอนกลางคืนได้ จึงเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรด แต่ยังคงรอผลการศึกษาในระยะยาวต่อไป

Abstract

Acid-related disease is a common, public health problem that interferes with the livelihoods of patients. The most effective and re–commended drugs to inhibit acid secretion in the current guideline are proton pump inhibitors. It is later found to be less effective as well as to have other limitations such as gastric acid-lability, inhibition of H^+/K^+-ATPase enzyme only in stimulated state, and variable effects in patients with genetic differences. They are also unable to control symptoms during the night. In addition, long-term side effects such as reduction of the absorption of vitamin B12 and magnesium are observed. Therefore, efforts have been made to develop anti-acid secretion drugs to reduce these limitations. The most recent class of acid secretion inhibitors is the potassium competitive acid blocker, vonoprazan. The drug has advantages of rapid and long-acting. It is gastric acid-resistant. Food does not interfere with drug absorption, and drug can control nighttime symptoms. It is thus a new alternative for the treatment of acid-related diseases. However, long term study awaits investigation.

รับบทความ: *19 พฤษภาคม 2564* ***แก้ไขบทความ:*** *21 กรกฎาคม 2564* ***ตอบรับบทความ:*** *8 สิงหาคม 2564*

คำสำคัญ:
โรคที่สัมพันธ์กับกรด ยายับยั้งการหลั่งกรด โวโนพราซาน ยายับยั้งโปแตสเซียม

Keyword:
acid-related diseases, antisecretory drugs, vonoprazan, potassium competitive acid blocker

การอ้างอิงบทความ:
ศรีสมบัติ นวนพรัตน์สกุล. Vonoprazan ทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรด. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564; 31(2):88-98.

Citation:
Nawanopparatsakul S. Vonoprazan: a new treatment option for acid-related diseases. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(2):88-98.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายบทบาทของ vonoprazan ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรด
2. อธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยา การศึกษาทางคลินิกและความปลอดภัยของยา vonoprazan ได้
3. ประยุกต์ใช้ vonoprazan ในการเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรดได้

บทนำ

โรคที่สัมพันธ์กับกรด เช่น โรคแผลในทางเดินอาหารทั้งที่เกิดจากสาเหตุอื่นและเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไล (*Helicobacter pylori, H. pylori*) โรคกรดไหลย้อน เป็นต้น เป็นโรคที่พบบ่อย มีผลรบกวนการดำรงชีวิตของผู้ป่วย และเป็นปัญหาทางสาธารณสุขทำให้มีการใช้ยาเกินความจำเป็น สาเหตุสำคัญของการเกิดโรคที่สัมพันธ์กับกรดคือ มีการหลั่งกรดที่สร้างจากเซลล์ในกระเพาะอาหารมากเกินไป ทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคที่สัมพันธ์กับกรด ดังนั้นการรักษาด้วยยายับยั้งการหลั่งกรดจึงมีประสิทธิภาพดีและได้ผลในการรักษาเนื่องจากเป็นการรักษาที่ต้นเหตุของโรค[1-2] เป้าหมายในการรักษาของโรคที่สัมพันธ์กับกรดคือ รักษารอยโรคต่าง ๆ ที่เกิดขึ้น บรรเทาอาการและป้องกันการกลับเป็นซ้ำรวมถึงภาวะแทรกซ้อนต่างๆการวิเคราะห์เชิงอนุมานแสดงให้เห็นว่าการรักษาค่าเฉลี่ยความเป็นกรดด่าง (pH) ในกระเพาะอาหารให้มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เป็นเวลา 18-20 ชั่วโมงต่อวัน มีความเหมาะสมในการรักษาโรคแผลในลำไส้เล็ก นอกจากนี้ ในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบมีเป้าหมายในการรักษาคือ ทำให้ pH ในกระเพาะอาหารมากกว่าหรือเท่ากับ 4 และการกำจัดเชื้อ *H. pylori* การรักษาที่แนะนำมีเป้าหมายคือ ทำให้ pH ในกระเพาะอาหารมากกว่าหรือเท่ากับ 5 เพื่อเร่งให้เชื้อเปลี่ยนสถานะจากระยะพักเป็นระยะเจริญเติบโต ทำให้เชื้อไวต่อยาต้านจุลชีพเพิ่มขึ้น[2-3] โดยยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่มแรกที่นำมาใช้ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรดคือ ยาในกลุ่มต้านตัวรับฮีสตามีนชนิดที่สอง (Histamine receptor 2 antagonists, H_2RA) ซึ่งมีข้อดีกว่ายาลดกรด (antacids) คือ มีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานกว่า ประสิทธิภาพดีกว่าและสามารถใช้ในการรักษาและป้องกันโรคที่สัมพันธ์กับกรดได้ แต่หลังจากใช้ในการรักษาไประยะหนึ่งพบข้อจำกัดของยากลุ่ม H_2RAs นี้ เช่น มีระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้น ผู้ป่วยต้องรับประทานยาบ่อย มีการเหนี่ยวนำให้เกิดการแพ้หรือดื้อต่อยาหลังได้รับยาประสิทธิภาพไม่เพียงพอในการบรรเทาอาการกรดไหลย้อนและการกำจัดเชื้อ *H. pylori* รวมถึงทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ได้ ทำให้มีการนำมาใช้ในการรักษาลดลง ต่อมามีการพัฒนายาในกลุ่มยับยั้งการทำงานของโปรตอนปั๊ม (proton pump inhibitors, PPIs) ซึ่งมีประสิทธิภาพในการยับยั้งการหลั่งกรดได้ดีกว่ายากลุ่ม H_2RAs โดยยับยั้งที่เอนไซม์ H^+/K^+-ATPase ซึ่งเป็นขั้นตอนสุดท้ายของการสร้างกรดในกระพาะอาหาร จึงมีการใช้ยาในกลุ่ม PPIs ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรดในทางคลินิกอย่างแพร่หลายมาหลายสิบปีและเป็นยาชนิดแรกที่ถูกเลือกให้ใช้ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรดในแนวทางการรักษาต่าง ๆ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อนำ

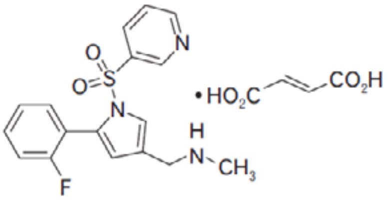
Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May-Aug 2021:88-98

ยาในกลุ่ม PPIs มาใช้ในการรักษาไประยะหนึ่ง พบว่าไม่สามารถยับยั้งการหลั่งกรดได้เพียงพอในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากมีข้อจำกัดบางอย่างเช่นต้องใช้ระยะเวลา 3 - 5 วันที่ยาจะถึงระดับที่ให้ฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์สูงสุด การมีความแตกต่างของ CYP2C19 polymorphism ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาในกลุ่ม PPIs ทำให้ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาของยาในกลุ่ม PPIs และเกิดความแปรปรวนระหว่างบุคคลในการตอบสนองต่อการรักษา นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าประสิทธิภาพในการยับยั้งการหลั่งกรดไม่ค่อยสมบูรณ์ โดยเฉพาะการควบคุมอาการของโรคที่สัมพันธ์กับกรดในช่วงเวลากลางคืน นอกจากนี้ยาในกลุ่ม PPIs ไม่มีความคงตัวในสภาวะกรด สามารถถูกทำลายโดยกรดในกระเพาะอาหารได้ ดังนั้นการให้ยาในกลุ่ม PPIs ยาจึงอยู่ในรูป prodrug และในรูปแบบที่ป้องกันการแตกตัวในกระเพาะอาหาร เมื่อยามีการดูดซึมที่ลำไส้เล็กและกระจายไปยัง parietal cell ของกระเพาะอาหารซึ่งเป็นอวัยวะเป้าหมายในการออกฤทธิ์และมีสภาวะกรด ยาถูกเปลี่ยนเป็นเมแทบอไลต์ที่ออกฤทธิ์จับกับเอนไซม์ H^+/K^+-ATPase ที่ parietal cell ของกระเพาะอาหารทำให้ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดได้ และเพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้ดีวิธีการให้ยาจึงให้รับประทานยาก่อนอาหารเพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้ดีในช่วงที่ปั๊มโปรตอนทำหน้าที่หลั่งกรด ซึ่งต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วยในการรับประทานยา รวมถึงการเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยากับยาอื่นด้วย จึงมีแนวคิดในการพัฒนายาเพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้นและมีข้อจำกัดต่าง ๆ ลดลง ปัจจุบันยายับยั้งการหลั่งกรดในกลุ่มล่าสุดออกมาคือ ยาในกลุ่ม Potassium Competitive Acid Blockers (P-CAB) มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการหลั่งกรดได้ดีกว่ายายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่มอื่นๆ vonoprazan เป็นยาในกลุ่ม P-CAB ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นมาและประเทศญี่ปุ่นยอมรับให้ใช้ vonoprazan ในเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2558[2-5]

ข้อมูลของยา vonoprazan

ชื่อสามัญ: vonoprazan

ชื่อทางเคมี: pyrole derivative (1-[5-(2-fluorphenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate[2] (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ vonoprazan [2]

สูตรโมเลกุล: $C_{17}H_{16}FN_3O_2S.C_4H_4O_4$

รูปแบบยา: ยาเม็ดรับประทานชนิดออกฤทธิ์เร็ว

กลไกการออกฤทธิ์:

P-CAB มีความจำเพาะเจาะจงในการแย่ง K^+ ในการจับกับเอนไซม์ H^+/K^+-ATPase ทำให้ยับยั้งการหลั่งกรดได้ การจับกับเอนไซม์เป็นการจับด้วยพันธะอิออนิกแบบผันกลับได้และสามารถจับกับเอนไซม์ได้ทั้งในสภาวะพักและสภาวะถูกกระตุ้น ความเป็นกรดไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา[2,4] vonoprazan แสดงฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดหลังให้ยาในขนาดแรก เมื่อให้ vonoprazan 20 มิลลิกรัม ในวันที่ 1 พบว่า pH ที่มากกว่า 4 ในตอนกลางคืนสูงกว่าการให้ esomeprazole 20 มิลลิกรัม หรือ rabeprazole 10 มิลลิกรัม (ตารางที่ 1) เมื่อให้ vonoprazan 20 มิลลิกรัม สามารถเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารเป็น 7 ภายใน 4 ชั่วโมง ด้วยการที่ยาออกฤทธิ์เร็วจึงสามารถใช้ในการรักษาอาการกรดไหลย้อนที่เป็นทันทีได้และลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารในช่วงกลางคืนได้ ยามีผลทำให้ค่า pH ภายในกระเพาะอาหารมากกว่า 4 ตลอด 24 ชั่วโมง การออกฤทธิ์ต่อเนื่องทำให้ค่า pH คงที่ตลอดวันและเปบซินไม่สามารถถูกกระตุ้นได้ ดังนั้น vonoprazan จึงเป็นยาที่มีการยับยั้งการหลั่งกรดอย่างแรง การออกฤทธิ์เร็ว คงที่ และออกฤทธิ์นานและฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดไม่ด้อยกว่ายากลุ่ม PPIs[2-4]

เภสัชจลนศาสตร์ของยา

Vonoprazan มีค่า pKa (acid dissociation constant) เท่ากับ 9.37 ซึ่งสูงกว่ายาในกลุ่ม PPIs และยา กลุ่ม P-CAB ตัวอื่น ๆ ทำให้ยาสามารถเข้าสู่เซลล์ที่หลั่งกรดได้อย่างรวดเร็วและสามารถคงระดับยาในปริมาณสูงได้เป็นระยะเวลานาน ยาถูก protonate และมีความคงตัวดี จึงสามารถให้ยาในรูปแบบยาเม็ดรับประทานชนิดออกฤทธิ์เร็ว[2] vonoprazan ถูกดูดซึมเร็วจากทางเดินอาหาร ออกฤทธิ์ได้เร็ว เวลาที่ความเข้มข้นสูงสุดน้อยกว่า 2 ชั่วโมงหลังให้ยาโดยการรับประทาน ค่าครึ่งชีวิตของ vonoprazan ประมาณ 6.85 ชั่วโมง อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา[2,4,8] คนที่มีความแตกต่างทางพันธุกรรมของ CYP2C19 ไม่พบว่ามีความแตกต่างของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ vonoprazan มีความชอบจับกับเอนไซม์ทำให้เกิดการยับยั้งเอนไซม์ในทุกภาวะ vonoprazan ถูกเปลี่ยนสภาพ (metabolize) ด้วยกระบวนการออกซิเดชันและซัลเฟชันโดยเอนไซม์ที่ตับ CYP3A4 เป็นหลักและบางส่วนผ่าน CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 และ nonCYP enzyme

ตารางที่ 1 ความแตกต่างของ vonoprazan และยากลุ่มยับยั้งการทำงานของปั้มโปรตอน (proton pump inhibitors, PPIs) [2-7]

คุณสมบัติ	Vonoprazan	PPI
ความคงตัวในสภาวะกรด	คงตัวดีกว่า	คงตัวน้อย
Prodrug	ไม่มี	ต้องถูกเปลี่ยนเป็น sulfonamide ก่อนออกฤทธิ์
ค่าลอการิทึมลบของค่าคงที่การแยกกรด	9.37	3.8-5.0
การจับกับเอนไซม์ H^+/K^+-ATPase	แย่ง K^+ จับกับ K^+ binding site ด้วยพันธะอิออนิกแบบผันกลับได้	sulfonamide จับกับเอนไซม์ด้วยพันธะโควาเลนท์ ยับยั้งแบบไม่ผันกลับ
การจับกับ H^+/K^+-ATPase	ทั้งระยะพักและระยะถูกกระตุ้น	เฉพาะระยะถูกกระตุ้น
ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	6.85±0.80	0.5-2.1
อิทธิพลของ CYP2C19 polymorphism	ไม่มีผล	มีผล
อาหารส่งผลต่อการดูดซึม	ไม่มีผล	มีผล
เวลาการให้ยา	ก่อนหรือหลังอาหาร	ก่อนอาหาร
การออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดสูงสุด	หลังจากให้ยาครั้งแรก	ต้องให้ยาหลายครั้ง
เวลากดการหลั่งกรดสูงสุดหลังการให้ยา (วัน)	1	3-5
ความสามารถในการกดการหลั่งกรดตอนกลางคืน (%)	67.9±28.3 เทียบกับ 12.9±10.9 เมื่อใช้ esomeprazole 84.3±20.3 เทียบกับ 15.3±13.3 เมื่อใช้ rabeprazole	
อัตราในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* (%)	92.6	75.9 เมื่อใช้ lansoprazole
อัตราการหายของผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบ	88.0-96.0	53.9-82.6 เมื่อใช้ lansoprazole

คือ SULT2A ได้เป็น 5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (M-I) และถูกเปลี่ยนสภาพต่อได้ 5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (M-II) แล้วเกิด conjugate กับ glucuronic acid และขับถ่ายออกจากร่างกายทั้งในรูปเดิมและเมแทบอไลต์ โดยขับออกทางปัสสาวะ (ร้อยละ 67.8) และอุจจาระ (ร้อยละ 31.1) ควรระมัดระวังการให้ยาในผู้ป่วยโรคไตเนื่องจากการกำจัดยาลดลง อาจทำให้มีระดับยาในเลือดสูงขึ้นได้และการล้างไตไม่สามารถช่วยเร่งการกำจัดยาออกไปได้ [3,8-12]

ปฏิกิริยาระหว่างยา

การให้ vonoprazan มีผลทำให้ pH ในกระเพาะอาหารสูงขึ้น ส่งผลต่อการดูดซึมของยาและชีวประสิทธิผลของยาบางชนิด เช่น atazanavir, nelfinavir เป็นต้น vonoprazan ถูกเปลี่ยนสภาพโดยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก ดังนั้นควรระมัดระวังการให้ vonoprazan ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำหรือยับยั้ง CYP3A4 การใช้ vonoprazan ในสูตรที่มี clarithromycin ร่วมกับ amoxycillin ในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ทำให้ระดับยา vonoprazan สูงขึ้นแต่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาของ vonoprazan[8-9] มีการศึกษา ใน in vitro พบว่า vonoprazan ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2B6, CYP2C19 และ CYP3A4/5 นอกจากนี้ vonoprazan ยังแสดงผลเหนี่ยวนำเล็กน้อยต่อ CYP1A2 และน้อยมากต่อ CYP2B6 และ CYP3A4/5 การที่ vonoprazan มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ต่าง ๆ นั้นยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่เพียงพอว่าจะมีผลทางคลินิกอย่างไร ดังนั้นการให้ vonoprazan ร่วมกับ CYP substrate ดังกล่าวจึงควรมีความระมัดระวังเนื่องจากอาจเพิ่มโอกาสในการเกิดปัญหาทางคลินิกได้[13]

การรักษาโรคกรดไหลย้อน

ยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกในปัจจุบันทุกแนวทางการรักษาคือ ยาในกลุ่ม PPIs มีรายงานทางระบาดวิทยาพบว่าร้อยละ 25-40 ของผู้ป่วยมีการดื้อต่อยาหรือตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม PPIs เพียงเล็กน้อย สาเหตุอาจเกิดจากการที่ยาในกลุ่มPPIsไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการยับยั้งการหลั่งกรด การศึกษาทางคลินิกของ vonoprazan ส่วนใหญ่จะทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาที่ไม่ด้อยกว่ายาในกลุ่ม PPIs การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาโรคกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบ ทำการศึกษาในผู้ป่วย 409 คน ให้ vonoprazan 20 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับ lansoprazole 30 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบร้อยละการหายคือร้อยละ 99 และ 95 ในผู้ป่วยที่ได้รับ vonoprazan และ lansoprazole ตามลำดับ[14, 15] vonoprazan มีประสิทธิภาพการรักษาดีในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม PPIs[4] สามารถยับยั้งการหลั่งกรดได้ดี โดยวัดค่าเฉลี่ย pH 4 holding time ratio (HTR) ซึ่งหมายถึงร้อยละของเวลาในช่วง 24 ชั่วโมง ที่มีค่า pH ในกระเพาะอาหาร = 4 และ esophageal pH = 4 พบว่า HTR ที่สัปดาห์ที่ 2 มีค่าร้อยละ 100.0 และและ 99.9 ตามลำดับเมื่อผู้ป่วยได้รับ vonoprazan 40 มิลลิกรัมต่อวัน และร้อยละ 96.5 และ 98.4 ในผู้ป่วยที่ได้รับ vonoprazan 20 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่า vonoprazan มีประสิทธิภาพดีในการยับยั้งการหลั่งกรดในผู้ป่วยที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม PPIs[16] ยังมีการศึกษา vonoprazan ในการยับยั้งการหลั่งกรดในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม PPIs โดยผู้ป่วยได้รับ vonoprazan 20 มิลลิกรัมต่อวัน 4 สัปดาห์ และ vonoprazan 10 มิลลิกรัมต่อวันต่อไปอีก 8 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่หายแล้ว พบอัตราบรรเทาอาการในสัปดาห์ที่ 4 เท่ากับ ร้อยละ 88.9 และอัตราการหายในสัปดาห์ที่ 8 เท่ากับ ร้อยละ 73.3 และมีการศึกษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่ดื้อต่อการรักษาด้วย PPIs เมื่อได้รับ vonoprazan 20 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่ายาสามารถบรรเทาอาการโรคกรดไหลย้อนได้อย่างมีประสิทธิภาพและผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น[1,16-19] สรุปได้ว่า vonoprazan มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่ายาในกลุ่ม PPIs ในการรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบและมีประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม PPIs จึงเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มี

หลอดอาหารอักเสบ และผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม PPIs

การรักษา nonerosive reflux disease (NERD)

ในการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษา NERD ของ vonoprazan กับยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบจำนวนวันที่ไม่มีอาการแสบร้อนกลางอกในกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan 10 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ 20 มิลลิกรัมต่อวัน กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน แต่พบว่า vonoprazan ช่วยลดความรุนแรงจากการเกิดอาการแสบร้อนกลางอกได้ดีกว่ายาหลอก[19-20] และมีการศึกษาประสิทธิภาพของ vonoprazan ในการรักษาอาการของโรคกรดไหลย้อนในผู้ป่วย NERD และ NERD ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม PPIs พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ vonoprazan มีระดับความพึงพอใจและคุณภาพชีวิตดีขึ้น[21] นอกจากนี้มีการประเมินประสิทธิภาพของ vonoprazan ในผู้ป่วย NERD ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม PPIs โดยวัดค่า pH ภายในกระเพาะอาหาร พบ pH < 4 เท่ากับ ร้อยละ 53.7 ในกลุ่มที่ได้รับ rabeprazole 20 มิลลิกรัมต่อวัน และร้อยละ 19.8 ในกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan 20 มิลลิกรัมต่อวัน vonoprazan จึงมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม PPIs[22] ดังนั้น vonoprazan จึงมีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วย NERD และผู้ป่วยที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม PPIs

การรักษาแผลในทางเดินอาหาร

มีการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพในการรักษาแผลในทางเดินอาหารของ vonoprazan 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง เปรียบเทียบกับ lansoprazole 30 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในการรักษา 8 สัปดาห์ (การศึกษาแผลในกระเพาะอาหาร) และ 6 สัปดาห์ (การศึกษาแผลในลำไส้เล็ก) ในผู้ป่วย 857 คน ผลการศึกษาพบว่าอัตราการหายของแผลที่ 8 สัปดาห์ในกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan ร้อยละ 93.5 และในกลุ่มที่ได้รับ lansoprazole ร้อยละ 93.8 แสดงให้เห็นว่า vonoprazan มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า lansoprazole ในการรักษาแผลในกระเพาะอาหาร อัตราการหายของแผลที่ 6 สัปดาห์ในกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan ร้อยละ 95.5 และในกลุ่มที่ได้รับ lansoprazole ร้อยละ 98.3 แสดงให้เห็นว่าไม่มีความแตกต่างกันในประสิทธิภาพในการรักษาแผลในลำไส้เล็ก[23] มีการศึกษาอื่นให้ผลในการรักษาเช่นเดียวกันคือไม่มีความแตกต่างในประสิทธิภาพการรักษาของ vonoprazan และ lansoprazole[24]

การป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารซ้ำในผู้ป่วยที่ได้รับแอสไพรินขนาดต่ำและยาแก้ปวดกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs

จากการที่ยาแก้ปวดกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ทำให้เกิดแผลในทางเดินอาหาร และเพิ่มความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่ตามมา ปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ เช่น ประวัติของการเกิดแผลในทางเดินอาหาร ยา NSAIDs ที่ใช้ร่วมกันมากกว่า 2 ชนิด การใช้ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเกล็ดเลือด ผู้ป่วยเคยมีประวัติแผลในทางเดินอาหารที่มีเลือดออก อายุมากกว่า 70 ปี และการติดเชื้อ *H. pylori* เป็นต้น การใช้ยาในกลุ่ม PPIs ร่วมกับ NSAIDs ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดแผลในทางเดินอาหาร ในผู้ป่วยที่ต้องใช้ NSAIDs เป็นเวลานาน มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบ noninferiority ในผู้ป่วยที่ได้รับ vonoprazan 10 และ 20 มิลลิกรัม และ lansoprazole 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของแผลในกระเพาะอาหาร พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในอัตราการกลับเป็นซ้ำของแผลในทางเดินอาหาร แสดงว่า vonoprazan มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า lansoprazole ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของแผลในทางเดินอาหารจากการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs[25] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า vonoprazan 10 มิลลิกรัมต่อวัน มีประสิทธิภาพดีกว่า lansoprazole 15 มิลลิกรัมต่อวัน ในการป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการใช้แอสไพรินในขนาดต่ำ พบการเกิดการกลับเป็นซ้ำของแผลในทางเดินอาหารในกลุ่ม lansoprazole ร้อยละ 5.5 และกลุ่ม vonoprazan ร้อยละ 3.3[26] และไม่มีการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง vonoprazan กับแอสไพริน

ขนาดต่ำหรือ NSAIDs กล่าวได้ว่า vonoprazan สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจากการใช้ NSAIDs หรือแอสไพรินในขนาดต่ำ โดยอาจเกิดจาก vonoprazan สามารถควบคุมระดับความเป็นกรดได้สูงและนานกว่ายาในกลุ่ม PPIs ทำให้ลดการสร้างกรดที่ไปทำลายเยื่อเมือกได้[9]

การรักษาแผลในทางเดินอาหารจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori*

แนวทางการรักษาแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจากการติดเชื้อ *H. pylori* ในปัจจุบันมีหลักการเลือกใช้ยายับยั้งการหลั่งกรด 1 ชนิดร่วมกับยาต้านจุลชีพ 2 ชนิดเป็นทางเลือกแรกในการรักษา เรียกว่าสูตรยา triple therapy ยายับยั้งการหลั่งกรดที่นิยมใช้ในสูตรยา triple therapy คือยาในกลุ่ม PPIs แต่ปัจจุบันมีแนวโน้มปัญหาในการเกิดเชื้อดื้อยาทำให้อัตราความสำเร็จในการกำจัดเชื้อลดลง[2,4,27] โดยในการกำจัดเชื้อต้องการความเป็นกรดในกระเพาะอาหารมากกว่า 5 เพื่อให้ *H. pylori* เข้าสู่ระยะเจริญเติบโต ทำให้เชื้อไวต่อยาต้านจุลชีพเพิ่มขึ้น จึงมีความพยายามในการศึกษาเพื่อพัฒนายาหรือสูตรยาเพื่อเพิ่มอัตราการกำจัดเชื้อ โดยเพิ่มขนาดยา PPIs หรือเปลี่ยนชนิดของยาต้านจุลชีพ และพบว่า vonoprazan มีบทบาทในการเพิ่มอัตราการกำจัดเชื้อ มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ PPI-based triple กับ vonoprazan-based triple โดยศึกษาในผู้ป่วย 661 คน ที่ได้รับยาสูตร triple therapy พบอัตราการกำจัดเชื้อสูงในกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan 20 มิลลิกรัม (ร้อยละ 83) เทียบกับ lansoprazole 30 มิลลิกรัม (ร้อยละ 67) และ rabeprazole 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 67)[28-31] นอกจากนี้ vonoprazan ยังมีรายงานในการกำจัดเชื้อที่ดื้อต่อ clarithromycin มีการศึกษาในผู้ป่วย 420 ราย อัตราการกำจัดเชื้อที่ดื้อต่อ clarithromycin ในผู้ป่วยที่ได้รับ vonoprazan คือ ร้อยละ 76.1 เทียบกับ ร้อยละ 40.2 ในผู้ป่วยที่ได้รับ PPIs (amoxicillin 750 มิลลิกรัม clarithromycin 200 มิลลิกรัม และ PPIs ในขนาดมาตรฐาน หรือ vonoprazan 20 มิลลิกรัม) แสดงให้เห็นว่า vonoprazan มีประสิทธิภาพดีกว่า PPIs กลไกอาจเกิดจากการที่ clarithromycin ออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 ทำให้เพิ่มระดับของ vonoprazan และฤทธิ์การยับยั้งกรดของ vonoprazan ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของ amoxicillin[32-34] สำหรับผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน vonoprazan ช่วยในการกำจัดเชื้อโดยมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา 4 สูตรเป็นเวลา 7 วัน คือ clarithromycin-metronidazole-PPI, clarithromycin-metronidazole-vonoprazan, metronidazole-sitafloxacin-PPI และ metronidazole-sitafloxacin-vonoprazan ยาสูตรผสมของ vonoprazan ร่วมกับ clarithromycin-metronidazole ให้ผลการกำจัดเชื้อดีกว่าสูตรที่มี PPIs อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 92.9 และ ร้อยละ 46.2 ตามลำดับ) แต่การกำจัดเชื้อไม่แตกต่างกันระหว่าง vonoprazan และ PPIs ในกลุ่มที่ให้ metronidazole-sitafloxacin[35] สูตรยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อที่มี vonoprazan มีประสิทธิภาพสูงในแง่ของการกำจัดเชื้อ *H. pylori* เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย PPIs โดยเฉพาะในผู้ป่วยติดเชื้อสายพันธุ์ที่ดื้อต่อคลาริโทรไมซิน หรือผู้ป่วยที่แพ้ยาเพนนิซิลลิน รวมถึงผู้ป่วยที่มีความแตกต่างของเภสัชพันธุศาสตร์ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลในการเลือกสูตรในการรักษา เช่น ความร่วมมือของผู้ป่วย ความคุ้มค่าในการรักษาและความปลอดภัยในการรักษา เป็นต้น[36] สรุปได้ว่า vonoprazan เหนือกว่า PPIs ในการกำจัดเชื้อทั้งที่ไวหรือดื้อต่อคลาริโทรไมซิน และได้ผลดีในผู้ป่วยที่แพ้เพนนิซิลลิน ดังนั้น vonoprazan-based triple therapy จึงเป็นทางเลือกในการกำจัดเชื้อ ซึ่งควรทำการศึกษาต่อไปเกี่ยวกับขนาดยาที่เหมาะสม ระยะเวลาในการให้ยาและส่วนประกอบของ vonoprazan-based therapy ต่อไป

ข้อบ่งใช้

Vonoprazan ใช้ในการรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น โรคหลอดอาหารอักเสบจากกรดไหลย้อน ป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการกินแอสไพรินหรือ NSAIDs ให้ร่วมกับยาสูตรการ

รักษามาตรฐานในการรักษาแผลในทางเดินอาหารจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* [2,4,37]

ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาดยาสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ คือ vonoprazan 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง โดยให้ 8 สัปดาห์สำหรับแผลในกระเพาะอาหาร และ 6 สัปดาห์สำหรับแผลในลำไส้เล็ก โรคกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบ ให้ 4-8 สัปดาห์ขึ้นกับการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยโดยให้ยาขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้งหากการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยไม่ดีขึ้น สามารถปรับขนาดขึ้นไปเป็น 20 มิลลิกรัมได้ ขนาดที่ใช้ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของแผลในทางเดินอาหารขณะใช้แอสไพรินขนาดต่ำ และ NSAIDs คือ 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง

ในผู้ป่วยสูงอายุหากต้องใช้ยาให้ติดตามหน้าที่การทำงานของตับและไตในขณะใช้ยา ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี และควรติดตามหน้าที่การทำงานของตับและไตในผู้ป่วยโรคตับหรือโรคไตที่ใช้ยานี้ [2-4,37]

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ

ยาในกลุ่ม P-CAB ที่ทำการศึกษาในระยะแรกมีข้อจำกัดเนื่องจากเมื่อให้ไประยะเวลาหนึ่งเกิดอาการพิษต่อตับในผู้ป่วย จึงมีการพัฒนายาและ vonoprazan เป็นยาในกลุ่ม P-CAB ที่มีการศึกษาในด้านความปลอดภัยและผู้ป่วยสามารถทนยาได้[8,10,15-16] อาการไม่พึงประสงค์ของ vonoprazan ไม่แตกต่างจากยาหลอกและยาในกลุ่ม PPIs อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ ท้องเสีย อาหารไม่ย่อย ปวดศีรษะและปวดท้อง การอักเสบของทางเดินหายใจส่วนบน ทางเดินอาหารอักเสบ และผื่นแพ้ยา เป็นต้น โดยมีระดับอ่อนหรือปานกลาง ยังไม่มีรายงานอาการข้างเคียงที่อันตรายถึงชีวิต การให้ vonoprazan 4-8 สัปดาห์ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับ alanine transaminase (ALT) และ aspartate transaminase (AST) [8-9,15-16,23,33] ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงสัญญาณชีพ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ ไม่มีผลต่อระบบเลือด เมื่อใช้ vonoprazan เป็นเวลานานอาจพบอาการข้างเคียงเช่น การมีแกสตรินในเลือดสูง โรคปอดอักเสบ การเจริญเติบโตอย่างผิดปกติของแบคทีเรียในลำไส้เล็ก การติดเชื้อ *Clostridium difficile*[2,10,15-16] มีการศึกษาติดตามความปลอดภัยของยา vonoprazan เปรียบเทียบกับ PPIs พบว่ากลุ่มที่ได้รับ vonoprazan เกิดผื่นแพ้ยา การทำงานของตับผิดปกติและลำไส้อักเสบ ความผิดปกติของตับและผิวหนังพบทั้งในกลุ่มที่ได้รับ PPIs และ vonoprazan ในขณะที่อาการข้างเคียงต่อโรคปอดไม่พบในกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan[38] ดังนั้นควรศึกษาและติดตามความปลอดภัยในระยะยาวต่อไป

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาหรือส่วนประกอบของยา และผู้ป่วยที่กำลังได้รับ atazanavir หรือ nelfinavir ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในสตรีตั้งครรภ์ และมารดาที่ให้นมบุตร ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ยกเว้นแพทย์พิจารณาแล้วเห็นว่ามีประโยชน์มากกว่าโทษ และให้หลีกเลี่ยงการให้นมบุตร[2,4,37]

สรุป

Vonoprazan เป็นยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม P-CAB มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรดไม่ด้อยกว่ายาในกลุ่ม PPIs โดยเฉพาะการควบคุมอาการในเวลากลางคืนและไม่มีความแตกต่างในประสิทธิภาพของผู้ป่วยที่มีความแตกต่างของ CYP2C19 genotype ข้อดีของ vonoprazan เมื่อเปรียบเทียบกับ P-CAB ชนิดแรก ๆ ที่ออกมาคือ ทนต่อกรดในกระเพาะอาหาร มีความสามารถในการจับกับเอนไซม์ H^+/K^+-ATPase ดีและจับกับเอนไซม์ได้ทั้งในระยะพักและระยะถูกกระตุ้นจึงออกฤทธิ์ได้เร็วและนาน มีการศึกษาทางคลินิก vonoprazan ออกฤทธิ์อย่างแรงในการยับยั้งการหลั่งกรดในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกรด รวมทั้ง โรคกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบ การป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ NSAIDs ที่เหนี่ยวนำการเกิดแผลในทางเดินอาหาร และการติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* มีรายงานความปลอดภัยและผู้ป่วยทนยาได้ หลังจากการใช้ติดต่อกันนาน 1 ปี แต่ต้องรอข้อมูลการศึกษาความปลอดภัยในระยะยาวต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Sugano K. Vonoprazan fumarate, a novel potas–sium-competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date. Ther Adv Gastroenterol. 2018;11:1-14.
2. Oshima T, Miwa H. Potent potassium-competitive acid blockers: a new era for the treatment of acid-related diseases. J Neurogastroenterol Motil. 2018;24(3):334-40.
3. Inatomi N, Matsukawa J, Sakurai Y, Otake K. Potassium-competitive acid blockers: advanced therapeutic option for acid-related diseases. Pharm Ther 2018;168:12-22.
4. Yang X, Li Y, Sun Y, Zhang M, Guo C, Mirza IA. Vonoprazan: a novel and potent alternative in the treatment of acid-related diseases. Dig Dis Sci. 2018; 63(2):302-11.
5. Rawia P, Sunkara T, Ofosu A, Gaduputi V. Potas–sium-competitive acid blockers- are they the next generation of proton pump inhibitors? World J Gastrointest Pharmoco Ther. 2018;9(7):63-8.
6. Mori H, Suzuki H. Role of acid suppression in acid-–related diseases: proton pump inhibitor and potas–sium-competitive acid blockers. J Neurogastroenterol Motil. 2019;25(1):6-14.
7. Scott DR, Marcus Ea, Sachs G. Vonoprazan: marked competition for PPIs? Dig Dis Sci. 2016; 61(7):1783-4.
8. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A. Randomised cli–nical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:636–48.
9. Sakurai Y, Shiino M, Horii S. Pharmacokinetic drug–drug interactions between vonoprazan and low-dose aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a Phase 2, open-label, study in healthy Japanese men. Clin Drug Invest. 2017;37:39–49.
10. Kagami T, Sahara S, Ichikawa H. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. Aliment Pharmacol Ther. 2016; 43:1048–59.
11. Echizen H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Clin Pharmacokinet. 2016; 55:409–18.
12. Wei-min Kong, Bin-bin Sun, Zhong-jian Wang, Xiao-ke Zheng, Kai-jing Zhao, Yang Che, et al. Physiologically based pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling for prediction of vonoprazan pharmacokinetics and its inhibition on gastric acid secretion following intravenous/oral administration to rats, dogs and humans. Acta Pharmacologica Sinica. 2020; 41:852–65.
13. Wang Y, Changxiong W, Shuanghu W, Quan Z, Dapeng D, Jihua S, et al. Cytochrome P450-based drug-drug interactions of vonoprazan in vitro and in vivo. Front Pharmacol. 2020;11(53):1-9.
14. Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A. Randomised clini–cal trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42:685–95.
15. Ashida K, Sakurai Y, Hori T. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium competitive acid blocker vs lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43:240–51.
16. Hanada Y, Hoshino S, Hoshikawa Y. Su1120 efficacy of vonoprazan on PPI-resistant reflux esophagitis [Abstract]. Gastroenterology. 2016;150:S475.
17. Tabuchi M, Minami H, Akazawa Y, Ashida M. Use of vonoprazan for management of systemic sclerosis-related gastroesophageal reflux disease. Biomedical report. 2021;14:25.
18. Shinozaki S, Osawa H, Hayashi Y, Sakamoto H, Miura Y, Lefor AK. Vonoprazan treatment improves gastrointestinal symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease. Kaohiung J Med Sci. 2017;33:616-22.
19. Iwakiri K, Umegaki E, Hiramatsu N. Su1119 a phase

3, randomized, double-blind, multicenter study to evaluate the dose-response relationships of acid-inhibitory effect of vonoprazan (20 mg, 40 mg) in patients with proton pump inhibitor-resistant erosive esophagitis [Abstract]. Gastroenterology. 2016;150:S475.

20. Kinoshita Y, Sakurai Y, Shiino M, Kudou K, Nishimura A, Miyagi T. Evaluation of the efficacy and safety of vonoprazan in patients with nonerosive gastro-esophageal reflux disease: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Curr Ther Res Clin Exp. 2016;81:1-7.
21. Niikura R, Yamada A, Hirata Y, Hayakawa Y, Takahashi A, Shinozaki T. Efficacy of vonoprazan for gastro-esophageal reflux symptoms in patients with proton pump inhibitor-resistant non-erosive reflux disease. Intern Med. 2018;57:2443-50.
22. Koike T, Saito M, Kikuchi H, Norita K, Kanno T and Hatta W. Vonoprazan reduces the GERD symptoms in the symptom index positive PPI-refractory NERD. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31:21.
23. Miwa H, Uedo N, Watari J, Mori Y, Sakurai Y, Takanami Y. Randomised clinical trial: efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers - results from two phase 3, non-inferiority randomised controlled trials. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45:240-52.
24. Marabotto E, Ziola S, Savarino V. Vonoprazan fumarate for the treatment of gastric ulcers: a short review on emerging data clinical and experimental gastroenterology 2020;13:99–104.
25. Mizokami Y, Oda K, Funao N. Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. Gut 2018;67(6):1042-51.
26. Kawai T, Oda K, Funao O. Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomised phase 3 study. Gut 2018;67(6):1033–41.
27. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy. Helicobacter 2007;12(4):317–23.
28. Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, Iwatsuka K, Moriyama M. The efficacy and tolerability of a triple therapy containing a potassium-competitive acid blocker compared with a 7-day PPI-based low-dose clarithromycin triple therapy. Am J Gastroenterol. 2016;111:949–56.
29. Shinozaki S, Nomoto H, Kondo Y. Comparison of vonoprazan and proton pump inhibitors for eradication of *Helicobacter pylori*. Kaohsiung J Med Sci. 2016;32:255–260.
30. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R. Vonoprazan versus conventional proton pump inhibitor-based triple therapy as first-line treatment against *Helicobacter pylori*: a multicenter retrospective study in clinical practice. J Dig Dis. 2016;17:670–5.
31. Noda H, Noguchi S, Yoshimine T. A novel potassium-competitive acid blocker improves the efficacy of clarithromycin-containing 7-day triple therapy against *Helicobacter pylori*. J Gastrointestin Liver Dis. 2016;25:283–8.
32. Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46:106–14.
33. Sakurai Y, Shiino M, Okamoto H, Nishimura A, Nakamura K, Hasegawa S. Pharmacokinetics and safety of triple therapy with vonoprazan, amoxicillin, and clarithromycin or metronidazole: a phase 1, open-label, randomized, crossover study. Adv Ther. 2016;33:1519–35.
34. Miftahussurur M, Putra BP, Yamaoka Y. The potential benefits of vonoprazan as *Helicobacter pylori* infection therapy. Pharmaceuticals. 2020;13:276-89.
35. Ono S, Kato M, Nakagawa S, Mabe K, Sakamoto N. Vonoprazan improves the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy with a regimen consisting of clarithromycin and metronidazole in patients allergic to penicillin. Helicobacter. 2017;22:DOI: 10.1111/hel.12374.

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May-Aug 2021:88-98

36. Sugimoto M, Yamaoka Y. Role of vonoprazan in *Helicobacter pylori* eradication therapy in Japan. Front Pharmacol. 2019;9:1-15.
37. Graham DY. Update on the use of vonoprazan: a competitive acid blocker. Gastro. 2018;154:462-6.
38. Kambara H, Hosohata K, Nakatsuji T, Ueno S, Oyama S, Inada A, et al. Safety profile of vonoprazan compared with proton pump inhibitors: insight from a pharmacovigilance study. Pharmazie. 2020;75:527-30.

ยาฉีด imiglucerase ในการรักษาโรคโกเช่ร์

Imiglucerase in Gaucher's Disease

กฤติญา เยือกเย็น, ภ.บ.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
ผู้นิพนธ์หลัก; e-mail: Kittiya.rx@gmail.com

Kittiya Yuekyen, Pharm.D.
Pharmacy Department, Siriraj Hospital,
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
Corresponding author; e-mail: Kittiya.rx@gmail.com

ลลิตภัทร ตรีรัตนพันธ์, ภ.บ.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail : lalitphat.tr@gmail.com

Lalitphat Treerattanapun, PharmD.
Pharmacy Department, Siriraj Hospital,
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
e-mail: lalitphat.tr@gmail.com

บทคัดย่อ

ยา imiglucerase เป็นอนุพันธ์ของ human enzyme β-glucocerebrosidase ที่ผลิตโดยเทคโนโลยี recombinant DNA ใช้เป็นเอนไซม์ทดแทนสำหรับรักษาโรคโกเช่ร์ (Gaucher's disease) ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรมหายาก ที่เกิดจากยีนผิดปกติ ทำให้ร่างกายขาดหรือพร่องเอนไซม์ glucocerebrosidase ในไลโซโซม ส่งผลให้เกิดการสะสมของสารประเภทไขมันในไลโซโซมของแมคโครฟาจ (macrophage) ที่อวัยวะต่างๆ ยาออกฤทธิ์โดยช่วยสลายไขมันเชิงซ้อนที่สะสมในผู้ป่วยโรคโกเช่ร์ มีข้อบ่งใช้เป็นการรักษาแบบเอนไซม์ทดแทน (enzyme replacement therapy) สำหรับผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคโกเช่ร์ชนิดที่ 1 ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ คือ 30-60 ยูนิตต่อกิโลกรัม โดยให้หยดทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ ภายใน 1-2 ชั่วโมง ทุก 2 สัปดาห์ ยาฉีด imiglucerase จัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2563 ประเภทบัญชี จ(2) ซึ่งเป็นยาที่จำเป็นต้องใช้สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย เพราะว่ายามีความเหมาะสมเพียงบางข้อบ่งใช้ หรือเป็นยาที่ต้องอาศัยความรู้ ความชำนาญเฉพาะโรค หรือใช้เทคโนโลยีขั้นสูง และเป็นยาที่มีราคาแพงมาก เป็นต้น ซึ่งสอดคล้องกับการเตรียมยาที่มีความสำคัญอย่างมากเนื่องจากต้องมีความรู้และเทคนิคในการเตรียมเพื่อไม่เกิดการเสื่อมสภาพของเอนไซม์ เทคนิคหนึ่ง คือ การหยดน้ำกลั่นปราศจากเชื้อ

Abstract

Imiglucerase is an analogue of the human enzyme β-glucocerebrosidase that is produced by recombinant DNA technology. It is used as a replacement enzyme for the treatment of Gaucher's disease, a rare genetic disorder that causes the functional deficiency of glucocerebrosidase enzyme in lysosomes resulting in the accumulation of lipid substance in lysosomes of macrophage of multiple organs. Mechanism of action of imiglucerase is the hydrolysis of complex lipid accumulated in patients with Gaucher's disease The drug is indicated to use as enzyme replacement therapy for pediatric and adult patients with Gaucher's disease type 1. The recommended dosage is 30-60 units per kg of body weight infused within 1-2 hours every two weeks. Imiglucerase is listed in the National List of Essential Medicines B.E. 2563 category E(2). This category includes medicines that are labeled for specific patients with specific indications, or prescribed by specialist physicians, or produced by advanced technology, and costly. The drug admixing is very important because it

รับบทความ: *20 มิถุนายน 2564* ***แก้ไขบทความ:*** *26 กรกฎาคม 2564* ***ตอบรับบทความ:*** *13 สิงหาคม 2564*

ลงผนังขวดยาด้านในเพื่อละลายยา แทนการเขย่าหรือใช้แรงกระแทก เป็นต้น อาการไม่พึงประสงค์ของยา imiglucerase ที่พบบ่อย (ร้อยละ 13.8) พบว่ามีความสัมพันธ์กับการบริหารยา การเพิ่มความถี่ หรือวิถีทางบริหารยา โดยอาจเกิดอาการ เช่น ไม่สบายตัว คัน บวม แผลไหม้ ฝีบริเวณที่เจาะหลอดเลือดดำ เป็นต้น

must be compounded by personnels who have knowledge and technique to avoid degradation. One technique is to reconstitute by adding sterile water for injection slowly drop-wise, down inside the wall of each vial, instead of shaking vigorously. It is found that the common adverse reactions (13.8%) are related to imiglucerase administration, frequency or route of administration. Some of adverse reactions are discomfort, pruritus, swelling, burning or abscess at the site of venipuncture.

คำสำคัญ: imiglucerase, โรคโกเช่ร์, glucocerebrosidase

Keyword: imiglucerase, Gaucher's disease, glucocerebrosidase

การอ้างอิงบทความ:
กฤติญา เยือกเย็น, ลลิตภัทร ตรีรัตนพันธ์. ยาฉีด imiglucerase ในการรักษาโรคโกเช่ร์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(2):99-116.

Citation:
Yuekyen K, Treerattanapun L. Imiglucerase in Gaucher's disease. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(2):99-116.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยาฉีด imiglucerase ในการรักษาโรคโกเช่ร์ได้
2. ทราบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ยาฉีด imiglucerase เสื่อมสภาพ
3. เข้าใจหลักการและอธิบายขั้นตอนการละลายและเจือจางยาได้
4. ให้คำแนะนำเกี่ยวกับสิ่งที่ควรติดตามในช่วงปีแรกของการรักษา อาการไม่พึงประสงค์จากยา และการป้องกันการเกิดแพ้ยาล่วงหน้าได้

บทนำ

ยาฉีด imiglucerase เป็นเอนไซม์ที่ผลิตด้วยวิธีพันธุวิศวกรรม[1] มีข้อบ่งใช้เป็นการรักษาแบบเอนไซม์ทดแทนในระยะยาวสำหรับผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโกเช่ร์ชนิดที่ 1 ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรมหายากและไม่ได้พบบ่อยในประเทศไทย ข้อมูลอุบัติการณ์พบโรคในช่วงประมาณ 30 ปี ของภาคกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช พบผู้ป่วยโรคโกเช่ร์จำนวน 20 ราย[2] ยาถูกบัญญัติอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2563 บัญชี จ(2)[3] เนื่องจากยา imiglucerase ที่ใช้ในการรักษามีราคาแพง (ประมาณ 45,000 บาท/ขวด) อีกทั้งยังมีขั้นตอนการเตรียมยาที่ซับซ้อนและต้องอาศัยความรู้ ความระมัดระวังเพื่อป้องกันเอนไซม์ที่เป็นโปรตีนเสื่อมสภาพและส่งผลต่อประสิทธิภาพของยา รวมถึงผู้ป่วยอาจเกิดอาการแพ้ยาแบบรุนแรง เช่น เกิด anaphylaxis ได้

ดังนั้นเภสัชกรและบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องจำเป็นต้องมีความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคโกเช่ร์และยาฉีด imiglucerase เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการ

ตัดสินใจใช้ยาและบริหารยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยได้

โรคโกเช่ร์

โรคโกเช่ร์เป็นโรคทางพันธุกรรมหายาก มีอุบัติการณ์การเกิด 1 คนต่อ 57,000 คน ถึง 1 คนต่อ 75,000 คน[4] ของเด็กที่เกิดใหม่ทั่วโลก แต่สามารถพบได้บ่อยในกลุ่มเชื้อสายยิว Ashkenazi โดยมีอุบัติการณ์การเกิด 1 คนต่อ 1,000 คน[5] ของกลุ่มประชากร โรคโกเช่ร์จัดอยู่ในกลุ่มโรคพันธุกรรมที่มีการสะสมของสารในไลโซโซม (Lysosomal Storage Disorder, LSD)[6,7] สาเหตุของโรคโกเช่ร์เกิดจากการกลายพันธุ์ของ glucocerebrosidase gene (GBA) ซึ่งทำหน้าที่ผลิต glucocerebrosidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ในไลโซโซมที่ช่วยสลายสารประเภทไขมันที่เรียกว่า glucocerebroside[4] เมื่อบกพร่องเอนไซม์ดังกล่าวทำให้เกิดการคั่งของสารประเภทไขมันภายในไลโซโซมของเซลล์กลุ่มแมคโครฟาจ (macrophage) เมื่อมีการสะสมมากขึ้นจนเซลล์ใหญ่กว่าปกติเรียกว่า เซลล์โก–เช่ร์ โดยเซลล์เหล่านี้จะไปแทนที่เซลล์ปกติตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกายส่งผลต่ออวัยวะหลายระบบ ได้แก่ ตับ–โต ม้ามโต ปวดกระดูก กระดูกแตกหักง่าย โลหิตจาง เลือดออกง่ายและซีด เป็นต้น

โรคโกเช่ร์ถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรมแบบด้อยบนออโตโซม (autosomal recessive) ดังนั้นหากพ่อและแม่เป็นพาหะทำให้ลูกมีโอกาสเป็นโรคเท่ากับ 1 ใน 4 เนื่องจากได้รับ gaucher gene มาจากทั้งพ่อและแม่ นอกจากนี้นักวิทยาศาสตร์ยังพบยีนกลายพันธุ์มากกว่า 400 ยีนที่สัมพันธ์กับโรคโกเช่ร์ ตัวอย่างเช่น มีการกลายพันธุ์ของยีน L444P จำนวน 2 ชุด เป็นสาเหตุให้เกิดอาการทางระบบประสาทและสัมพันธ์กับโรคโกเช่ร์ชนิดที่ 2 และ 3 มีการกลายพันธุ์ของยีน N370S จำนวน 1 ชุดร่วมกับยีนกลายพันธุ์อื่น มักจะทำให้เกิดโรคโกเช่ร์ชนิดที่ 1 เป็นต้น[4]

การยืนยันการวินิจฉัยโรคทำได้โดยการทดสอบระดับเอนไซม์ในเม็ดเลือดขาว (beta-glucosidase leukocyte testing) และ/หรือตรวจการกลายพันธุ์ของ gau–cher gene[4]

อาการและชนิดของโรคแบ่งได้ 3 ชนิด โดยแต่ละชนิดมีช่วงเวลาการเกิดโรค อายุขัย และอาการแสดงที่แตกต่างกัน (แสดงสรุปดังตารางที่ 1) มีรายละเอียดดังนี้[4, 5, 8]

ชนิดที่ 1 เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด ไม่มีอาการทาง

ตารางที่ 1 การจำแนกโรคโกเช่ร์แต่ละชนิด[4]

	ชนิดที่ 1	**ชนิดที่ 2**	**ชนิดที่ 3**
เริ่มต้นแสดงอาการ	วัยเด็ก/วัยผู้ใหญ่	แรกเกิด	วัยเด็ก/วัยรุ่น
สิ้นสุดอายุขัย	วัยเด็ก/วัยผู้ใหญ่	ประมาณ 9 เดือน	วัยเด็ก/วัยผู้ใหญ่ตอนต้น
อาการตับม้ามโต	มี	มี	มี
อาการเกี่ยวกับกระดูก	มี	ไม่มี	มี
อาการทางระบบประสาท	ไม่มี	มี	มี
อาการระบบอื่น ๆ	พังผืดในตับ ความดันปอดสูง มะเร็งต่อมน้ำเหลือง	โรคหนังเกล็ดปลาแต่กำเนิด	หินปูนสะสมในหลอดเลือดหัวใจ
ชาติพันธุ์	Panethnic, Ashkenazi Jews	Panethnic	Panethnic, Norrbottnian
ตำแหน่งกลายพันธุ์	N370S	หลากหลาย	L444P

ระบบประสาท พบความชุกของโรคโกเช่ร์ชนิดที่ 1 ในทวีปยุโรปและอเมริกาเหนือประมาณร้อยละ 90 ถึง 95 เริ่มแสดงอาการได้ทุกช่วงวัย อาการแสดง เช่น ตับโต ม้ามโต เกิดจากมีการสะสมเซลล์โกเช่ร์ในตับ ม้ามของผู้ป่วย เส้นเลือดโป่งพอง (portal hypertension) มีอาการบวม รวมถึงมีเลือดออกง่าย โลหิตจาง อ่อนเพลีย หายใจหอบถี่ ซึ่งเกิดจากมีการสะสมเซลล์โกเช่ร์ในไขกระดูกและส่งผลต่อการสร้างเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดชนิดอื่น รวมถึงพบกระดูกแตก กระดูกพรุน ปวดกระดูก เนื่องจากขาดเลือดไหลเวียนไปเลี้ยงบริเวณกระดูก

ชนิดที่ 2 มีอาการทางระบบประสาทแบบเฉียบพลัน เริ่มแสดงอาการตั้งแต่แรกเกิดจนถึง 1-2 เดือนแรก เด็กจะมีปัญหาด้านการทรงตัวและกล้ามเนื้อ อาการแสดง เช่น กล้ามเนื้อหดเกร็ง กระตุก ตาเหล่ สำลัก และคองอ เป็นต้น นอกจากนี้อาจมีภาวะโลหิตจาง เกล็ดเลือดต่ำและม้ามโตร่วมด้วย แต่ไม่มีภาวะตับโตในกลุ่มนี้ ผู้ป่วยมักเสียชีวิตใน 3 ปีแรก

ชนิดที่ 3 มีอาการทางระบบประสาทแบบเรื้อรัง เริ่มแสดงอาการในช่วงอายุ 10 ปีแรก ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีอาการทางระบบโลหิตและกระดูกคล้ายกลุ่มที่ 1 ร่วมกับอาการทางระบบประสาท เช่น ชัก เดินเซ ตาเหล่ เป็นต้น อาจพบมีอาการสำลักง่ายและติดเชื้อทางเดินหายใจ มีอายุขัยได้ถึง 40 ปี

วิธีการรักษาในปัจจุบันมี 3 วิธี ได้แก่ [4, 6, 8, 9]

1. ให้ยาเอนไซม์ทดแทน (enzyme replacement therapy, ERT) เป็นการรักษาโดยการใช้เอนไซม์ทดแทน วิธีนี้มีประสิทธิภาพดีกับโรคโกเช่ร์กลุ่ม 1 โดยเอนไซม์จะช่วยสลาย glucocerebroside ที่สะสมอยู่ในร่างกาย ซึ่งต้องให้ยาตลอดชีวิต ปัจจุบันองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) รับรองยา 3 รายการ ที่สามารถใช้ในการรักษาแบบเอนไซม์ทดแทนได้แก่ imiglucerase, velaglucerase และ taliglucerase

2. การลดการสะสมของเสียภายในเซลล์ (substrate reduction therapy, SRT) ออกฤทธิ์โดยการขัดขวางกระบวนการสร้าง glucocerebroside ปัจจุบัน US FDA รับรองยา 2 รายการ ได้แก่ eliglustat, miglustat แต่ยาในกลุ่มนี้มีข้อจำกัด คือ ไม่สามารถใช้ในเด็ก หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ผู้ป่วยโรคตับไต และผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี

3. การปลูกถ่ายสเต็มเซลล์จากไขกระดูก (bone marrow transplantation) ทำเพื่อกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิด (pluripotent stem cell) ให้เจริญเป็นเซลล์ของระบบโลหิตและระบบประสาท

การรักษาผู้ป่วยโรคโกเช่ร์ชนิดที่ 1 มีการกำหนดเป้าหมายทั้งระยะสั้นและระยะยาวเพื่อประเมินประสิทธิภาพการรักษาแสดงดังตารางที่ 2 และตารางที่ 3 ตามลำดับ[10]

ต่างประเทศจะมีตัวยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนเพื่อรักษาโรคโกเช่ร์หลายชนิด แต่ประเทศไทยมีเพียง imiglucerase เท่านั้น ซึ่งพบว่าเมื่อรักษาตามขนาดยาที่แนะนำเป็นระยะเวลา 2-5 ปี ยาจะมีประสิทธิภาพในการช่วยลดขนาดตับ ม้าม ลงได้ร้อยละ 30-40 และร้อยละ 50-60 ตามลำดับ อีกทั้งยังเพิ่มจำนวน เกล็ดเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากม้ามโตได้ใน 2 ปี[11, 12]

ข้อมูลทั่วไปของยาฉีด imiglucerase

ชื่อสามัญ: imiglucerase

สูตรโมเลกุล[13]: $C_{2532}H_{3843}N_{671}O_{711}S_{16}$

รูปแบบยา: อนุพันธ์ของ human enzyme β-glucocerebrosidase ที่ผลิตโดยเทคโนโลยี recombinant DNA

ผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่จำหน่ายในประเทศไทย[14]: Cerezyme® ผลิตโดยบริษัท Genzyme Corporation ประเทศสหรัฐอเมริกา และนำเข้าโดย บริษัท ซาโนฟี่อเวนตีส (ประเทศไทย) จำกัด ในรูปแบบยาฉีดปราศจากเชื้อปราศจากสารก่อไข้ มีลักษณะเป็นผงแห้ง (lyophilized) สีขาวถึงขาวนวล ต้องละลายและเจือจางให้เป็นสารละลายก่อนหยดเข้าหลอดเลือดดำ ผลิตภัณฑ์ที่จัดจำหน่ายมี 2 ความแรง ได้แก่ ขนาด 200 และ 400 ยูนิตต่อ vial[15] ส่วนประกอบยาแสดงดังตารางที่ 4

เภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์ : Imiglucerase เป็น recombinant

ตารางที่ 2 แสดงเป้าหมายระยะสั้นของการรักษาโรคโกเช่ร์ชนิดที่ 1[10]

พารามิเตอร์	เป้าหมายระยะสั้น
ภาวะเลือดจาง	• งดการได้รับเลือด • เพิ่มระดับ Hb ; ผู้หญิงและเด็ก > 11.0 g/dL ผู้ชาย > 12.0 g/dL ภายใน 12-24 เดือนของการรักษา
ภาวะเลือดออกง่าย	• เพิ่มจำนวนเกล็ดเลือดในช่วงปีแรกของการรักษาเพื่อป้องกันภาวะลือดออกจากการผ่าตัด สูตินรีเวชกรรม และเลือดออกโดยไม่มีเหตุนำ • ในผู้ป่วยที่ตัดม้าม : ค่าเกล็ดเลือดอยู่ในระดับปกติภายใน 1 ปีของการรักษา • ในผู้ป่วยที่ยังคงมีม้าม : ค่าเกล็ดเลือด ≥ 100,000 /mm^3 ภายใน 3 ปีของการรักษา
การเคลื่อนไหว	• ลดอาการปวดกระดูก (ที่ไม่เป็นโรคกระดูกที่รักษาไม่หาย) ได้ภายใน 1-2 ปีของการรักษา • ลดการลุกลามที่ไขกระดูกในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคกระดูกที่รักษาไม่หาย วัดโดยใช้คะแนนทั่วไป เช่น Bone Marrow Burden (BMB) หรือ Dusseldorf-Gaucher Score (DGS) เป็นต้น • เพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกในผู้ใหญ่ที่พื้นฐานเดิมมีค่า T-score ต่ำกว่า -2.5 ได้ภายใน 2 ปีของการรักษา • ทำให้มวลกล้ามเนื้อลายในเด็กอยู่ในระดับปกติหรือระดับสูงสุดในอุดมคติ • ปรับการเจริญเติบโตให้เป็นปกติเพื่อให้ความสูงของผู้ป่วยอยู่ในช่วงความสูงเป้าหมายโดยขึ้นอยู่กับความสูงมาตรฐานของประชากร และความสูงของพ่อ แม่ ภายใน 2 ปีของการรักษา
ภาวะแทรกซ้อนที่อวัยวะภายใน	• หลีกเลี่ยงการตัดม้าม (แต่อาจจำเป็นในกรณีเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงถึงชีวิต) • บรรเทาอาการที่เกิดจากภาวะม้ามโต เช่น ท้องโต อิ่มเร็ว เกิดบริเวณม้ามที่ขาดเลือดเพิ่มขึ้น • งดการเกิดภาวะ hypersplenism • ลดปริมาตรม้ามให้น้อยกว่า 2-8 เท่าของระดับปกติภายใน 1-2 ปีของการรักษาโดยขึ้นกับพื้นฐานปริมาตรม้ามเดิม • ลดปริมาตรตับให้น้อยกว่า 1-1.5 เท่าของระดับปกติภายใน 1-2 ปีของการรักษาโดยขึ้นกับพื้นฐานปริมาตรตับเดิม
สุขภาวะที่ดี	• เพิ่มคะแนนที่วัดคุณภาพชีวิตจากพื้นฐานเดิมได้ภายใน 2-3 ปีของการรักษาหรือน้อยกว่านั้นขึ้นกับความรุนแรงของโรค • ลดความเหนื่อยล้า (ที่ไม่สัมพันธ์กับภาวะเลือดจาง) • เพิ่มหรือฟื้นฟูศักยภาพทางกายเพื่อให้ดำเนินชีวิตประจำวันได้ตามปกติและทำหน้าที่ได้เต็มที่

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May-Aug 2021:99-116

ตารางที่ 3 เป้าหมายระยะยาวของการรักษาโรคโกเช่ร์ชนิดที่ 1[10]

พารามิเตอร์	เป้าหมายระยะยาว
ภาวะเลือดจาง	• รักษาระดับ Hb ที่ดีขึ้นหลังจากได้รับการรักษาไป 12-24 เดือนแรก
ภาวะเลือดออกง่าย	• รักษาระดับค่าเกล็ดเลือด ≥ 100,000 /mm^3 • ลดแนวโน้มเลือดออก ทั้งจากสาเหตุเกล็ดเลือดต่ำ เกล็ดเลือดบกพร่องหรือมีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด
การเคลื่อนไหว	• ป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่กระดูก เช่น หัวกระดูกสะโพกขาดเลือด อาการทางกระดูกวิกฤติเฉียบพลัน กระดูกขาดเลือด กระดูกแตก เป็นต้น • ป้องกันภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุน เช่น รักษาระดับคะแนน Bone Mineral Density T-score > -1 เป็นต้น • ป้องกันการใช้ยาคลายกล้ามเนื้อต่อเนื่องเป็นเวลานานจากการปวดกระดูก • คงสภาพการเคลื่อนไหวที่เป็นปกติ หรือถ้าผิดปกติสามารถทำให้ดีขึ้นได้ • เพิ่มการบริหารร่างกาย
ภาวะแทรกซ้อนที่อวัยวะภายใน	• รักษาปริมาตรม้ามให้น้อยกว่า 2-8 เท่าของระดับปกติ หลังจากปีที่ 1-2 ของการรักษา • รักษาปริมาตรตับให้ใกล้เคียงค่าปกติ หลังจากปีที่ 1-2 ของการรักษา • ป้องกันการเกิดพังผืดที่ตับ ตับแข็ง และเส้นเลือดโป่งพอง
ภาวะแทรกซ้อนที่ปอด	• ป้องกันหรือรักษาโรคทางปอดให้ดีขึ้น เช่น ภาวะความดันหลอดเลือดในปอดสูง และอาการทางปอดที่เกิดจากโรคตับ (hepatopulmonary syndrome)
สุขภาวะที่ดี	• รักษาระดับคุณภาพชีวิตที่ดี ซึ่งสามารถวัดได้จากเครื่องมือที่ผ่านการทดสอบความแม่นยำ • รักษาการมีส่วนร่วมในโรงเรียนและทำงานได้เป็นปกติ • ลดภาระทางจิตสังคมจากการรักษาตลอดชีวิต • เริ่มต้นเป็นวัยรุ่นได้ตามปกติ • อายุคาดเฉลี่ย (life expectancy) เป็นปกติ
การตั้งครรภ์และคลอดบุตร	• ป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นในช่วงการตั้งครรภ์และคลอดบุตร

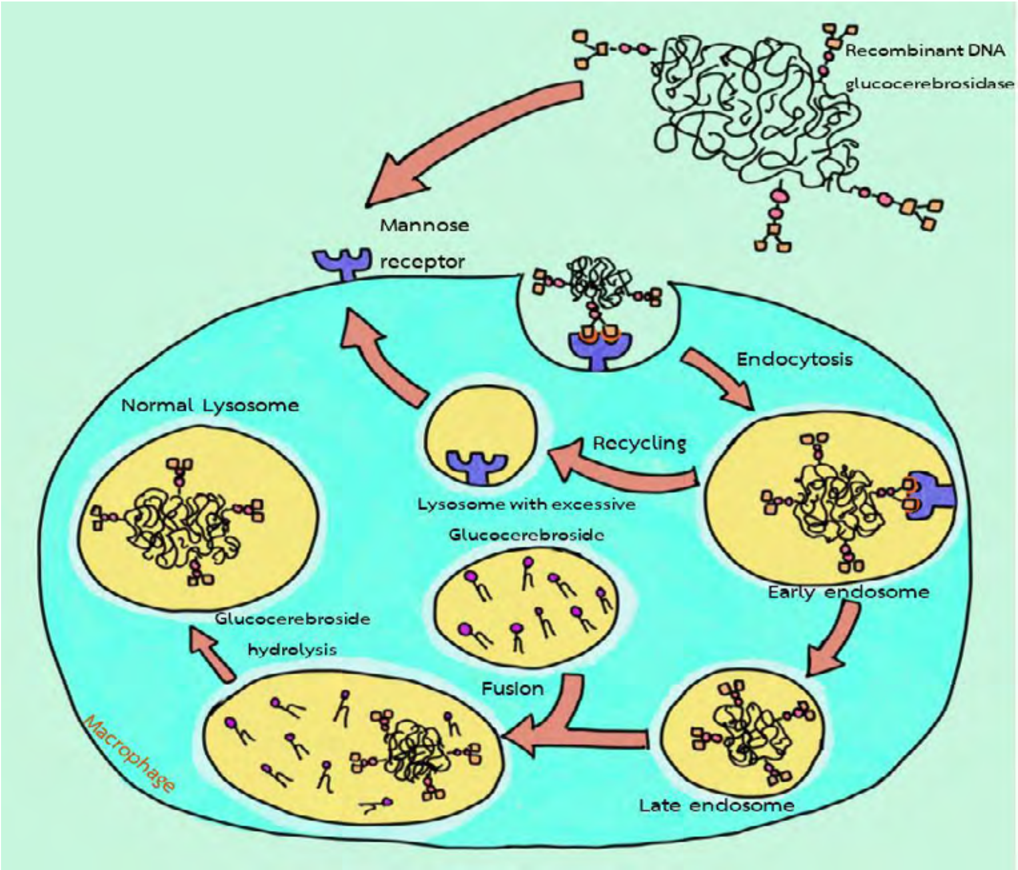
ตารางที่ 4 ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา ขนาด 200 และ 400 ยูนิตต่อ vial

ส่วนประกอบ	ขนาด 200 ยูนิตต่อ vial	ขนาด 400 ยูนิตต่อ vial
Imiglucerase (ปริมาณทั้งหมด)	212 ยูนิต	424 ยูนิต
Mannitol	170 มิลลิกรัม	340 มิลลิกรัม
Sodium citrates	70 มิลลิกรัม	140 มิลลิกรัม
(Trisodium citrate)	(52 มิลลิกรัม)	(104 มิลลิกรัม)
(Disodium hydrogen citrate)	(18 มิลลิกรัม)	(36 มิลลิกรัม)
Polysorbate 80, NF	0.53 มิลลิกรัม	1.06 มิลลิกรัม
ในกระบวนการผลิตอาจมีการเติม citric acid และ/หรือ sodium hydroxide เพื่อปรับ pH		

DNA glucocerebrosidase, monomeric glycoprotein ประกอบด้วยกรดอะมิโน 497 ตัว imiglucerase ถูกสร้างจากรังไข่ของหนูแฮมสเตอร์จีน มีความแตกต่างจาก เอนไซม์ในร่างกายมนุษย์ตรงบริเวณตำแหน่งที่ 495 ซึ่งมีการแทนที่กรดอะมิโน histidine ด้วย arginine[16] และมีการ ดัดแปลง oligosaccharide ในตำแหน่งที่จะเกิด glycosylation ให้สิ้นสุดสายด้วยน้ำตาล mannose เพื่อให้มีประสิทธิภาพดี ในการจับ mannose receptor บนพื้นผิวแมคโครฟาจ (macrophage) โดย imiglucerase ผ่านเข้าสู่แมคโครฟาจโดยการจับกับ mannose receptor บนเยื่อหุ้มเซลล์ จากนั้นถูกลำเลียงเข้าเซลล์ด้วยวิธี endocytosis และหลอมรวมกับไลโซโซมทำหน้าที่สลาย glucocerebroside (GlcCer) แทนเอนไซม์ glucocerebrosidase ที่บกพร่อง [17] (แสดงดังรูปที่ 1)

เภสัชจลนศาสตร์

ในการบริหารยาฉีด imiglucerase จำนวน 4 ขนาด (7.5, 15, 30, 60 ยูนิต/กิโลกรัม) ทางหลอดเลือดดำนาน 1 ชั่วโมง พบว่าระดับยาถึงสภาวะคงที่ (steady state) ในเวลา 30 นาที และยาจะออกฤทธิ์ที่อวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกาย สามารถประเมินประสิทธิภาพของยาได้จากระดับเอนไซม์ที่ออกฤทธิ์ในอวัยวะต่าง ๆ โดยพบในตับ (มากกว่าร้อยละ 94) สมอง (ประมาณร้อยละ 1.5-3) และม้าม (ร้อยละ 0.7-2) และประสิทธิภาพการทำงานของเอนไซม์จะลดลงอย่างรวดเร็วโดยมีค่า ครึ่งชีวิต (half-life) อยู่ในช่วง 3.6-10.4 นาที ค่าการกำจัดยาออกจากเลือด (plasma clearance) อยู่ในช่วง 9.8-20.3 มิลลิลิตร/นาที/กิโลกรัม (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 14.5 ± 4 มิลลิลิตร/นาที/กิโลกรัม) ปริมาตรการ



รูปที่ 1 กระบวนการออกฤทธิ์ของ imiglucerase

กระจายตัวของยา (volume of distribution, Vd) ตามน้ำหนักตัวอยู่ในช่วง 0.09-0.15 ลิตร/กิโลกรัม (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 0.12 ± 0.02 ลิตร/กิโลกรัม) โดยขนาดยาและระยะเวลาในการบริหารยาไม่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์เหล่านี้

สำหรับผู้ป่วยที่มีการสร้างภูมิคุ้มกัน IgG ต่อ imiglucerase จะส่งผลต่อระดับเอนไซม์ในเลือด โดยค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาและค่ากำจัดยา (clearance) ลดลง และค่าครึ่งชีวิตของยาเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการสร้างภูมิคุ้มกัน IgG[15]

ข้อบ่งใช้

ยาฉีด imiglucerase มีข้อบ่งใช้เป็นการรักษาแบบเอนไซม์ทดแทนในระยะยาวสำหรับผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโกเช่ร์ ชนิดที่ 1 โดยมีการวินิจฉัยเป็นไปตามอาการอย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้[15]

- ภาวะเลือดจาง (เม็ดเลือดแดงต่ำ)
- ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ
- อาการทางกระดูก
- ตับหรือม้ามโต

ขนาดยาและวิธีการบริหารยา

ขนาดยา

ขนาดยาฉีด imiglucerase ที่แนะนำ คือ เริ่มต้นจาก 2.5 ยูนิตต่อกิโลกรัม บริหารยา 3 ครั้งต่อสัปดาห์ สามารถเพิ่มขนาดยาได้จนถึง 60 ยูนิตต่อกิโลกรัม บริหารยาทุก 2 สัปดาห์ (เป็นขนาดยาที่มีใช้ในการศึกษามากที่สุด) บริหารยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลามากกว่า 1-2 ชั่วโมง ใช้ความรุนแรงของโรคในการกำหนดขนาดและความถี่ในการบริหารยา และสามารถปรับเพิ่มหรือลดขนาดยาได้ตามผลการประเมินการรักษา หากสามารถตอบสนองต่อยาได้ดีอาจพิจารณาลดขนาดยาลง 10-15 ยูนิตต่อกิโลกรัม โดยขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 60 ยูนิตต่อกิโลกรัม บริหารยาทุก 2 สัปดาห์[15]

วิธีการบริหารยา

ยาฉีด imiglucerase เป็นเอมไซม์ซึ่งเป็นโปรตีนอาจเกิดสูญเสียสภาพธรรมชาติของโปรตีนจากปัจจัยต่าง ๆ เช่น ความร้อน ตัวทำละลายอินทรีย์ (ethyl alcohol, rubbing alcohol) แรงกล กรด-ด่าง เป็นต้น จนทำให้โปรตีนจับตัวเป็นก้อน (aggregation)[18] ส่งผลให้อุดตันเส้นเลือดของผู้ป่วยได้ ดังนั้นขั้นตอนการละลายยา เจือจางยา และบริหารยา ควรปฏิบัติอย่างถูกต้องโดยใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ (aseptic technique) ส่องดูตะกอน เศษผง สี ด้วยตาเปล่าหลังละลายยา นอกจากนี้อาจบริหารสารละลายยาผ่านตัวกรองในสายชนิดที่จับกับโปรตีนได้น้อย ขนาด 0.2 ไมครอน (in-line low protein–binding 0.2 μm filter) ร่วมด้วย[15]

สารน้ำที่ใช้เจือจางยา คือ **0.9% sodium chloride เท่านั้น**

ขนาดยาฉีด imiglucerase ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายจะถูกนำมาคำนวณเพื่อทราบปริมาตรยา imiglucerase ที่ต้องใช้ เมื่อทราบปริมาตรยาที่ต้องใช้จากนั้นนำมาเจือจางด้วย 0.9% sodium chloride ให้ได้ปริมาตรสุดท้าย 100-200 มิลลิลิตร ซึ่งการปรับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับจำนวนเล็กน้อยเพื่อประโยชน์ในการรับยาได้เต็มขวดหลีกเลี่ยงการทิ้งยาบางส่วนไปพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษน้อย ดังนั้นการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นหรือลดลงเล็กน้อยสามารถทำได้โดยไม่มีผลเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญตราบเท่าที่ขนาดยารวมทั้งเดือนยังคงเท่าเดิม[15]

ข้อควรระวังในขั้นตอนละลายและเจือจางยา คือ ห้ามเขย่าหรือใช้แรงกระแทก ควรปิดจุกยางให้สนิทก่อนเช็ดด้วยแอลกอฮอล์ เพราะการเขย่า/แรงกระแทก รวมถึงแอลกอฮอล์ทำให้โปรตีนเสียสภาพได้

หน่วยเตรียมยาเด็ก งานเภสัชกรรมผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช มีแนวทางปฏิบัติสำหรับการผสมยาฉีด imiglucerase โดยประยุกต์จาก Cerezyme® (imiglucerase for injection) Preparation & Administration[19] ซึ่งทำการผสมยาภายใต้อากาศสะอาดของตู้ปลอดเชื้อ (laminar air flow hood) แสดงรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. นำขวดยาออกจากตู้เย็น และวางไว้ให้คลาย

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

ความเย็นจนได้อุณหภูมิใกล้เคียงกับอุณหภูมิห้อง

2. เช็ดจุกยางของขวดยาและสารน้ำด้วย iso–propyl alcohol เมื่อจุกยางแห้งแล้วให้เจาะเข็มคาไว้ที่ขวดยา

เทคนิค: เจาะเข็มคาไว้เพื่อแลกเปลี่ยนอากาศระ–หว่างภายในขวดกับอากาศข้างนอก ป้องกันแรงกระแทกที่เกิดจากสารน้ำไหลลงผงยาอย่างแรง

3. ใช้กระบอกยาดูดน้ำกลั่นปราศจากเชื้อสำหรับฉีด (sterile water for injection, SWI) จำนวน 10.2 มิลลิลิตร

4. หยด SWI ลงข้างผนังขวดยาด้านในอย่างช้า ๆ (รูปที่ 2)

5. ทำข้อ 3-4 ซ้ำจนครบทุกขวดตามจำนวนยาที่ต้องใช้

6. เอียงและหมุน/ม้วนแต่ละขวด ห้ามเขย่าหรือพลิกขวดยา (รูปที่ 3)

ข้อควรระวัง: ห้ามเขย่าหรือพลิกขวดยาไปมา เพื่อลดแรงกระแทก รวมถึงเพื่อลดการเกิดฟองอากาศที่ทำให้ปรับปริมาตรได้ยากและไม่แม่นยำ

7. เมื่อผงยาละลาย ทำการส่องดูอนุภาคและการเปลี่ยนสี (รูปที่ 4) สารละลายที่ได้ควรมีลักษณะใสและไม่มีอนุภาคแข็งลอยน้ำ และไม่ควรใช้หากสารละลายมีการเปลี่ยนสีหรือมีอนุภาคแข็ง แต่อาจมีเส้นใยลักษณะโปร่งแสงสีขาวลอยน้ำซึ่งเป็นสายของเอนไซม์ลอยน้ำอยู่ได้ ปริมาตรสุดท้ายของยาทั้งหมดเท่ากับ 10.6 มิลลิลิตร ความเข้มข้นหลังละลายยาเท่ากับ 40 ยูนิตต่อมิลลิลิตร

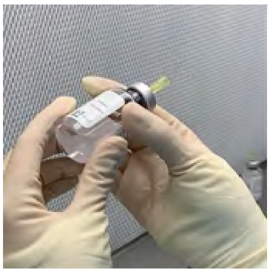
8. นำ syringe ดูดอากาศปริมาตรประมาณครึ่งหนึ่งของปริมาตรที่ต้องการดูด จากนั้นค่อย ๆ อัดอากาศลงในพื้นที่เปล่าของขวดยา แล้วคลายแรงกดที่ปลาย plunger และดูดยาออกมาให้ได้ปริมาตร 10 มิลลิลิตร ซึ่งจะมีเอนไซม์ 400 ยูนิต ทำเช่นนี้จนครบทุกขวด

ข้อควรระวัง: ห้ามใช้เข็มฉีดยาแบบกรอง (filter needle) เพราะสามารถทำให้ยาเกิดการเกาะกลุ่ม ส่งผลให้โปรตีนเสื่อมสภาพได้

9. นำสารน้ำ 0.9% sodium chloride injection ขนาด 100 mL มาดูดปริมาตรออกเท่ากับปริมาตรของ Cerezyme® ที่ต้องเติมเข้าไป

10. เติมยาที่ละลายแล้วลงในสารน้ำข้อ 9 อย่างช้า ๆ (รูปที่ 5) โดยเอียงขวดและให้ปลายเข็มอยู่ในสารน้ำและค่อย ๆ กดยาลงในสารน้ำ จากนั้นหมุนขวดอย่างช้า ๆ

รูปที่ 2 แสดงการหยด SWI ลงข้างผนังขวดยา



รูปที่ 3 แสดงการเอียงและหมุนขวด แทนการเขย่า

รูปที่ 4 แสดงการส่องดูอนุภาคและการเปลี่ยนสีหลังละลายผงยา

รูปที่ 5 แสดงการเติมยาลงในสารน้ำ

และเบามือ

11. ส่องดูอนุภาคของแข็งหลังผสมเสร็จ และไม่ควรใช้หากมีอนุภาคของแข็งทึบแสง

12. รอให้รอยเข็มเจาะที่จุกยางเชื่อมปิดสนิท จากนั้นเช็ดด้วย isopropyl alcohol

ข้อควรระวัง: ห้ามเช็ดจุกยางด้วยแอลกอฮอล์ทันทีหลังผสม เพราะอาจทำให้แอลกอฮอล์ซึมเข้าไปในสารละลาย เป็นสาเหตุให้โปรตีนเสื่อมสภาพได้

หมายเหตุ:

- เส้นใยลักษณะโปร่งแสงสีขาวอาจมองเห็นได้ในขั้นตอนละลายหรือเจือจางยา โดยมีจำนวนมากขึ้นตามระยะเวลาหลังผสมที่นานขึ้น ดังนั้นจึงแนะนำให้บริหารยาทันทีหลังผสมเสร็จ

- การขนส่งยาควรจัดส่งโดยมือ (hand-deliver) ให้ถึงผู้ใช้โดยตรง ห้ามใช้ท่อลม (pneumatic tube) หรือรถเข็นยาเพราะขนส่งเหล่านี้ทำให้โปรตีนเสื่อมสภาพได้

ยาเกินขนาด

จากที่มีการใช้ขนาดยาสูงถึง 240 ยูนิตต่อกิโลกรัม บริหารยาทุก 2 สัปดาห์ ยังไม่พบรายงานการเกิดพิษ[15]

ข้อห้ามใช้

ยังไม่พบข้อห้ามใช้ในการใช้ยาฉีด imiglucerase อย่างไรก็ตามควรประเมินอย่างระมัดระวังเมื่อมีอาการแพ้ที่มีการแสดงทางคลินิกที่ชัดเจน[15]

คำเตือน

ผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีด imiglucerase เมื่อทำการทดสอบภูมิคุ้มกัน พบว่า มีการสร้างภูมิคุ้มกัน IgG ต่อยาฉีด imiglucerase ในช่วงปีแรกของการรักษาประมาณร้อยละ 15 และส่วนมากเกิดขึ้นภายใน 6 เดือนแรกและเกิดขึ้นได้น้อยลงภายหลังได้รับการรักษาไป 12 เดือน ซึ่งผู้ป่วยที่ตรวจพบ IgG จะมีอาการแสดงของการแพ้ประมาณร้อยละ 46 ดังนั้นผู้ป่วยที่มีการสร้างภูมิคุ้มกัน IgG ต่อยาฉีด imiglucerase มีความเสี่ยงสูงในการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ ในทางกลับกันไม่ใช่ผู้ป่วยทุกรายที่มีอาการแสดงของการแพ้จะตรวจพบ IgG ดังนั้นจึงแนะนำให้ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจติดตามการสร้าง IgG เป็นระยะในช่วงปีแรกของการรักษา[15] ซึ่งสอดคล้องกับผลศึกษาของ Grabowski GA และคณะ ในปี 1995[20] ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีด imiglucerase จะพบการสร้างภูมิคุ้มกันในช่วง 3-6 เดือนแรกของการรักษา ดังนั้นการรักษาด้วยยาฉีด imiglucerase จึงควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่ใช้แล้วมีอาการแพ้

พบรายงานการเกิดปฏิกิริยา anaphylactoid น้อยกว่าร้อยละ 1 ของผู้ป่วย โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถรับการรักษาต่อเนื่องได้หลังจากลดอัตราเร็วในการบริหารยาและให้ยาป้องกันการเกิดด้วยยากลุ่ม antihistamine และ/หรือกลุ่ม corticosteroid[15]

การศึกษาทางคลินิกของยาฉีด imiglucerase

การศึกษาทางคลินิกที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของเอนไซม์ที่ได้จากธรรมชาติและพันธุวิศวกรรมของ Grabowski GA และคณะ[20] เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้เอนไซม์ alglucerase ซึ่งเป็น mannose-terminated glucocerebrosidase ที่ได้จากธรรมชาติ กับ imiglucerase ที่ผลิตด้วยวิธีพันธุวิศวกรรมในผู้ป่วยโรคโกเช่ร์ชนิดที่ 1 และไม่มีอาการทางระบบประสาท (non-neuronopathic) จำนวน 30 ราย การศึกษานี้เป็นแบบสุ่ม (randomized) ปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง (double blind) และ parallel trial ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ alglucerase (Ceredase®) และ imiglucerase (Cerezyme®) จะได้รับเอนไซม์ alglucerase หรือ imiglucerase ขนาด 60 ยูนิตต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 9 เดือน

ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเพิ่มระดับฮีโมโกลบิน จำนวนเกล็ดเลือด ระดับ acid phosphate การทำงานของ เอนไซม์ ACE และปริมาตรตับ ม้ามที่ลดลง ของ 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่พบอุบัติการณ์การสร้างภูมิคุ้มกัน IgG ต่อ alglucerase (6 ราย, ร้อยละ 40) มากกว่า imiglucerase (3 ราย, ร้อยละ 20) ในช่วงทำการศึกษา 9 เดือน โดยผู้ป่วยที่ได้รับ imiglucerase จะพบการสร้างภูมิคุ้มกันในช่วง 3-6 เดือนแรกของการรักษา และผู้ป่วย

ในกลุ่มที่ได้รับ alglucerase จำนวน 3 ราย พบการสร้างภูมิคุ้มกันใน 6 เดือนแรกของการรักษาและอีก 3 ราย พบภายใน 9 เดือน ซึ่งการตรวจพบการสร้างภูมิคุ้มกัน ไม่ส่งผลให้การตอบสนองต่อการรักษาลดลง และมีรายงานผู้ป่วยที่ตรวจพบการสร้างภูมิคุ้มกันจำนวน 3 ราย มีอาการมึนงง คัน มีผื่นหลังจากบริหารยา แต่ไม่มีรายใดอาการรุนแรงจนต้องหยุดการรักษา

นอกจากนี้พบรายงานประสิทธิภาพของการได้รับการรักษาด้วยวิธีเอนไซม์ทดแทนนาน 2-5 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยโรคโกเช่ร์ชนิดที่ 1 จำนวน 1,028 ราย ซึ่งทำการศึกษาโดย Weinreb NJ และคณะ[21] โดยการเก็บข้อมูลที่ได้จากการรายงานของแพทย์เข้าสู่ระบบ โดยพิจารณาจากค่าความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน ความเข้มข้นของเกล็ดเลือด ปริมาตรของตับและม้าม รวมถึงการเกิดการปวดกระดูกและกระดูกหักจากการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจาง ระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นใกล้เคียงกับค่าปกติภายหลังได้รับการรักษาด้วยเอนไซม์ภายใน 6-12 เดือน และยังสามารถตอบสนองต่อการรักษาตลอดระยะเวลา 5 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำจะมีการตอบสนองต่อการรักษาได้รวดเร็วในช่วง 2 ปีแรก แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำและได้รับการผ่าตัดม้ามร่วมด้วยระดับเกล็ดเลือดจะใกล้เคียงค่าปกติหลังได้รับการรักษาภายใน 6-12 เดือน สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับและม้ามโต พบว่าขนาดของตับและม้ามลดลงหลังจากได้รับการรักษาด้วยเอนไซม์ และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีรายงานการเกิดปวดกระดูกหรือกระดูกหัก พบว่าร้อยละ 52 ไม่มีอาการปวดกระดูกหลังจากได้รับการรักษานาน 2 ปีและร้อยละ 94 ไม่มีกระดูกหักเพิ่ม

มีการศึกษาประสิทธิภาพของการได้รับการรักษาด้วยเอนไซม์ imiglucerase ในระยะยาว ในกลุ่มผู้ป่วยโรคโกเช่ร์ชนิดที่ 1 จำนวน 457 ราย โดยติดตามหลังจากได้รับการรักษานาน 20 ปี[22] พบว่าเอนไซม์ imiglucerase สามารถใช้รักษาโรคโกเช่ร์ชนิดที่ 1 แบบระยะยาวได้อย่างมีประสิทธิภาพตั้งแต่ปีแรกของการรักษาและสามารถคงประสิทธิผลนี้ต่อไปได้เป็นระยะเวลากว่า 20 ปี ยกเว้นการปวดกระดูก โดยพบว่าผู้ป่วยที่ยังคงมีม้าม ขนาดของตับและม้ามลดลงโดยขนาดของม้ามลดลงจากเดิม 18.2 เท่าของขนาดปกติก่อนได้รับการรักษาเป็น 5.1 และ 4.2 เท่าของขนาดปกติ ในปีที่ 10 และ 20 ตามลำดับ ขนาดของตับลดลงจากเดิม 1.8 เท่าของขนาดปกติเป็น 1 เท่าของขนาดปกติ ในปีที่ 10 และ 20 รวมถึงระดับเกล็ดเลือดและความเข้มข้นของฮีโมโกลบินที่เพิ่มขึ้นใกล้เคียงค่าปกติ โดยระดับเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นจากค่า 91.6×10^9/L ก่อนเริ่มการรักษาเป็น 168×10^9/L และ 169.1 $\times10^9$/L ในปีที่ 10 และ 20 ตามลำดับ และความเข้มข้นของฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นจาก 11.4 g/dL เป็น 13.7 และ 13.8 g/dL ในปีที่ 10 และ 20 ตามลำดับ และอาการปวดกระดูกรวมถึงการเกิดกระดูกหักที่ลดลง และในผู้ป่วยที่ตัดม้ามออกแล้ว ขนาดของตับลดลงจากเดิม 2.3 เท่าของขนาดปกติก่อนได้รับการรักษาเป็น 1.1 และ 1 เท่าของขนาดปกติ ในปีที่ 10 และ 20 ตามลำดับ ความเข้มข้นของฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นจากเดิม 11.7 g/dL ก่อนเริ่มการรักษาเป็น 13.3 และ 13.4 g/dL ในปีที่ 10 และ 20 ตามลำดับ ระดับเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นจาก 229.1×10^9/L เป็น 288.1×10^9/L และ 257×10^9/L ในปีที่ 10 และ 20 ตามลำดับ และอาการปวดกระดูกรวมถึงการเกิดกระดูกหักที่ลดลง อีกทั้งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเอนไซม์ imiglucerase ตั้งแต่เด็กมีการเจริญเติบโตปกติ คือ มีค่าน้ำหนักและส่วนสูงที่อยู่ในเกณฑ์ปกติเมื่อเข้าสู่ช่วงวัยรุ่น

ข้อควรระวังการใช้

ข้อมูลทั่วไป

ภาวะความดันในปอดสูง (pulmonary hypertension) และปอดอักเสบ (pneumonia) พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ของผู้ป่วยโรคโกเช่ร์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาฉีด imiglucerase และจากการเฝ้าสังเกตพบว่าภาวะความดันในปอดสูงและปอดอักเสบเป็นภาวะแทรกซ้อนของโรคโกเช่ร์ที่สามารถเกิดได้ทั้งในผู้ที่ได้รับและไม่ได้รับ imiglucerase ความสัมพันธ์ในการเกิดนี้จึงยังไม่สามารถอธิบายได้ ดังนั้นหากผู้ป่วยมีอาการแสดงของระบบทาง

เดินหายใจ โดยไม่มีไข้ควรแจ้งแพทย์เพื่อประเมินภาวะความดันในปอดสูงด้วย

ในผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับการรักษาด้วยเอนไซม์ alglucerase (Ceredase®) และร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันหรือเกิด อาการแพ้ต่อเอนไซม์ alglucerase ควรใช้เอน–ไซม์ imiglucerase ด้วยความระมัดระวัง[15]

การก่อมะเร็ง การกลายพันธุ์และการเจริญพันธุ์ผิดปกติ

ไม่มีการทำการศึกษาถึงผลของการใช้ยาฉีด imiglucerase ต่อการก่อมะเร็ง การกลายพันธุ์ และการเจริญพันธุ์ผิดปกติทั้งในสัตว์และมนุษย์[15]

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

ไม่มีการศึกษาในสัตว์สืบพันธุ์ จึงยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่ายาฉีด imiglucerase ทำให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ของหญิงตั้งครรภ์หรือมีผลต่อความสามารถในการเจริญพันธุ์หรือไม่ มีเพียงการรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลความปลอดภัยทั่วโลกของบริษัท Sanofi Genzyme ร่วมมือกับ International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry (ICGG) และ Pregnancy Sub-Registry ในหญิงที่เป็นโรคโกเช่ร์และได้รับ imiglucerase ในช่วงก่อนหรือระหว่างตั้งครรภ์ พบว่าความถี่ในการแท้งโดยธรรมชาติเท่ากับร้อยละ 11.4 ถึง 22 และรายงานอัตราการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดซึ่งรวบรวมจากฐานข้อมูลความปลอดภัยทั่วโลกเท่ากับร้อยละ 3 ถึง 6[23] ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ imiglucerase ในช่วงตั้งครรภ์ เว้นแต่มีข้อบ่งใช้และแพทย์พิจารณาแล้วพบว่ามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น โดย imiglucerase ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม pregnancy category C [15, 24]

การใช้ยาในมารดาให้นมบุตร

ปัจจุบันไม่มีการจัดว่า imiglucerase อยู่ใน lactation risk category กลุ่มใด โดยเอนไซม์ glucocerebrosidase นั้นพบได้เป็นปกติในน้ำนมแม่ ดังนั้นเมื่อได้รับเอนไซม์ imiglucerase ในขนาดการรักษาจึงสามารถพบในน้ำนมได้แต่พบได้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับน้ำนมแม่ปกติ ซึ่งคาดว่า imiglucerase ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายทารกได้น้อยเนื่องจากถูกทำลายโดยกรดในทางเดินอาหาร อีกทั้งพบว่ามารดาให้นมบุตรที่ป่วยเป็นโรคโกเช่ร์และได้รับการรักษาด้วย imiglucerase เกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่ามารดาให้นมบุตรที่ไม่ได้รับการรักษา[25] ดังนั้นสามารถใช้ imiglucerase ในมารดาให้นมบุตรได้ แต่ควรใช้เอนไซม์ imiglucerase อย่างระมัดระวังโดยพิจารณาสุขภาพของมารดาและความเสี่ยงต่อการดำเนินไปของโรคโกเช่ร์จากการให้นมบุตรร่วมด้วย และทั้งนี้พิจารณาจำกัดระยะเวลาให้นมบุตรไม่เกิน 6 เดือน เพื่อหลีกเลี่ยงการสูญเสียมวลกระดูกมากเกินไประหว่างให้นมบุตร[15, 25]

การใช้ยาในเด็ก

สามารถใช้ยานี้ในเด็กตั้งแต่อายุ 2 ถึง 16 ปี ซึ่งพบว่ายามีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเนื่องจากมีข้อมูลผลการศึกษาที่ได้รับการรับรองทางการแพทย์และมีประสบการณ์การใช้ยาระยะยาวภายหลังยาออกวางจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว (long term postmarketing)[15]

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิ–ผลของการใช้ยาฉีด imiglucerase ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง [15]

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิ–ผลของการใช้ยาฉีด imiglucerase ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง [15]

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นได้หลายแบบ แบ่งเป็น

• อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการบริหารยา การเพิ่มความถี่ หรือวิถีการบริหารยา

เกิดขึ้นได้ประมาณร้อยละ 13.8 ตัวอย่างอาการเช่น ไม่สบายตัว คัน บวม แผลไหม้ ฝีบริเวณที่เจาะหลอดเลือดดำ เป็นต้น โดยอาการไม่พึงประสงค์แต่ละอาการเกิดขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 1 ของผู้ป่วยทั้งหมด

• การแพ้ยา

เกิดขึ้นได้ประมาณร้อยละ 6.6 โดยเริ่มเกิดอาการแพ้ในระหว่างบริหารยาหรือหลังบริหารยาไม่นาน ตัวอย่างอาการเช่น คัน วูบวาบ ผื่นลมพิษ (urticaria) บวมชั้นใต้ผิวหนัง (angioedema) แน่นหน้าอก หายใจไม่ออก ตัวเขียว ความดันต่ำ เป็นต้น อาการไม่พึงประสงค์แต่ละอาการเกิดขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 1.5 ของผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งสามารถป้องกันล่วงหน้าก่อนบริหารยาด้วยยากลุ่ม antihistamine และ/หรือกลุ่ม corticosteroid และลดอัตราเร็วในการบริหารยา[15]

• อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ

เกิดขึ้นได้ประมาณร้อยละ 6.5 ตัวอย่างเช่น คลื่นไส้ ปวดท้อง อาเจียน ท้องเสีย ผื่น อ่อนเพลีย ปวดหัว มีไข้ วิงเวียน หนาวสั่น ปวดหลัง หัวใจเต้นเร็ว เป็นต้น ซึ่งแต่ละอาการเกิดขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 1.5 ของผู้ป่วยทั้งหมด[26]

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในแต่ละช่วงอายุจะแตกต่างกัน โดยวัยเด็ก (อายุ 2-12 ปี) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ หอบเหนื่อย มีไข้ คลื่นไส้ วูบวาบ อาเจียน ขณะที่วัยรุ่น (อายุมากกว่า 12-16 ปี) และวัยผู้ใหญ่ (อายุมากกว่า 16 ปี) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ ปวดหัว คัน และผื่น[15, 26, 27]

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ยังไม่มีข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาฉีด imiglucerase กับยาอื่นๆ[15]

การเก็บรักษา

เก็บยาที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส เนื่องจากตัวยาเป็นเอนไซม์ชนิดผงแห้งไม่มีสารกันเสีย ดังนั้นหลังละลายผงยาจึงควรเจือจางยาต่อทันทีและไม่ควรเก็บไว้ใช้ต่อในคราวหลัง

ความคงตัวหลังละลายผงยา: มีความคงตัว 12 ชั่วโมง เมื่อเก็บที่อุณหภูมิห้อง (25 องศาเซลเซียส) และที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส

ความคงตัวหลังเจือจางยา: มีความคงตัว 24 ชั่วโมง เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส[15]

ประเด็นสำคัญในการดำเนินงานของเภสัชกรเพื่อให้เกิดความเหมาะสมและปลอดภัยแก่ผู้ป่วยในการใช้ยา imiglucerase

เภสัชกรมีบทบาทตั้งแต่เริ่มการสั่งใช้ยาจนกระทั่งการส่งมอบยาให้ผู้ป่วย เนื่องด้วยยาฉีด imiglucerase จัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2563 ประเภทบัญชี จ(2) การสั่งใช้ยาให้ถูกต้องตามเกณฑ์และเงื่อนไขจะส่งผลให้ใช้ยาได้อย่างสมเหตุสมผลและคุ้มค่า การตรวจสอบขนาดยา ความถี่และวิถีในการบริหารยา รวมถึงการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาถือเป็นสิ่งสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาขนาดที่ถูกต้อง มีประสิทธิภาพและปลอดภัย นอกจากนี้เภสัชกรต้องมีทักษะ และความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับยา ทั้งเรื่องการเก็บรักษา ข้อควรระวังเพื่อคงสภาพของยา เป็นต้น และเภสัชกรที่มีบทบาทในกระบวนการเตรียมยาโดยตรงควรมีการถ่ายทอดความรู้และประเมินผลแก่ผู้ปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องอย่างสม่ำเสมอเพื่อเป็นการประกันคุณภาพงานที่ได้รับมอบหมาย

บทบาทของยาฉีด imiglucerase ในเวชปฏิบัติ

imiglucerase ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในการใช้รักษาโรคโกเช่ร์ชนิดที่ 1 ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2537 และประเทศไทยบัญญัติอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2563 ประเภทบัญชี จ(2) โดยรายละเอียดเป็นดังนี้

บัญชี จ(2) หมายความถึง รายการยาสำหรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นเฉพาะ ให้เข้าถึงยาได้อย่างสมเหตุสมผลคุ้มค่าและยั่งยืน ซึ่งมีการจัดกลไกกลางเป็นพิเศษในการกำกับการใช้ยาภายใต้ความรับผิดชอบร่วมกันของระบบประกันสุขภาพ ซึ่ง “รายการยาสำหรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นเฉพาะ” หมายความว่า ยาที่จำเป็นต้องใช้สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย โดยยามีความเหมาะสมที่จะใช้เพียงบางข้อบ่งใช้ หรือมีแนวโน้มจะมีการสั่งใช้ยาไม่ถูกต้อง หรือเป็นยาที่ต้องอาศัยความรู้ ความชำนาญเฉพาะโรค หรือใช้เทคโนโลยีขั้นสูง และเป็นยาที่มีราคาแพงมาก หรือส่งผลอย่างมากต่อความสามารถในการจ่ายทั้งของสังคมและผู้ป่วยจึงต้องมีระบบกำกับและอนุมัติการสั่งใช้ยาที่

เหมาะสม เพื่อให้เป็นไปตามข้อบ่งใช้และเงื่อนไขการสั่งใช้ยาจึงจะก่อประโยชน์สูงสุด

สำหรับแนวทางกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ต้องปฏิบัติตามแนวทางที่กำหนดทุกข้อ เพื่อให้ตรวจสอบโดยกลไกกลางในอนาคตได้ ประกอบด้วยหัวข้อดังต่อไปนี้ คือ

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา แบ่งเป็น ระบบที่ต้องขออนุมัติก่อนการรักษา (pre-authorization) และ ระบบที่ต้องขออนุมัติภายหลังการรักษา (post-authorization)

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล ต้องมีความเหมาะสมในประเด็นที่สำคัญ เช่น ความพร้อมของเครื่องมืออุปกรณ์ที่ต้องใช้ในการรักษา/วินิจฉัยโรค ความพร้อมของบุคลากรที่ต้องใช้ในการรักษา/วินิจฉัยโรค เป็นต้น

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา แพทย์ผู้สั่งใช้ยาต้องมีคุณสมบัติในการใช้ยาให้เป็นไปอย่างสมเหตุผลตามแนวทางกำกับการใช้ยาที่กำหนด โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ผู้ทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์ หรือหน่วยงานกลางที่ได้รับมอบหมาย

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา/เกณฑ์การวินิจฉัยโรค ได้แก่ ข้อกำหนดในการวินิจฉัยโรค หรือการใช้ยาให้เป็นไปตามมาตรฐานการรักษาและหลักฐานทางวิชาการ เนื่องจากยาบัญชี จ(2) เป็นยาที่มีความเหมาะสมที่จะใช้เพียงบางข้อบ่งใช้ หรือมีแนวโน้มจะมีการสั่งใช้ยาไม่ถูกต้อง หรือเป็นยาที่ต้องอาศัยความรู้ ความชำนาญเฉพาะโรค หรือใช้เทคโนโลยีขั้นสูง เพื่อให้เป็นไปตามข้อบ่งใช้

5. ขนาดยาที่แนะนำ/วิธีการให้ยา โดยมีข้อกำหนดตามมาตรฐานการรักษาและหลักฐานทางวิชาการ

6. ระยะเวลาในการรักษา โดยมีข้อกำหนดตามมาตรฐานการรักษาและหลักฐานทางวิชาการ

7. การติดตาม/การประเมินผลการรักษา โดยมีข้อกำหนดตามมาตรฐานการรักษาและหลักฐานทางวิชาการเพื่อให้ทราบถึงผลการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ และการพิจารณาตรวจวินิจฉัยที่จำเป็นเพื่อปรับปรุงแนวทางการรักษาผู้ป่วยตามความเหมาะสม

8. ข้อแนะนำเพิ่มเติม ที่มีข้อมูลทางวิชาการสนับสนุนเพื่อให้เกิดประโยชน์ในการรักษา

แนวทางการกำกับการใช้ยาฉีด imiglucerase

แนวทางการกำกับการใช้ยาฉีด imiglucerase ในข้อบ่งใช้รักษาโรคโกเช่ร์ ชนิดที่ 1 รายละเอียดเป็นดังนี้[3, 15]

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

1.1 กำหนดให้ขออนุมัติการใช้ยา imiglucerase ชนิดฉีดจากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์ ได้แก่ สถานพยาบาล แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโลหิตวิทยาและด้านเวชพันธุศาสตร์ และลงทะเบียนผู้ป่วยโดยมีแพทย์สองสาขาวิชาดังกล่าวต่อผู้ป่วย 1 ราย

1.2 แพทย์ผู้ทำการรักษาต่อเนื่องกรอกแบบฟอร์มที่คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนดทุก 3 เดือน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

2.1 มีความพร้อมในการวินิจฉัยโรคสามารถตรวจและ/หรือ แปลผลการทำงานของเอนไซม์ glucocerebrosidase ได้ *หรือ* สามารถตรวจและ/หรือ แปลผลการกลายพันธุ์ของยีน GBA1

2.2 มีความพร้อมในการรักษาโดยการบริหารยา imiglucerase และ บริหารจัดการในการรักษาต่อด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นอายุรแพทย์หรือกุมารแพทย์ที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภา และมีความเชี่ยวชาญในอนุสาขาโลหิตวิทยา *หรือ* เวชพันธุศาสตร์ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา imiglucerase ในโรคโกเช่ร์ ชนิดที่ 1 โดยมีเกณฑ์ดังนี้

4.1 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโกเช่ร์ ชนิดที่ 1 โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัย<u>ครบทุกข้อ</u>ดังนี้

4.1.1 ได้รับการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งต่อไปนี้

- Enzyme analysis แล้วพบว่าเอนไซม์ glucocerebrosidase มีการทำงานลดลงในระดับที่เข้าข่ายการเป็นโรค ***หรือ***

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

• ตรวจพบการกลายพันธุ์ก่อโรคของยีน GBA1

4.1.2 ผู้ป่วยเป็นไปตามเกณฑ์อย่างน้อย 2 ข้อดังต่อไปนี้

• มีภาวะเลือดจางโดย Hb น้อยกว่า 85% ของ lower limit ของค่าปกติ

• เกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000/mm^3 อย่างน้อย 2 ครั้งต่อเนื่องกัน เป็นเวลาห่างกัน 1 เดือน โดยไม่มีสาเหตุอื่นที่สามารถแก้ไขได้ ***หรือ*** มี spontaneous bleeding จากเกล็ดเลือดต่ำ

• แสดงอาการรุนแรงที่เกิดจาก splenic infarction

• ตรวจม้ามพบ huge splenomegaly (หมายถึง ขอบล่างของม้ามลงมาถึงขอบบนของ iliac crest หรือขอบด้านในข้าม midline)

• มีอาการทางกระดูก ได้แก่ อาการวิกฤติเฉียบพลันของกระดูก (acute bone crisis) ได้แก่ ปวดกระดูกรุนแรงร่วมกับมีไข้และเม็ดเลือดขาวเพิ่มสูงขึ้นโดยไม่พบเชื้อจาก blood culture ***หรือ*** avascular necrosis ***หรือ*** กระดูกหักเอง

• มีอาการทางปอดที่รุนแรง เช่น ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดผิดปกติ (เช่น SpO_2 ต่ำกว่า 95% ที่ room air) ความดันเลือดในปอดสูง (ตรวจโดยการสวนหัวใจ หรือ echocardiogram) ***หรือ*** มีภาวะแทรกซ้อน hepatopulmonary syndrome

• การเจริญเติบโตของร่างกายช้ามาก (failure to thrive) คือ มีน้ำหนักหรือส่วนสูงต่ำกว่า 3rd percentile เมื่อเทียบกับอายุทั้งนี้โดยไม่เกิดจากสาเหตุอื่น

4.1.3 ตรวจไม่พบอาการรุนแรงทางระบบประสาทซึ่งเป็นลักษณะของโรคโกเช่ร์ ชนิดที่ 2 และ 3 ดังนี้

• พัฒนาการช้าในเด็ก

• พัฒนาการหรือสติปัญญาถดถอยในเด็กและสมองเสื่อมในผู้ใหญ่ (dementia)

• การกลอกตาผิดปกติ (oculomotor apraxia)

• กลืนลำบาก

• อ้าปากไม่ขึ้น (trismus)

• แขนขาเกร็ง

• มีการเคลื่อนไหวผิดปกติ เช่น เกร็งหลังแอ่น (opisthotonos) เดินเซ ชัก

4.1.4 ผู้ป่วยและผู้ปกครองลงนามรับทราบว่าต้องมารักษาอย่างต่อเนื่องด้วยยาและการปลูกถ่ายไขกระดูก หากไม่มาติดตามตามนัดหรือปฏิเสธการปลูกถ่ายไขกระดูกเมื่อสามารถทำได้ อาจมีผลต่อการได้รับยาต่อ

4.2 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)

4.3 หน่วยงานสิทธิประโยชน์จัดตั้งคณะทำงานฯ (clinical review committee) เพื่อทำการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยโรคโกเช่ร์ ทุก 6 เดือน

5. ขนาดยาที่แนะนำ

ขนาดยาฉีด imiglucerase ที่แนะนำ ในที่นี้ระบุเฉพาะ Cerezyme® ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย คือ ขนาดยาเริ่มต้น 30-60 ยูนิตต่อกิโลกรัม โดยให้หยดทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ ภายใน 1-2 ชั่วโมง ทุก 2 สัปดาห์ กรณีผลการตอบสนองเป็นไปอย่างเหมาะสม ให้พิจารณาลดขนาดยาลง 10-15 ยูนิตต่อกิโลกรัม โดยขนาดยาสูงสุดของผู้ป่วยไม่เกิน 60 ยูนิตต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์

6. ระยะเวลาในการรักษาและเกณฑ์การหยุดยา

6.1 ให้ทำการประเมินผลการรักษาทุก 6 เดือน เพื่อพิจารณาปรับขนาดยาตามเกณฑ์ในข้อที่ 5

6.2 ให้พิจารณาหยุดยาเมื่อผู้ป่วยมีเกณฑ์เข้ากันได้กับเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

6.2.1 ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแม้จะให้ยาในขนาดสูงสุดเป็นเวลา 6 เดือนแล้ว โดยประเมินจากเกณฑ์บ่งชี้การรักษาที่เริ่มให้ยา ตามตารางที่ 5

6.2.2 มีการกำเริบของระบบอื่น

6.2.3 เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา imiglucerase แบบรุนแรง

6.2.4 ผู้ป่วยไม่มารับการฉีดยาเกิน 3 ครั้ง ในระยะเวลา 3 เดือน อย่างไม่สมเหตุผล

6.2.5 ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นผลสำเร็จ ด้วยการตรวจเอนไซม์ glucocerebrosidase ในเม็ดเลือดขาว มีการทำงานไม่ต่ำกว่าครึ่งหนึ่งของค่าปกติ

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May-Aug 2021:99-116

ตารางที่ 5 เกณฑ์บ่งชี้การรักษาและดัชนีวัดผลการรักษาโรคโกเช่ร์ ชนิดที่ 1 ด้วยยา imiglucerase

อวัยวะ/ระบบร่างกาย (Domain)	เกณฑ์บ่งชี้การรักษา (Indication for therapy)	Therapeutic goals
ระบบโลหิต	1. เลือดจาง Hb น้อยกว่า 85% ของ lower limit ของค่าปกติ	• ผู้ชาย ตั้งแต่ 12 g/dL • ผู้หญิง ตั้งแต่ 11 g/dL • เด็ก ตั้งแต่ 10 g/dL
	2. เกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000/mm^3 โดยไม่มีสาเหตุอื่นที่สามารถแก้ไขได้ <u>หรือ</u> มี spontaneous bleeding	• ปริมาณเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นจนถึงระดับที่ไม่เกิดเลือดออกเอง • ปริมาณเกล็ดเลือดเป็นปกติในผู้ป่วยที่ตัดม้ามแล้ว • ปริมาณเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น 1.5 เท่า เทียบกับก่อนได้รับการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่ได้ตัดม้าม
ตับและม้าม	3. แสดงอาการรุนแรงที่เกิดจาก splenic infarction	• ม้ามมีขนาดยุบลงอย่างน้อยร้อยละ 50 • ไม่มีอาการจากม้ามขาดเลือดอีก
	4. Huge splenomegaly ขอบล่างของม้ามลงมาถึงขอบบนของ iliac crest <u>หรือ</u> ขอบด้านในข้าม midline ซึ่งวัดขนาดโดยการตรวจร่างกาย	• ม้ามมีขนาดยุบลงร้อยละ 50 เทียบกับก่อนได้รับการรักษาหรือม้ามมีขนาดยุบลงและใหญ่ไม่เกิน 8 เท่าของคนปกติ ซึ่งตรวจหรือวัดโดยวิธี ultrasonography หรือ MRI • ตับมีขนาดยุบลงร้อยละ 30 เทียบกับก่อนได้รับการรักษาหรือตับมีขนาดยุบลงและใหญ่เกิน 1.25 เท่าของคนปกติ ซึ่งตรวจหรือวัดโดยวิธี ultrasonography หรือ MRI • หน้าที่ตับที่ผิดปกติมีการเปลี่ยนแปลงดีขึ้น
กระดูก	5. อาการวิกฤติเฉียบพลันของกระดูก (acute bone crisis) โดยปวดกระดูกรุนแรงร่วมกับมีไข้และเม็ดเลือดขาวเพิ่มสูงขึ้น โดยเพาะเชื้อจากเลือดไม่ขึ้น <u>หรือ</u> มี avascular necrosis <u>หรือ</u> กระดูกหักเอง	• ไม่มีอาการวิกฤติเฉียบพลันของกระดูกเกิดขึ้นอีก • อาการปวดลดลง • เอกซเรย์ หรือ MRI หรือ BMD กระดูกมีการเปลี่ยนแปลงดีขึ้น • ไม่มีกระดูกหักเองเพิ่มใหม่อีก • เพื่อให้ผลรักษาด้วยการผ่าตัดโรคทางกระดูกดีขึ้น
ปอด	6. มีอาการทางปอดที่รุนแรง เช่น ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดดำผิดปกติ (SpO_2 less than 95% room air) ความดันเลือดในปอดสูง (pulmonary hypertension) <u>หรือ</u> มีภาวะแทรกซ้อน hepatopulmonary syndrome	• ความดันเลือดในปอดสูงมีการเปลี่ยนแปลงดีขึ้น • ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดไม่ต่ำ • ภาวะ hepatopulmonary syndrome กลับมาดีขึ้นหรือหายไป
การเจริญเติบโต	7. การเจริญเติบโตของร่างกายช้ามาก คือ มีน้ำหนักหรือส่วนสูงต่ำกว่า 3rd percentile เมื่อเทียบกับอายุ	• น้ำหนักส่วนสูงค่อย ๆ กลับมาดีขึ้นเข้าสู่เกณฑ์ปกติ

6.2.6 ผู้ป่วยหรือผู้ปกครองปฏิเสธการปลูกถ่ายไขกระดูก เมื่อสามารถหา donor ได้แล้ว

6.3 ให้มีคณะกรรมการที่หน่วยงานสิทธิประโยชน์แต่งตั้ง (clinical review committee) พิจารณาเป็นรายบุคคลในกรณีอื่น ๆ

บทสรุป

ยาฉีด imiglucerase เป็นเอนไซม์ที่นำมาใช้ทดแทนเพื่อรักษาโรคโกเช่ร์ (enzyme replacement therapy, ERT) ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรมหายากที่เกิดจากยีนผิดปกติ ทำให้ร่างกายขาดหรือบกพร่องเอนไซม์ glucocerebrosidase ทำให้เกิดการสะสมของสารประเภทไขมันที่บริเวณอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายส่งผลให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติ การเตรียมยามีความสำคัญเพราะยามีราคาแพง ต้องใช้ความระมัดระวังเพราะอาจทำให้โปรตีนเสียสภาพซึ่งจะส่งผลต่อประสิทธิภาพของยาได้ ดังนั้นเภสัชกรจึงมีบทบาทสำคัญในการทำหน้าที่ให้คำแนะนำหรือเตรียมยาฉีดนี้เพื่อให้ได้ยาที่มีคุณภาพ รวมทั้งการให้คำแนะนำเรื่องอาการไม่พึงประสงค์และการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถให้ยาป้องกันล่วงหน้าด้วยยากลุ่ม antihistamine และ/หรือยากลุ่ม corticosteroid หรือการลดอัตราเร็วในการบริหารยา ซึ่งเป็นการทำให้มีประสิทธิภาพในการรักษาและเพิ่มความปลอดภัยแก่ผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Novo JB, Morganti L, Moro AM, Paes Leme AF, Serrano SMdT, Raw I, et al. Generation of a Chinese hamster ovary cell line producing recombinant human glucocerebrosidase. J Biomed Biotechnol. 2012;2012:875383.
2. Tanphaichitr VS, Suvatte V, Mahasandana C, Sachapong P, Veerakul G, Kankirawatana S, et al. Gaucher's disease; thirty-two years experience at Siriraj Hospital. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1999;30 Suppl 2:143-7.
3. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2563 [อินเตอร์เนต]. [สืบค้นเมื่อ 5 กุมภาพันธ์ 2564]. สืบค้นจาก: https://dpf.mod.go.th/pdf/บัญชียาหลักแห่งชาติ-พ-ศ-2563.
4. Bohra V, Nair V. Gaucher's disease. Indian J Endocrinol Metab. 2011;15(3):182-6.
5. Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. Eur J Intern Med. 2006;17 Suppl:S2-5.
6. National Gaucher Foundation. What is Gaucher disease? [Internet]. [cited 2021 Feb 2]. Available from: https://www.gaucherdisease.org/about-gaucher-disease/what-is/.
7. มูลนิธิโรคพันธุกรรมแอลเอสดี. โรคพันธุกรรม LSD ชนิด Gaucher [Internet]. [cited 2021 Feb 2]. Available from: http://www.lsdthailand.com/lsd/index.php/ct-menu-item-5/ct-menu-item-7.
8. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. Int J Mol Sci. 2017;18(2):441.
9. Shawky RM, Elsayed SM. Treatment options for patients with Gaucher disease. Egypt J Med Hum Genet. 2016;17(3):281-5.
10. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2018;68:203-8.
11. Elstein D, Zimran A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. Biologics. 2009;3:407-17.
12. Weinreb NJ. Imiglucerase and its use for the treatment of Gaucher's disease. Expert Opin Pharmacother. 2008;9(11):1987-2000.
13. Educe Design & Innovation Inc. Imiglucerase [Internet]. [cited 2021 Feb 4]. Available from: https://

go.drugbank.com/drugs/DB00053.
14. MIMS. Imiglucerase [Internet]. [cited 2021 Feb 4]. Available from: https://www.mims.com/thailand/drug/search?q=imiglucerase.
15. Genzyme Corporation. Cerezyme® (imiglucerase for injection) [Internet]. 2003 [cited 2021 Feb 5]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/20367s066lbl.pdf.
16. Pastores GM. Recombinant glucocerebrosidase (imiglucerase) as a therapy for Gaucher disease. Bio–Drugs. 2010;24(1):41-7.
17. Phenix CP, Rempel BP, Colobong K, Doudet DJ, Adam MJ, Clarke LA, et al. Imaging of enzyme replacement therapy using PET. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(24):10842-7.
18. Freire E, Schön A, Hutchins BM, Brown RK. Chemical denaturation as a tool in the formulation optimization of biologics. Drug Discov Today. 2013;18(19-20):1007-13.
19. Genzyme Corporation. Cerezyme Preparation & Administration [Internet]. [cited 2021 Apr 19]. Available from: https://www.cerezyme.com/-/media/EMS/Conditions/RareDiseases/Brands/Cerezyme/pdf/Cerezyme%20Preperation%20and%20Administration.pdf?la=en.
20. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. Ann Intern Med. 1995;122(1):33-9.
21. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. Am J Med. 2002;113(2):112-9.
22. Weinreb NJ, Camelo JS, Charrow J, McClain MR, Mistry P, Belmatoug N. Gaucher disease type 1 patients from the ICGG Gaucher Registry sustain initial clinical improvements during twenty years of imiglucerase treatment. Mol Genet Metab. 2021;132(2):100-11.
23. Raynor L, Batista J, Carloni L, Gudivada B, Lewis G, Sekulic D, et al. Real-world outcomes in pregnant imiglucerase-treated patients with Gaucher disease: Data from the global safety database and International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher registry pregnancy sub-registry maintained by Sanofi Genzyme. Mol Genet Metab. 2019;126:S122.
24. Genzyme Corporation. Cerezyme: EPAR-Product Information [Internet]. [cited 2021 Feb 7]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000157/WC500024112.pdf.
25. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Imiglucerase. [Updated 2020 Apr 20]. [cited 2021 Feb 8]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501690/
26. Genzyme Corporation. Safety was evaluated in clinical trials and a long-term observational monitoring database [Internet]. [cited 2021 Feb 8]. Available from: https://www.cerezyme.com/hcp/about-cerezyme/safety.
27. Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. Mol Genet Metab. 2007;90(2):157-63.

การใช้ยาระงับปวดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Analgesic Drug Use in Chronic Kidney Disease Patients

บุศยา กุลบุศย์, ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: a_m_p13085@hotmail.com

Busaya Kulabusaya, B.Sc. in Pharm., BCP
Pharmacy Department, Siriraj Hospital,
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
e-mail: a_m_p13085@hotmail.com

บทคัดย่อ

อาการปวดเป็นหนึ่งในปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง อีกทั้งการจัดการกับความปวดยังมีข้อจำกัดจากการทำงานของไตที่ลดลง ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ของยาระงับปวด ส่งผลให้ความปวดของผู้ป่วยไม่ได้รับการบรรเทา ก่อให้เกิดปัญหาเรื้อรัง อีกทั้งยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการสะสมของยาระงับปวด หรือปัญหาอื่น ๆ เพิ่มขึ้นได้ การเลือกใช้ยาระงับปวดอย่างเหมาะสม ทั้งชนิด ขนาดยา การติดตามอาการและการปรับเพิ่มหรือลดยาจึงเป็นสิ่งสำคัญ และมีส่วนช่วยให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดียิ่งขึ้น กลุ่มยาระงับปวดที่ใช้ ได้แก่ ยาระงับปวดกลุ่มที่ไม่ใช่โอปิออยด์ ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ และยา กลุ่มอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์เสริมการระงับปวด การจะเลือกใช้ยาระงับปวดกลุ่มใด ควรพิจารณาจากชนิดของความปวด ระดับความรุนแรง ความเรื้อรังของอาการปวด เป้าหมายในการรักษา รวมทั้งการปรับขนาดยาตามการทำงานของไต เพื่อให้การใช้ยาระงับปวดเป็นไปอย่างเหมาะสม และมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ: อาการปวด ยาระงับปวด ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Abstract

Pain is one of the most common problems in patients with chronic kidney disease. Moreover, pain management is limited by decreased kidney function which affects pharmacokinetics and pharmacodynamics of analgesic drugs. As a result, patient’s pain is not resolved, leading to chronic problems, increases the risk of adverse reactions from the accumulation of analgesic drugs and other problems. Thereby, choosing the right analgesic drug by type, dosage, moni–toring of symptoms and increasing or reducing medication is important and help to improve patient’s quality of life. Analgesic drug to be chosen includes non-opioids analgesic drugs, opioids analgesic drugs and adjuvant analgesics. The appropriate analgesic drug approach should be considered from type of pain, pain intensity, pain chronicity, treatment goals and adjusting the dose according to renal function for proper and effective use of analgesic drugs.

Keyword: pain, analgesic drugs, chronic kidney disease patients

การอ้างอิงบทความ:
บุศยา กุลบุศย์. การใช้ยาระงับปวดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(2):117-27.

Citation:
Kulabusaya B. Analgesic drug use in chronic kidney disease patients. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(2):117-27.

***รับบทความ:** 23 มีนาคม 2564* ***แก้ไขบทความ:** 14 พฤษภาคม 2564* ***ตอบรับบทความ:** 3 มิถุนายน 2564*

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May - Aug 2021:117-127

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. เข้าใจถึงแนวทางการเลือกใช้ยาระงับปวดอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แบบเฉพาะราย โดยพิจารณาจากปัจจัยต่าง ๆ เช่น ระดับความรุนแรงของอาการปวด ความเรื้อรังของอาการปวด สาเหตุ และชนิด รวมถึงเป้าหมายการรักษา
2. ทราบถึงขนาดยา และการปรับขนาดยาระงับปวดที่ใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตามค่าการทำงานของไต
3. สามารถให้การดูแลเรื่องยาระงับปวด ได้แก่ การเลือกชนิดของยาระงับปวด การปรับขนาดยา และขนาดยาระงับปวดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้อย่างเหมาะสมยิ่งขึ้น

บทนำ

อาการปวดเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยพบรายงานความชุกของความปวดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ร้อยละ 40 ถึง 60 และในผู้ป่วยก่อนเข้ารับการบำบัดทดแทนไต ร้อยละ 60 ถึง 70[1] อาการปวดที่พบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาที่มักไม่ได้รับการแก้ไขหรือการรักษาที่เหมาะสม[2] จากการศึกษาของ Davison และคณะ ในปี พ.ศ. 2546 โดยใช้แบบประเมิน Pain Management Index (PMI) เพื่อประเมินความเพียงพอของการรักษาอาการปวด โดยแสดงผลเป็นคะแนนตั้งแต่ -3 ถึง +3 คะแนน คะแนน PMI ที่ติดลบ บ่งบอกถึงความไม่เพียงพอของการรักษา ส่วนคะแนน PMI 0 หรือมากกว่า บ่งบอกถึงการได้รับยาระงับปวดที่เหมาะสมกับระดับความปวด ผลการศึกษาพบผู้ป่วยที่มีคะแนน PMI ติดลบร้อยละ 74.8 ส่วนผู้ป่วยที่มีคะแนน PMI เป็นบวก พบร้อยละ 5.8[3] อีกทั้งผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ถึง 5 ที่มีอาการปวดร่วมด้วยจะมีคุณภาพชีวิตต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรปกติ[4] นอกจากนี้อาการดังกล่าวยังส่งผลกระทบต่อภาวะเครียด วิตกกังวล และจำกัดการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยอีกด้วย อาการปวดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบได้จากหลายสาเหตุ ทั้งอาการปวดที่เกิดจากโรคที่เป็นสาเหตุของโรคไตเรื้อรัง เช่น โรคถุงน้ำในไต (polycystic kidney di–sease) อาการปวดที่เกิดจากการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือด ทำให้เกิดภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด (calciphylaxis) หรืออาการปวดที่มีสาเหตุจากภาวะแทรกซ้อนที่พบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เช่น ภาวะความผิดปกติของกระดูก (osteitis fibrosa cystica, osteomalacia) หรือจากโรคร่วม เช่น ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่เกิดจากเบาหวาน (diabetic neuropathy) และโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน (peripheral vascular disease) เป็นต้น[5]

การจัดการกับอาการปวดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำเป็นต้องอาศัยการพิจารณาเลือกใช้ยาระงับปวดอย่างเหมาะสมโดยมีข้อควรคำนึงหลายประการ มีอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) ที่ลดลง ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาระงับปวดบางชนิด เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ การได้รับพิษจากยา หรือการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาจากการใช้ยาระงับปวดได้ ความรู้เรื่องการเลือกชนิดยา การปรับขนาด และการติดตามผลการรักษาด้วยยาระงับปวดอย่างเหมาะสม อาจมีส่วนช่วยให้ได้ผลลัพธ์ทางการรักษาตามต้องการและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังให้ดีขึ้นได้[4]

การควบคุมอาการปวดอย่างเหมาะสม ประกอบด้วยวิธีที่ไม่ใช้ยา เช่น การกดจุดและการนวด การรักษาโดยใช้ transcutaneous electrical nerve stimula-tion (TENS) การฝังเข็ม การประคบร้อน เพื่อลดอาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ หรือประคบเย็นเพื่อช่วยลดกระ–บวนการเมแทบอลิซึมกระบวนการอักเสบ ซึ่งเป็นสาเหตุของอาการปวด ร่วมกับการใช้ยาระงับปวด[4] ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะการรักษาอาการปวดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยการใช้ยาระงับปวด

การเลือกใช้ยาระงับปวด

อาการปวดเกิดจากสิ่งเร้า (noxious stimuli) ทั้งสิ่งเร้าทางกายภาพ (physical stimuli) เช่น ความร้อน ความเย็น สิ่งเร้าทางเชิงกล (mechanical stimuli) เช่น แรงกด แรงกระแทก และสิ่งเร้าทางเคมี (chemical stimuli) เช่น กรด ด่าง หรือสารเคมีในร่างกายที่ถูกปลดปล่อยออกมาเมื่อเซลล์หรือเนื้อเยื่อถูกทำลาย สิ่งเร้าเหล่านี้ทำให้มีการปล่อยสารจำพวก bradykinin, prostaglandins (PGs), histamine, leukotriene และ substance P ไปกระตุ้นที่บริเวณตัวรับความรู้สึกเจ็บปวด หรือ nociceptors ทำให้เกิด action potential และส่งสัญญาณประสาทผ่านทางใยประสาท Aδ และ C-fiber ใยประสาทเหล่านี้มีปลาย synapse อยู่ที่บริเวณ dorsal horn ในไขสันหลัง ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการปล่อยสารสื่อประสาท เช่น glutamate, substance P, calcitonin gene-related peptide ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับอาการปวด เมื่อสารสื่อประสาทเหล่านี้ถูกปล่อยออกมา จะจับกับตัวรับโดยที่ glutamate จะจับกับตัวรับ N-methyl-D-aspartate (NMDA)-type และ non-NMDA excitatory amino acid receptors ส่วน substance P จะจับกับตัวรับ tackykinin receptor family (G-protein coupled receptors) ส่งผลให้มีการส่งสัญญาณต่อไปยังสมองส่วน thalamus และไปยังบริเวณ somatosensory cortex ทำให้รับรู้ความรู้สึกปวด อย่างไรก็ตามร่างกายมีการตอบสนองต่อสิ่งเร้าเพื่อบรรเทาอาการปวดที่เกิดขึ้นโดยการกระตุ้น descending neural system บริเวณ periaqueductal gray (PAG) region ของสมองส่วนกลาง ส่งผลให้มีการหลั่งสาร β-endorphins, enkephalins, dynorphins ซึ่งเป็น endogenous opioids ที่จับกับตัวรับ opioid receptors (μ, δ, κ) และสารสื่อประสาทอื่น ๆ ได้แก่ serotonin (5-HT), norepinephrine (NE), γ-aminobutyric acid (GABA) และ neurotensin สารสื่อประสาทเหล่านี้มีผลยับยั้งหรือลดกระบวนการส่งสัญญาณประสาทที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นอาการปวด นอกจากนี้การยับยั้งที่บริเวณ NMDA receptor ช่วยให้การตอบสนองของ μ-receptor ต่อสารโอปิออยด์ดีขึ้น[6,7] ในกรณีที่มีความเสียหายหรือพยาธิสภาพเกิดขึ้นกับ somatosensory nervous system ในไขสันหลัง หรือสมอง หรือการที่มีการกระตุ้นผ่าน nociceptors ซ้ำ ๆ เป็นเวลานาน อาจทำให้เซลล์ประสาทใน pathway เหล่านี้ผิดปกติ และทำให้เกิดอาการปวดชนิด neuropathic ได้[6, 8]

นอกจากอาการปวดชนิด nociceptive ซึ่งเกิดจากการกระตุ้นตัวรับ nociceptors หรืออาการปวดชนิด neuropathic แล้ว อาการปวดยังสามารถแบ่งได้จากความเรื้อรังของอาการปวดได้เป็นอาการปวดชนิดเฉียบพลัน (acute pain) อาการปวดชนิดนี้ มักเกิดขึ้นและคงอยู่ระหว่าง 7 ถึง 30 วัน หรือจนกระทั่งสิ่งเร้าหมดไป และตอบสนองดีต่อยาระงับปวด ส่วนอาการปวดชนิดเรื้อรัง (chronic pain) มักคงอยู่มากกว่า 3 เดือนขึ้นไป และอาการปวดยังคงอยู่แม้ว่าสิ่งเร้าที่เป็นสาเหตุได้หมดไปแล้วก็ตาม มักเกิดจากการกระตุ้นของ nociceptors ซ้ำ ๆ จากการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ หรือการอักเสบ พยาธิสภาพ หรือโรคที่เกี่ยวข้องกับ somatosensory system หรือเกิดโดยไม่ทราบสาเหตุ อาการปวดชนิดนี้ต้องอาศัยวิธีการควบคุมอาการปวดโดยการใช้ยาร่วมกับวิธีที่ไม่ใช้ยา[9]

ในปัจจุบันมียาระงับปวดหลายชนิดให้เลือกใช้ ทั้งยาระงับปวดกลุ่มที่ไม่ใช่โอปิออยด์ ได้แก่ paracetamol ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ฤทธิ์อ่อน ได้แก่ codeine, tramadol ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ฤทธิ์แรง ได้แก่ morphine, pethidine, fentanyl และกลุ่มยาอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์เสริมการระงับปวด หรือเรียกว่ายากลุ่ม adjuvants ซึ่งใช้สำหรับเสริมฤทธิ์การระงับปวดร่วมกับยาระงับปวดหลัก ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ยากลุ่ม N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist (ketamine, dextromethorphan) ยาต้านซึมเศร้า (amitriptyline) ยากันชัก (gabapentin, carbamazepine) ยากลุ่ม membrane stabilizers (lidocaine) ยากลุ่ม alpha-2 agonist (clonidine) การ

จะเลือกใช้ยาระงับปวดชนิดใดควรคำนึงถึงปัจจัยในด้านต่าง ๆ ได้แก่ ชนิดของอาการปวด (type of pain) ระดับความรุนแรงของอาการปวด (pain intensity) ความเรื้อรังของอาการปวด (pain chronicity) และเป้าหมายในการรักษา (treatment goals)[10] ดังนี้

ชนิดของอาการปวด (type of pain)

การจำแนกชนิดของอาการปวดเป็นชนิด nociceptive หรือ neuropathic ช่วยให้สามารถเลือกใช้กลุ่มของยาระงับปวดได้อย่างเหมาะสม[10] อาการปวดชนิด nociceptive มีสาเหตุจากการบาดเจ็บโดยตรง และมักเป็นอาการปวดแบบเฉียบพลัน ตอบสนองได้ดีต่อยาระงับปวด ทั้งในกลุ่มที่ไม่ใช่โอปิออยด์ และกลุ่มโอปิออยด์[9, 10] ส่วนอาการปวดชนิด neuropathic ซึ่งมีสาเหตุจากพยาธิสภาพของโรค หรือมีการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องกับ somatosensory system มักเป็นอาการปวดแบบเรื้อรัง มีอาการปวดเสียวแปลบเหมือนไฟช๊อต แสบร้อน รู้สึกยิบ ๆ ซ่า ๆ แปลบปลาบคล้ายเข็มตำ คัน หรือชา อาการปวดชนิดนี้ตอบสนองไม่ดีต่อยาระงับปวดทั้งในกลุ่มที่ไม่ใช่โอปิออยด์และกลุ่มโอปิออยด์ จึงควรใช้ยากลุ่ม adjuvant เพื่อบรรเทาอาการปวด ร่วมกับวิธีที่ไม่ใช้ยา[9-11]

ระดับความรุนแรงของอาการปวด (pain intensity)

การประเมินระดับความรุนแรงของอาการปวด มีวัตถุประสงค์เพื่อช่วยในการพิจารณาการเริ่มใช้ เลือกใช้กลุ่มยา และการปรับเพิ่มขนาดหรือชนิดของยาระงับปวด เครื่องมือในการประเมินระดับความปวดที่ใช้งานได้ง่าย ประเมินได้รวดเร็ว และมีการใช้อย่างแพร่หลายในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คือ แบบประเมิน modified Edmonton Symptom Assessment System (modified ESAS) ซึ่งรายงานออกมาเป็นเลข 0 ถึง 10 โดยเลข 0 หมายถึงไม่มีอาการและเลข 10 หมายถึงมีอาการมากที่สุด[10] และแบ่งระดับความปวดออกเป็น 3 ระดับ ได้แก่ ระดับเล็กน้อย (1 ถึง 3 คะแนน) ระดับปานกลาง (4 ถึง 6 คะแนน) และระดับรุนแรง (7 ถึง 10 คะแนน) เพื่อเลือกใช้กลุ่มยาระงับปวดตามระดับความรุนแรงของอาการปวดตามแนวทางการใช้ยาระงับปวดขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) หรือ "3-step ladder" ซึ่งเป็นแนวทางที่ได้รับการ validate ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง[12] รายละเอียดหลักการเลือกใช้ยาระงับปวดตามหลัก 3-step ladder ดังแสดงในตารางที่ 1

ความเรื้อรังของอาการปวด (pain chronicity)

การทราบถึงความเรื้อรังหรือระยะเวลาของอาการปวดที่เกิดขึ้น ช่วยให้จัดการกับอาการปวดที่เกิดขึ้นได้อย่างเหมาะสม ทั้งการพิจารณาเริ่มยา และเลือกใช้ยาระงับปวด อาการปวดแบบเฉียบพลัน มักเกิดจากสาเหตุที่สามารถรักษาหรือแก้ไขได้ และควรได้รับการเริ่มยาระงับปวดทันที เมื่ออาการปวดอยู่ในระดับปานกลาง หรือรุนแรง เพื่อป้องกันการพัฒนาไปสู่อาการปวดแบบเรื้อรัง[10] อาการปวดแบบเรื้อรังเป็นอาการปวดที่ไม่สามารถแก้ไขสาเหตุได้ หรือเป็นอาการปวดที่แม้สาเหตุของสิ่งเร้าหมดไป แต่อาการปวดยังคงดำเนินต่อ และส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ อาการปวดประเภทนี้มักต้องใช้การระงับปวดด้วยวิธีใช้ยา ควบคู่ไปกับวิธีที่ไม่ใช้ยา[10]

เป้าหมายในการรักษา (treatment goals)

เป้าหมายในการรักษาอาการปวด คือ ลดอาการปวดให้บรรเทาลงสู่ระดับที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ และช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยระดับความรุนแรงของอาการปวดที่ยอมรับ คือ มีคะแนนความปวดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3[10] ไม่มีอาการปวดเมื่ออยู่ในช่วงพัก และในเวลากลางคืน และอาการปวดเมื่อทำกิจกรรมต่าง ๆ ทุเลาลง โดยอาจติดตามอาการทุกวัน หรือห่างกว่านั้น[7] นอกจากนี้ยังควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้จากการใช้ยาระงับปวดร่วมด้วย[7]

ยาระงับปวดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

การใช้ยาระงับปวดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง นอกจากการพิจารณาถึงปัจจัยทั้ง 4 ประการจากที่กล่าวข้างต้น ยังควรคำนึงถึงการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาระงับปวดจากการทำงานของไตที่ลดลง และผลกระทบทางเภสัชพลศาสตร์จากยาระงับปวดต่อสภาวะโรคไตเรื้อรังของผู้ป่วยด้วยเช่นกัน รายละเอียดของยาระงับปวดแต่ละกลุ่ม ดังนี้

1. ยาระงับปวดกลุ่มที่ไม่ใช่โอปิออยด์

1.1 Paracetamol เป็นยาระงับปวด และลดไข้ที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์สาร PGs ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ และออกฤทธิ์เป็น 5-HT serotoninergic และ cannabinoid-1 modulator ยา paracetamol ถูกขจัดออกจากร่างกายทางตับ[13] และขับออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 2-5 ของยาที่รับประทานเข้าไป[10]

ขนาดของยา paracetamol คือ 325-650 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง เมื่อมีอาการปวด หรือมีไข้ อ้างอิงจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้กำหนดขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 2,600 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ[14]

ขนาดยาพาราเซตามอลในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คือ

- Creatinine clearance (CrCl) 10-50 มิลลิลิตร/นาที: บริหารยา ทุก 6 ชั่วโมง[2, 10]
- CrCl < 10 มิลลิลิตร/นาที: บริหารยา ทุก 8 ชั่วโมง[2] (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 3,000 มิลลิกรัม/วัน)[10]

1.2 ยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) เป็นยาระงับปวดที่นิยมใช้ทั้งในผู้ป่วยทั่วไปและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ระงับปวด ลดไข้ และลดอาการอักเสบผ่านการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) ซึ่งเป็นเอนไซม์ pro-inflammatory ที่สำคัญในการสังเคราะห์สาร PGs ซึ่งเป็นสารที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบ ทำให้เกิดอาการปวดและอาการไข้

เอนไซม์ COX แบ่งได้เป็น 2 isoform ได้แก่ เอน–

ตารางที่ 1 ระดับความรุนแรงของอาการปวด และการพิจารณาเริ่มใช้ยาระงับปวด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)

ระดับความรุนแรงของอาการปวด	คะแนนความปวด	การพิจารณาเริ่มหรือปรับขนาดยาระงับปวด	ยาระงับปวดที่เลือกใช้
เล็กน้อย	1-3	• ยังไม่ต้องเริ่มใช้ยาระงับปวด • กรณีที่มีการใช้ยาระงับปวดอยู่แล้ว ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนชนิดของยา	non-opioids* ± adjuvants**
ปานกลาง	4-6	• เริ่มใช้ยาระงับปวด • กรณีที่มีการใช้ยาระงับปวดอยู่แล้ว หากอาการปวดยังไม่ทุเลา พิจารณาปรับยาระงับปวด$	non-opioids* ± adjuvants** ± weak opioids#
รุนแรง	7-10	• เริ่มใช้ยาระงับปวดในทันที • กรณีที่มีการใช้ยาระงับปวดอยู่แล้ว หากอาการปวดยังไม่ทุเลา พิจารณาปรับยาระงับปวด$	non-opioids* ± adjuvants** ± strong opioids+

*ยาระงับปวดกลุ่ม non-opioids ได้แก่ paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

**ยากลุ่ม adjuvants ได้แก่ gabapentin, pregabalin, amitriptyline, carbamazepine

#ยากลุ่ม weak opioids ได้แก่ tramadol

+ยากลุ่ม strong opioids ได้แก่ methadone, fentanyl

$การปรับยาระงับปวด พิจารณาปรับเพิ่มขนาดยา หรือเพิ่มชนิดของยาระงับปวด และหลีกเลี่ยงการใช้ยาระงับปวดในกลุ่มเดียวกัน

ไซม์ COX-1 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สร้างในสภาวะปกติในร่างกายเพื่อทำหน้าที่ทางสรีรวิทยา เช่น ควบคุมการไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงไต กระบวนการรวมตัวกันของเกล็ดเลือด การรักษาสมดุลของเยื่อบุผนังกระเพาะอาหาร และเอมไซม์ COX-2 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ถูกกระตุ้นให้สร้างเพิ่มขึ้นเมื่อเกิดกระบวนการอักเสบ การยับยั้งเอนไซม์ COX-2 จึงช่วยลดอาการอักเสบได้[15]

ยาในกลุ่ม NSAIDs ที่มีใช้ในปัจจุบัน มีทั้งกลุ่ม non-selective COX inhibitors คือ สามารถยับยั้งทั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 พบว่ายา NSAIDs ในกลุ่มนี้มีอาการไม่พึงประสงค์ต่อเยื่อบุทางเดินอาหาร ได้แก่ การเกิดแผลในทางเดินอาหาร เลือดออกในทางเดินอาหารและกระเพาะอาหารทะลุ จากการยับยั้งเอนไซม์ COX-1 ส่วนยา NSAIDs กลุ่ม COX-2 specific inhibitors พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อเยื่อบุทางเดินอาหารน้อยกว่ายา NSAIDs กลุ่ม non-selective COX inhibitors ประมาณ 3 ถึง 4 เท่า[16]

อย่างไรก็ตามการใช้ยากลุ่ม NSAIDs ทั้งในกลุ่ม non-selective COX inhibitors และกลุ่ม COX-2 specific inhibitors ยังส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ จากการยับยั้งการสังเคราะห์สาร PGs ได้แก่ ไตวายเฉียบพลัน การดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังเร็วขึ้น โซเดียมในเลือดต่ำ ภาวะน้ำเกิน ความดันโลหิตสูง และเกิดการคั่งของโพแทสเซียมได้ นอกจากนี้ยังมีอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดยเฉพาะเมื่อมีการใช้ในระยะยาว[10] จึงทำให้ยากลุ่ม NSAIDs เป็นยาที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรคไต คำแนะนำการใช้ยากลุ่ม NSAIDs ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอ้างอิงจาก KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease พ.ศ. 2555 ดังแสดงในตารางที่ 2

ในกรณีที่จำเป็นต้องใช้ยากลุ่มดังกล่าว ควรใช้ยากลุ่ม NSAIDs ในระยะสั้นไม่เกิน 5 วัน และเลือกใช้ยา NSAIDs ที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น เนื่องจากมีผลในการยับยั้งการสังเคราะห์สาร PGs ในระยะสั้นกว่ากลุ่มที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว[4] อย่างไรก็ตามยาในกลุ่ม NSAIDs ที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น[15] เช่น ibuprofen จะมีระดับยาที่อยู่ใน steady state ได้เร็ว จึงมีโอกาสส่งผลกระทบต่อไตได้เร็วเช่นกัน ยาในกลุ่ม NSAIDs ชนิดที่มีรายงานถึงผลกระทบต่อไตน้อย ได้แก่ sulindac เนื่องจากเป็นยา NSAIDs ในรูปของ prodrug ซึ่งต้องได้รับการเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์ที่ตับ และไตสามารถเปลี่ยนจากสารออกฤทธิ์กลับเป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์ได้ ยา sulindac จึงส่งผลต่อการยับยั้งการสังเคราะห์สาร PGs ที่ไตน้อย ดังนั้นการใช้ยา sulindac ในขนาดการรักษาระยะสั้น จึงมีอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตน้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับยา NSAIDs ชนิดอื่น[18]

แม้ว่ายาระงับปวดกลุ่ม NSAIDs มีประสิทธิภาพในการระงับปวด และลดอาการอักเสบได้ดี แต่เนื่องจากส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตหลายประการ รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหลอดเลือดและหัวใจ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และหากจำเป็นต้องใช้ ควรพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดแบบเฉียบพลัน ใช้ในระยะสั้น และในขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ให้ผลในการระงับปวดได้ หรือพิจารณาเลือกใช้ยากลุ่ม

ตารางที่ 2 คำแนะนำการใช้ยา NSAIDs ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 17)

• หลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่มีค่า GFR < 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร
• ไม่แนะนำให้ใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน ในผู้ป่วยที่มีค่า GFR < 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร
• ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา lithium
• หลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง RAAS

NSAIDs; Non-Steroidal Anti-Inflammatory drugs, GFR; glomerular filtration rate, RAAS; rennin-angiotensin-aldosterone system

NSAIDs ในรูปแบบใช้ภายนอก เช่น diclofenac รูปแบบเจล piroxicam รูปแบบเจล แทน

2. ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์

ยาระงับปวดในกลุ่มโอปิออยด์เป็นยาระงับปวดที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดในระดับปานกลางถึงระดับรุนแรง ยาออกฤทธิ์จับกับ μ-receptor ที่บริเวณ pre และ post synaptic neuron ส่งผลให้เกิดการปิด voltage-gated calcium channels บริเวณ pre-synaptic neuron ยับยั้งการเกิด calcium influx ทำให้ลดการหลั่งสาร glutamate, substance P และ calcitonin gene-related protein (CGRP) รวมถึงเปิด potassium channels ทำให้เกิด cellular hyperpolarization ที่บริเวณ post synaptic neurons ส่งผลให้ไวต่อการกระตุ้นจากสิ่งเร้าที่ทำให้เกิดอาการปวดลดลง[19] ยาระงับปวดกลุ่มนี้แบ่งได้เป็นกลุ่มโอปิออยด์ฤทธิ์แรง ได้แก่ morphine, oxycodone, hydromorphone, methadone, fentanyl และกลุ่มโอปิออยด์ฤทธิ์อ่อน ได้แก่ codeine, tramadol

เนื่องจากยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับ และขจัดออกจากร่างกายทางไตในรูปของ parent compound และสารเมแทบอไลต์ การทำงานของไตที่ลดลงจึงส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้[1,19] การใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การกดประสาท กล้ามเนื้อกระตุก ชัก และกดการหายใจได้ นอกจากนี้การใช้ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงอาจทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ ส่งผลให้เลือดไหลเวียนไปที่ไตลดลง มีผลกระทบทำให้การทำงานของไตแย่ลง มีภาวะปัสสาวะคั่ง (urinary retention) มีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง และเกิดอาการท้องผูกรุนแรงได้[1]

2.1 ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ฤทธิ์แรง

2.1.1 Morphine เป็นยาระงับปวดที่ใช้ในอาการปวดระดับรุนแรง ยาผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับได้เป็นสารเมแทบอไลต์ ได้แก่ morphine-3-glucuronide (M3G) และ morphine-6-glucuronide (M6G) ซึ่งขจัดออกจากร่างกายทางไต ดังนั้นจึงอาจมีการสะสมของสารเมแทบอไลต์ โดยเฉพาะ M3G ซึ่งมีผลทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทได้ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีค่า CrCl < 30 มิลลิลิตร/นาที[1, 19]

2.1.2 Methadone เป็นยาระงับปวดที่มีระยะเวลาการเริ่มออกฤทธิ์ช้า และมีค่าครึ่งชีวิตยาวประมาณ 36 ชั่วโมง ตัวยาผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับ ได้เป็นสารเมแทบอไลต์ที่ขจัดออกจากร่างกายทางไต และทางเดินอาหารผ่านการขับออกทางอุจจาระ[1] พบว่าในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงจะมีการขจัดเมแทบอไลต์ผ่านทางอุจจาระเพิ่มขึ้น[4] และพบการสะสมของยาดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงได้น้อย ยา methadone จึงเป็นยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ฤทธิ์แรงที่ใช้ได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ขนาดยา methadone เริ่มต้น คือ 5-20 มิลลิกรัม/วัน และปรับเพิ่มขนาดยาครั้งละ 5-10 มิลลิกรัม เพื่อให้ได้ประสิทธิผลในการระงับปวด โดยขนาดยาเป้าหมายเท่ากับ 80-120 มิลลิกรัม/วัน[1] ส่วนขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีค่า CrCl < 10 มิลลิลิตร/นาที คือ ร้อยละ 50 ของขนาดยาปกติ[20]

2.1.3 Fentanyl เป็นยาระงับปวดในกลุ่มโอปิออยด์ชนิดสังเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพมากกว่า morphine ประมาณ 50-100 เท่า ยา fentanyl มีค่า bioavailability ค่อนข้างต่ำ ดังนั้นรูปแบบที่มีใช้ในปัจจุบันจึงอยู่ในรูปแบบฉีด หรือรูปแบบแผ่นแปะผิวหนัง (transdermal patch) ยาผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับร้อยละ 10-20 ได้เป็นสารเมแทบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ และขับออกจากร่างกายทางไต น้อยกว่าร้อยละ 7-10 จึงไม่สะสมในผู้ป่วยโรคไต[1, 10]

การใช้ยา fentanyl ควรใช้ในผู้ป่วยที่เป็น opioid-tolerant และยังมีอาการปวดเรื้อรังอยู่ในระดับปานกลางถึงรุนแรง โดยมีขนาดยาแนะนำปรับตามขนาดยาที่เทียบเท่ากับยาโอปิออยด์ที่ผู้ป่วยใช้โดยมีรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 3

ขนาดยา fentanyl ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คือ

- รูปแบบฉีด[21]

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May - Aug 2021:117-127

- CrCl 10-50 มิลลิลิตร/นาที: ใช้ fentanyl ในขนาดร้อยละ 75 ของขนาดปกติ
- CrCl < 10 มิลลิลิตร/นาที: ใช้ fentanyl ในขนาดร้อยละ 50 ของขนาดปกติ

• รูปแบบแผ่นแปะผิวหนัง (transdermal patch)[21]

- CrCl 10-50 มิลลิลิตร/นาที: เริ่มต้นด้วยยา fentanyl ร้อยละ 50 ของขนาดปกติ
- CrCl < 10 มิลลิลิตร/นาที: หลีกเลี่ยงการใช้

2.2 ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ฤทธิ์อ่อน

2.2.1 Codeine เป็นยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ฤทธิ์อ่อน ตัวยาผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมโดยอาศัยเอนไซม์ cytochrome P450 หรือ CYP ได้แก่ CYP2D6 ที่ตับ ทำให้ได้สารเมแทบอไลต์ ได้แก่ codeine-6-glucuronide, norcodeine, morphine, M3G, M6G และ normorphine[20] พบว่า codeine และสารเมแทบอไลต์ขจัดออกจากร่างกายทางไต ดังนั้นจึงเกิดการสะสมในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง และอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทได้เช่นเดียวกับ morphine[9, 10] รวมถึงก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่น ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตต่ำ กดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง และเกิดภาวะหยุดหายใจได้ จึงเป็นยาระงับปวดที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง[2, 9]

2.2.2 Tramadol เป็นยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ฤทธิ์อ่อนที่ใช้ในความปวดระดับปานกลาง ตัวยาเป็น prodrug และเปลี่ยนเป็นเมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์ระงับปวดเพิ่มขึ้น เรียกว่า O-desmethyl metabolite (M1) โดยอาศัยเอนไซม์ CYP ที่ตับ ได้แก่ CYP2D6 และ CYP3A4 และออกฤทธิ์ระงับปวดผ่านการจับกับ μ-receptor นอกจากนี้ยา tramadol ยังมีฤทธิ์ระงับปวดผ่านการยับยั้งการ reuptake ของสาร 5-HT และ NE ส่งผลให้การส่งสัญญาณใน inhibitors descending pathways เพิ่มขึ้น จึงช่วยบรรเทาอาการปวด[1, 10]

แม้ว่ายา tramadol จะไม่มีผลกระทบต่อไตโดย

ตารางที่ 3 ตารางการเปลี่ยนจากยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ชนิดอื่นเป็นยา fentanyl แผ่นแปะผิวหนัง* (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 21)

ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ที่ใช้	ขนาดยา (มิลลิกรัม/วัน)			
Morphine รูปแบบรับประทาน	60-134	135-224	225-314	315-404
Morphine รูปแบบ IV หรือ IM	10-22	23-37	38-52	53-67
Oxycodone รูปแบบรับประทาน	30-67	67.5-112	112.5-157	157.5-202
Codeine รูปแบบรับประทาน	150-447	-	-	-
Hydromorphone รูปแบบรับประทาน	8-17	17.1-28	28.1-39	39.1-51
Hydromorphone รูปแบบ IV	1.5-3.4	3.5-5.6	5.7-7.9	8-10
Meperidine รูปแบบ IM	75-165	166-278	279-390	391-503
Methadone รูปแบบรับประทาน	20-44	45-74	75-104	105-134
	ขนาดยา fentanyl แผ่นแปะ เริ่มต้น (ไมโครกรัม/ชั่วโมง)			
Fentanyl แผ่นแปะผิวหนัง	25	50	75	100

IV, intravenous; IM, intramuscular

*ข้อมูลภายในตารางใช้สำหรับการเปลี่ยนจากยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ชนิดอื่นเป็นยา fentanyl แผ่นแปะเท่านั้น ในกรณีที่ใช้ข้อมูลในตารางเพื่อการเปลี่ยนจากการใช้ยา fentanyl แผ่นแปะเป็นยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ชนิดอื่นอาจทำให้ได้รับยาระงับปวดเกินขนาดได้

ตรง อย่างไรก็ตามเนื่องจากเมแทบอไลต์ M1 ขจัดออกจากร่างกายทางไตจึงพบการสะสมของสารดังกล่าวในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีค่า eGFR < 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร[1,4] ทำให้เกิดการกดการหายใจและลด threshold ในการเกิดอาการชักได้ นอกจากนี้ยังอาจกระตุ้นให้เกิดภาวะ serotonin syndrome จากการยับยั้งการ reuptake ของสาร 5-HT ทั้งจากการใช้ยา tramadol เป็นยาเดี่ยวหรือการใช้ร่วมกับยาที่มีผลเพิ่มสาร 5-HT ได้แก่ ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการ reuptake ของสาร 5-HT (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs) ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการ reuptake ของสาร 5-HT และ NE (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SNRIs) ยากลุ่มต้านซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic และยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง monoamine oxidase และยากลุ่ม triptans ดังนั้นจึงควรระวังเมื่อมีการใช้ยา tramadol ร่วมกับยาเหล่านี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง[1]

ขนาดยา tramadol คือ 50-100 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง สำหรับขนาดยา tramadol ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง[2] คือ

- eGFR 10-50 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร: 50-100 มิลลิกรัม ทุก 8-12 ชั่วโมง[2]
- CrCl < 30 มิลลิลิตร/นาที: บริหารยาทุก 12 ชั่วโมง (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 200 มิลลิกรัม/วัน)[2, 21]

3. ยาอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์เสริมการระงับปวด (adjuvant)

อ้างอิงจากแนวทางเวชปฏิบัติภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท พ.ศ. 2551[11] แนะนำให้เลือกใช้ยากลุ่ม adjuvant เป็นลำดับแรกในผู้ป่วยที่มีอาการปวดชนิด neuropathic ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ gabapentin, pregabalin, carbamazepine และ amitriptyline

3.1 Gabapentin เป็น analog ของสารสื่อประสาท GABA ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง voltage-gated calcium channels โดยการจับกับ presynaptic $\alpha 2\delta$ subunit ส่งผลลดการเคลื่อนที่ของแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ประสาท บริเวณ presynaptic neuron ที่ระบบประสาทส่วนกลาง จึงลดการกระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับอาการปวดได้แก่ glutamate, substance P[7] ยามีฤทธิ์ระงับปวด และป้องกันอาการชักร่วมด้วย อย่างไรก็ตามเนื่องจากยาขจัดออกจากร่างกายทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงมากกว่าร้อยละ 95 จึงควรปรับขนาดยาเมื่อใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ขนาดยาเริ่มต้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 คือ 100 มิลลิกรัม วันเว้นวัน และปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต ดังนี้[2]

- eGFR 50-70 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร: 600 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง
- eGFR 30-49 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร: 300 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง
- eGFR 15-29 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร: 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
- eGFR < 15 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร: 300 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ เวียนศีรษะ กดการหายใจ บวมที่รยางค์ส่วนปลาย น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น[7]

3.2 Pregabalin เป็น analog ของสารสื่อประสาท GABA และออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ gabapentin ยาขจัดออกจากร่างกายทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ดังนั้นจึงควรปรับขนาดยาเมื่อใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ขนาดยา pregabalin เริ่มต้น ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คือ

- CrCl 30-60 มิลลิลิตร/นาที: 75 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
- CrCl 15-30 มิลลิลิตร/นาที: 25-50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
- CrCl < 15 มิลลิลิตร/นาที: 25 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

และปรับเพิ่มขนาดยาตามค่าการทำงานของไต ดังนี้[2]

- eGFR > 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร: 150 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
- eGFR 15–30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร: 150 มิลลิกรัม วันเว้นวัน
- eGFR < 15 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร: 75 มิลลิกรัม วันเว้นวัน

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ เวียนศีรษะ กดการหายใจ บวมที่รยางค์ส่วนปลาย น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น[7]

3.3 Carbamazepine เป็นยาที่ใช้ในการรักษาอาการชักและมีฤทธิ์ในการบรรเทาอาการปวดชนิด neuropathic ยาออกฤทธิ์ยับยั้ง voltage-gated sodium channels และส่งผลเพิ่มประสิทธิภาพของ GABA[7] ตัวยาผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมโดยอาศัยเอนไซม์ CYP3A4 ได้เป็นสารเมแทบอไลต์ที่ขจัดออกจากร่างกายทางไต และมีเพียงร้อยละ 3-5 ที่ขจัดออกจากร่างกายทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง

ขนาดยา carbamazepine เริ่มต้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เท่ากับ 100 มิลลิกรัม วันละ 1-2 ครั้ง และปรับเพิ่มขนาดยาขึ้นทีละ 100 มิลลิกรัม/วัน จนได้ระดับการรักษา และมีขนาดยาสูงสุด คือ 1,200 มิลลิกรัม/วัน[10]

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ เวียนศีรษะ ง่วงนอน คลื่นไส้ อาเจียน เดินเซ การเกิดผื่นชนิด toxic epidermal necrolysis และ Stevens–Johnson syndrome โซเดียมต่ำ โลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia) ตับอักเสบ เม็ดเลือดขาวต่ำ[7]

3.4 Amitriptyline เป็นยาต้านซึมเศร้าในกลุ่ม tricyclic ที่มีฤทธิ์กล่อมประสาทร่วมด้วย ใช้ในการรักษาโรคซึมเศร้า โรควิตกกังวล และยังใช้ในภาวะปวดศีรษะจากไมเกรน และอาการปวดชนิด neuropathic ด้วย ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการ reuptake ของสาร 5-HT และ NE ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการ descending inhibitory pathway ตัวยาผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับเป็นหลัก โดยอาศัยเอนไซม์ CYP2D6 และ CYP3A4 ดังนั้นจึงไม่พบการสะสมของยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

การใช้ยา amitriptyline ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง อย่างไรก็ตามควรเริ่มด้วยขนาดต่ำ เช่น 25 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน เพื่อลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์[10]

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ QTc prolongation ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หัวใจเต้นเร็ว ภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อมีการเปลี่ยนท่า ง่วงนอน ปากแห้ง ท้องผูก มองเห็นภาพซ้อน[7, 10]

บทสรุป

อาการปวดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเป็นอาการที่พบได้บ่อยและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อีกทั้งการเลือกใช้ยาระงับปวดในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีข้อจำกัดจากผลของการทำงานของไตที่ลดลง และอาจส่งผลกระทบต่อทั้งเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ของยา ส่งผลให้ไม่ได้ผลลัพธ์ที่ต้องการในการควบคุมอาการปวด และเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จึงควรมีการปรับขนาดยาระงับปวดอย่างเหมาะสม โดยพิจารณาเลือกใช้ยาระงับปวดตามระดับความรุนแรงของอาการปวด ความเรื้อรังของอาการปวดที่เกิดขึ้น ชนิดของอาการปวด รวมถึงพิจารณาเป้าหมายในการรักษาอาการปวด และอาการไม่พึงประสงค์ร่วมด้วย เพื่อให้การใช้ยาระงับปวดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Pham PC, Khaing K, Sievers TM, Pham PM, Miller JM, Pham SV, et al. 2017 update on pain management in patients with chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2017;10(5):688-97.
2. Koncicki HM, Unruh M, Schell JO. Pain management in CKD: a guide for nephrology providers. Am J Kidney Dis. 2017;69(3):451-60.
3. Davison SN. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity, and management. Am J Kidney Dis. 2003;42(6):1239-47.
4. Pham PC, Toscano E, Pham PM, Pham PA, Pham SV, Pham PT. Pain management in patients with chronic kidney disease. NDT Plus. 2009;2(2):111-8.
5. Salisbury EM, Game DS, Al-Shakarchi I, Chan M, Fishman L, Tookman L, et al. Changing practice to improve pain control for renal patients. Postgrad Med J. 2009;85(999):30-3.
6. Vanderah TW. Pathophysiology of pain. Med Clin

North Am. 2007;91(1):1-12.

7. Herndon CM RJ, M. Kominek C. Pain management. In: DiPiro JT, Yee GC, Posey L, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V. eds. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, 11th edition. New York: McGraw-Hill; 2020. [internet]. [cited 2021 May 13]. Available from: https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2577&sectionid=226724502.
8. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17002.
9. Lowe KM, Robinson DR, Jr. Pain management for patients with chronic kidney disease in the primary care setting. Nurse Pract. 2020;45(1):18-26.
10. Davison SN. Clinical pharmacology considerations in pain management in patients with advanced kidney failure. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(6):917-31.
11. สมาคมการศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท. 1st edition. กรุงเทพฯ: บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์; 2551.
12. Barakzoy AS, Moss AH. Efficacy of the World Health Organization analgesic ladder to treat pain in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol. 2006;17(11):3198-203.
13. Amar PJ, Schiff ER. Acetaminophen safety and hepa–totoxicity--where do we go from here? Expert Opin Drug Saf. 2007;6(4):341-55.
14. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: prescription acetaminophen pro–ducts to be limited to 325 mg per dosage unit; Boxed warning will highlight potential for severe liver fai–lure. 2011 [updated 2018 July 2]. [cited 2021 May 10]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-prescription-acetaminophen-products-be-limited-325-mg-dosage-unit.
15. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: are they safe? Am J Kidney Dis. 2020;76(4):546-57.
16. Ong CK, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Med Res. 2007;5(1):19-34.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1-150.
18. Ejaz P, Bhojani K, Joshi VR. NSAIDs and kidney. J Assoc Physicians India. 2004;52:632-40.
19. Coluzzi F, Caputi FF, Billeci D, Pastore AL, Candeletti S, Rocco M, et al. Safe use of opioids in chronic kidney disease and hemodialysis patients: tips and tricks for non-pain specialists. Ther Clin Risk Manag. 2020;16:821-37.
20. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. J Pain Symptom Manage. 2004;28(5):497-504.
21. Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health GV, Colorado, USA. [cited 2021 May 12]. Available from: https://www.micromedexsolutions.com/

ประสิทธิภาพของยาพ่นจมูกสูตรผสมระหว่าง azelastine hydrochloride และ fluticasone propionate ในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้

Efficacy of Azelastine Hydrochloride and Fluticasone Propionate Intranasal Spray on Allergic Rhinitis

กันต์กนก ชัยผดุง, ภ.บ., บธ.ม.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
Email: auikankanok@gmail.com

Kankanok Chaipadung, Pharm.D., M.B.A.
Pharmacy Department, Siriraj Hospital,
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
Email: auikankanok@gmail.com

บทคัดย่อ

ยาสเตียรอยด์พ่นจมูกเป็นยาที่มีบทบาทในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของอาการปานกลางถึงมาก ซึ่งเป็นแนวทางหลักในการเลือกใช้ยามาตั้งแต่แนวทางการรักษาฉบับก่อนที่ชื่อ Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines 2016 แต่ในปี ค.ศ. 2020 ได้มีแนวทางการรักษาใหม่ของโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ และใช้ชื่อ Next-generation ARIA Guidelines 2020 โดยนำระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์เข้ามาเป็นส่วนหนึ่งของการพิจารณาการเลือกใช้ยา ทั้งนี้ แนวทางฉบับใหม่ได้มีการศึกษาระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ของยาพ่นจมูกสูตรผสมระหว่างยาสเตียรอยด์ (intranasal corticosteroids, INCS) และยาต้านฮีสตามีน (intranasal antihistamine, INAH) เปรียบเทียบกับการใช้ยาเดี่ยว โดยในการศึกษา ทุกสูตรจะถูกพ่นจมูกทั้งสองข้าง ข้างละ 1-2 ที วันละ 2 ครั้ง และพบว่าการใช้ INCS ชนิด fluticasone propionate (FLU) ร่วมกับ INAH ชนิด azelastine hydrochloride (AZE) ในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ระดับความรุนแรงอาการปานกลางถึงมาก มีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์เร็วที่สุด (5 นาที) เปรียบเทียบกับ INCS และ INAH เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว หรือ INCS ชนิดอื่นร่วมกับ AZE และมีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการทางจมูกและตาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาเดี่ยว INCS หรือ INAH นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มคุณภาพ

Abstract

Intranasal corticosteroids play roles in the treatment of allergic rhinitis especially in patients with moderate to severe symptoms. The drug was mentioned in the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines 2016, the previous guideline. In 2020, a new treatment guideline for allergic rhinitis was adopted and the new guideline was named as "Next-generation ARIA Guidelines 2020". The changing point in the new guideline was the drug's onset of action that was taken as a part of the consideration in drug selection. In the new guideline, the onset of action of the combination of intranasal corticosteroids (INCS) and intranasal antihistamine (INAH) was compared with the monotherapy. All formulations were administered as 1 to 2 sprays in each nostril twice daily. The intranasal formula of fluticasone propionate (FLU) and azelastine hydrochloride (AZE) for moderate to severe allergic rhinitis had the most rapid onset of action (5 minutes) when compared with the use of INCS and INAH monotherapy or combination of non FLU-INCS and AZE. It also showed statistically significant effectiveness in alleviating

รับบทความ: *6 พฤษภาคม 2564* ***แก้ไขบทความ:*** *22 มิถุนายน 2564* ***ตอบรับบทความ:*** *15 กรกฎาคม 2564*

บทความปริทัศน์ (Review Article)

ชีวิตของผู้ป่วยได้ด้วย อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ รับรู้รสขม ปวดศีรษะ เลือดกำเดาไหล โดยสรุป อาจพิจารณานำยาพ่นจมูกสูตรผสมระหว่าง AZE และ FLU มาใช้รักษาผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ระดับความรุนแรงอาการปานกลางถึงมากที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถบรรเทาอาการด้วยการใช้ INCS เพียงอย่างเดียว

nasal and ocular symptoms when compared with the use of INCS and INAH monotherapy. Besides, it can also improve the quality of life. The most common adverse effect are bitter taste, headache and nosebleed. In conclusion, the combined AZE and FLU nasal spray should be recommended for the treatment of patients with moderate to severe allergic rhinitis from 12 years old in case of the patients whose symptoms are unable to relieve by INCS alone.

คำสำคัญ: โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้, ยาพ่นจมูก, ยาสูตรผสม azelastine และ fluticasone

Keyword: allergic rhinitis, intranasal spray, combination formula of azelastine and fluticasone

การอ้างอิงบทความ:
กันต์กนก ชัยผดุง. ประสิทธิภาพของยาพ่นจมูกสูตรผสมระหว่าง azelastine hydrochloride และ fluticasone propionate ในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(2):128-40.

Citation:
Chaipadung K. Efficacy of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate intranasal spray on allergic rhinitis. Thai J Hosp Pharm. 2564;31(2):128-40.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายหลักการพิจารณาการเลือกใช้ยารักษา allergic rhinitis ตามแนวทางการรักษา Next-generation ARIA Guidelines ปี ค.ศ. 2020 ได้
2. อธิบายข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาพ่นจมูกสูตรผสมระหว่าง azelastine hydrochloride และ fluticasone propionate ในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ได้

บทนำ

โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) เป็นโรคที่พบบ่อยทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศรวมทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ความชุกที่มีรายงานในปี ค.ศ. 2018 พบในผู้ใหญ่ร้อยละ 10 ถึง 30 และในเด็กพบถึงร้อยละ 40[1] สาเหตุของโรคภูมิแพ้เกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน ได้แก่ พันธุกรรม สิ่งแวดล้อมและโรคร่วม โรคนี้มักจะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยทั้งด้านสุขภาพ การทำกิจวัตรประจำวัน การนอนหลับ การทำงานและการเรียน อาการแสดงมีตั้งแต่ระดับรุนแรงน้อยจนถึงระดับรุนแรงมาก วิธีการรักษาสามารถทำได้หลายวิธี ทั้งวิธีไม่ใช้ยาและการใช้ยา การรักษาโดยไม่ใช้ยา ได้แก่ การกำจัดหรือการหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้น และการผ่าตัด[2] การรักษาโดยการใช้ยา ได้แก่ ยาต้านฮีสตามีนรูปแบบพ่นจมูกและรับประทาน ยาต้านลิวโคไตรอีน ยากลุ่ม mast cell stabilizer ยาสเตียรอยด์รูปแบบพ่นจมูกและรับประทาน รวมถึงยาสเตียรอยด์ผสมกับยาต้านฮีสตามีนรูปแบบพ่นจมูก[3] ในปี ค.ศ. 2020 Next-generation Allergic Rhinitis and its Impact

on Asthma (ARIA) Guidelines ซึ่งปรับปรุงแนวทางการรักษาเพิ่มเติมจาก ARIA guidelines ปี ค.ศ. 2016 โดยเน้นระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ในการพิจารณาเลือกใช้ยา และได้แนะนำการใช้ยา intranasal corticosteroids (INCS) ร่วมกับ intranasal antihistamine (INAH) ชนิด azelastine (AZE) นอกเหนือจาก INCS ที่เป็นการรักษาหลัก เพื่อเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ระดับความรุนแรงอาการปานกลางถึงมากที่ไม่สามารถบรรเทาอาการด้วยการใช้ INCS อย่างเดียว[4] ซึ่งยาพ่นจมูกสูตรผสมระหว่าง INCS ชนิด fluticasone (FLU) และ INAH ชนิด AZE มีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์เร็วที่สุด (5 นาที) ในการบรรเทาอาการทางจมูกและตาเมื่อเปรียบเทียบกับ INCS ที่เป็นยาเดี่ยว INAH ที่เป็นยาเดี่ยว หรือการใช้ INCS ชนิดอื่นร่วมกับ AZE

โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้

โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ คือ โรคที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายชนิดที่มีอาการแสดงทางจมูก จัดเป็น Type 1 Allergic Disease[2] โรคภูมิแพ้ประเภทนี้ อาการของโรคจะเกิดเร็วระยะเวลาเป็นนาทีถึงชั่วโมงภายหลังจากได้รับสารก่อภูมิแพ้หรือสิ่งกระตุ้น ซึ่งสารก่อภูมิแพ้ที่เป็นสาเหตุ คือ สารก่อภูมิแพ้ที่เข้าผ่านทางการหายใจ เป็นสิ่งที่อยู่ทั่วไปในธรรมชาติ เช่น ละอองเกสรดอกไม้ ไรฝุ่น ขนสัตว์ สารเคมีบางชนิด[5] เมื่อร่างกายได้รับสารก่อภูมิแพ้จะมีปฏิกิริยาตอบสนองต่อสารอิมมูโนโกลบูลินอี (IgE) ซึ่งเป็นสารภูมิต้านทานที่มีบทบาทในภาวะภูมิแพ้ประเภทนี้ สารนี้จะถูกสร้างขึ้นมาเพื่อเข้าทำปฏิกิริยากับสารก่อภูมิแพ้ที่หายใจเข้าไป ทำให้เกิดอาการแสดง ได้แก่ อาการคันจมูก จามติดกันหลายครั้ง มีน้ำมูกใส ๆ และอาการคัดจมูก โดยอาจมีอาการคันที่ตา คอ หู หรือที่เพดานปากร่วมด้วย[6,7]

การแบ่งกลุ่มโรค[4]

ARIA Guidelines ปี ค.ศ. 2019 แบ่งชนิดของโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ โดยแบ่งตามระยะเวลาที่แสดงอาการและความรุนแรงของอาการ

- แบ่งตามระยะเวลาที่แสดงอาการ โดยแบ่งเป็น มีอาการเป็นบางครั้ง (intermittent) หมายถึง มีอาการน้อยกว่า 4 วันต่อ 1 สัปดาห์ หรือมีอาการติดต่อกันน้อยกว่า 4 สัปดาห์ และ มีอาการตลอดเวลา (persistent) หมายถึง มีอาการมากกว่า 4 วัน ต่อ 1 สัปดาห์ และมีอาการติดต่อกันนานกว่า 4 สัปดาห์
- แบ่งตามความรุนแรงของอาการ ขึ้นกับอาการและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยแบ่งเป็น อาการน้อย (mild) หมายถึง สามารถนอนหลับได้ตามปกติ ไม่มีปัญหาต่อการทำงานหรือการเรียน ทำกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ และ อาการไม่รบกวนผู้ป่วย ส่วนอาการปานกลางถึงมาก (moderate to severe) คือ มีอาการข้างต้น อย่างน้อยหนึ่งอาการ

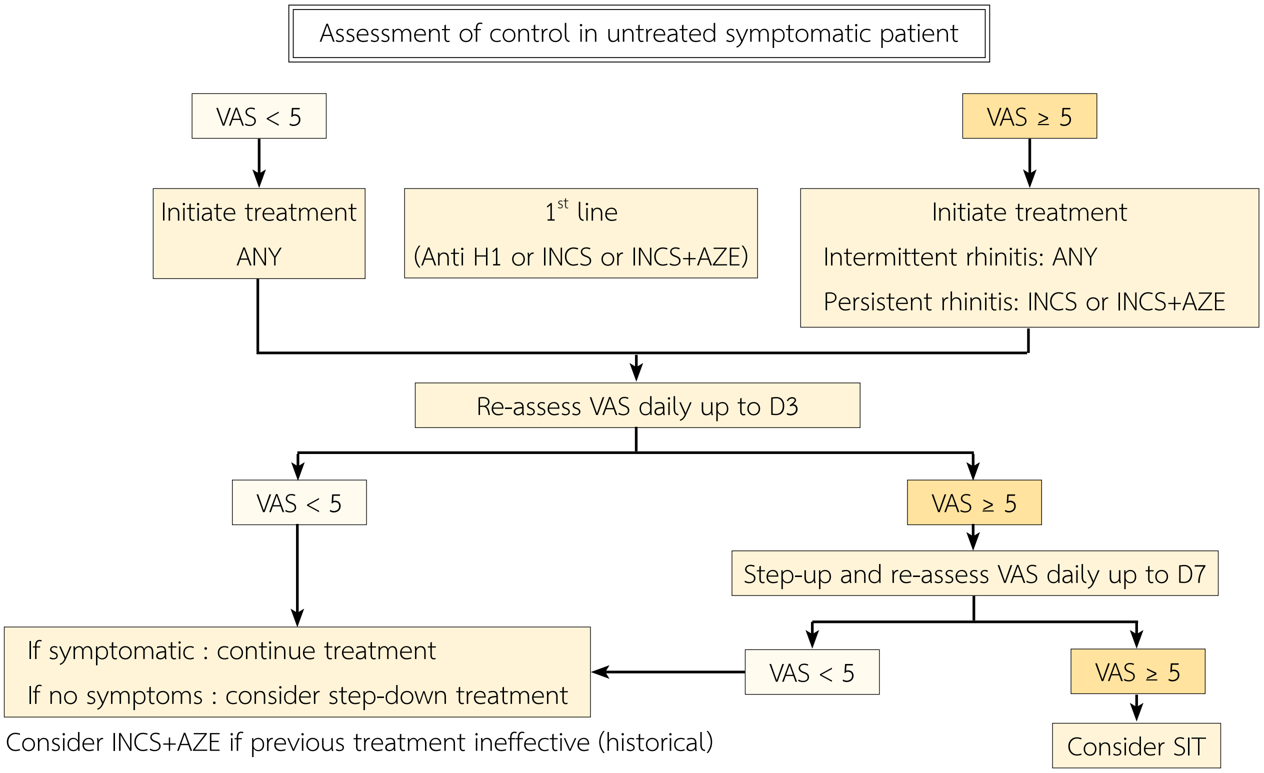
หลักการพิจารณาการเลือกใช้ยารักษา allergic rhinitis[3]

ในปี ค.ศ. 2020 ได้มีการพัฒนา ARIA Guidelines โดยมีการเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาจากแนวทางรุ่นเก่าสู่แนวทางการรักษารุ่นใหม่ เรียกว่า Next-generation ARIA Guidelines ซึ่งประเมินความรุนแรงของอาการของผู้ป่วยโดยวิธี visual analogue scale (VAS) วิธีการประเมินความรุนแรงของอาการโดยวิธี VAS คือ การให้ผู้ป่วยทำเครื่องหมายบนเส้นตรงที่มีสเกลตั้งแต่ 0-10 โดยหมายเลข 0 หมายถึง อาการทางจมูกไม่ส่งผลรบกวนผู้ป่วยเลย และหมายเลข 10 หมายถึง อาการทางจมูกรบกวนผู้ป่วยเป็นอย่างมาก ซึ่งการให้คะแนนจะไม่มีการแยกแต่ละอาการ เช่น น้ำมูกไหล จาม คัน แต่เป็นอาการทางจมูกโดยรวมที่ผู้ป่วยเป็นในเวลานั้น ถ้าผู้ป่วยประเมินอาการได้คะแนนน้อยกว่า 5 จะจัดเป็นระดับอาการน้อย และถ้าคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 5 จัดเป็นระดับอาการปานกลางถึงมาก

การใช้ยารักษาขั้นต้น (initiate treatment) ในผู้ป่วยที่มีอาการแต่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน แสดงในแผนภูมิที่ 1 การเลือกใช้ยารักษาผู้ป่วยระดับอาการน้อย (VAS < 5) และผู้ป่วยระดับอาการปานกลางถึงมาก (VAS ≥ 5) ที่มีอาการเป็นบางครั้ง แพทย์สามารถพิจารณาการ

ใช้ยา 1 ใน 3 ประเภท ได้แก่ ยาต้านฮีสตามีน (antihistamine H1; Anti H1), INCS และ INCS + AZE เป็นลำดับแรกในการรักษา แต่ในผู้ป่วยที่มีระดับ VAS ≥ 5 และมีอาการตลอดเวลา แนะนำให้ใช้ INCS หรือ INCS + AZE เป็นลำดับแรกในการรักษา จากนั้นประเมินอาการผู้ป่วยทุกวันจนถึงวันที่ 3 ของการรักษา ภายหลังประเมินอาการแล้วหาก VAS < 5 แต่ผู้ป่วยยังคงมีอาการ พิจารณาให้คงยาเดิม หรือถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการก็สามารถลดการรักษาด้วยยา (step-down) ลงได้ แต่ในกรณีที่ VAS ≥ 5 ให้เพิ่มการรักษา (step-up) และประเมินอาการซ้ำทุกวันจนถึงวันที่ 7 ของการรักษา เมื่อประเมินแล้ว หาก VAS < 5 สามารถลดการรักษาหรือคงยาเดิมต่อไปขึ้นกับอาการของผู้ป่วย แต่ถ้า VAS ≥ 5 อาจพิจารณาการรักษาแบบ specific immunotherapy

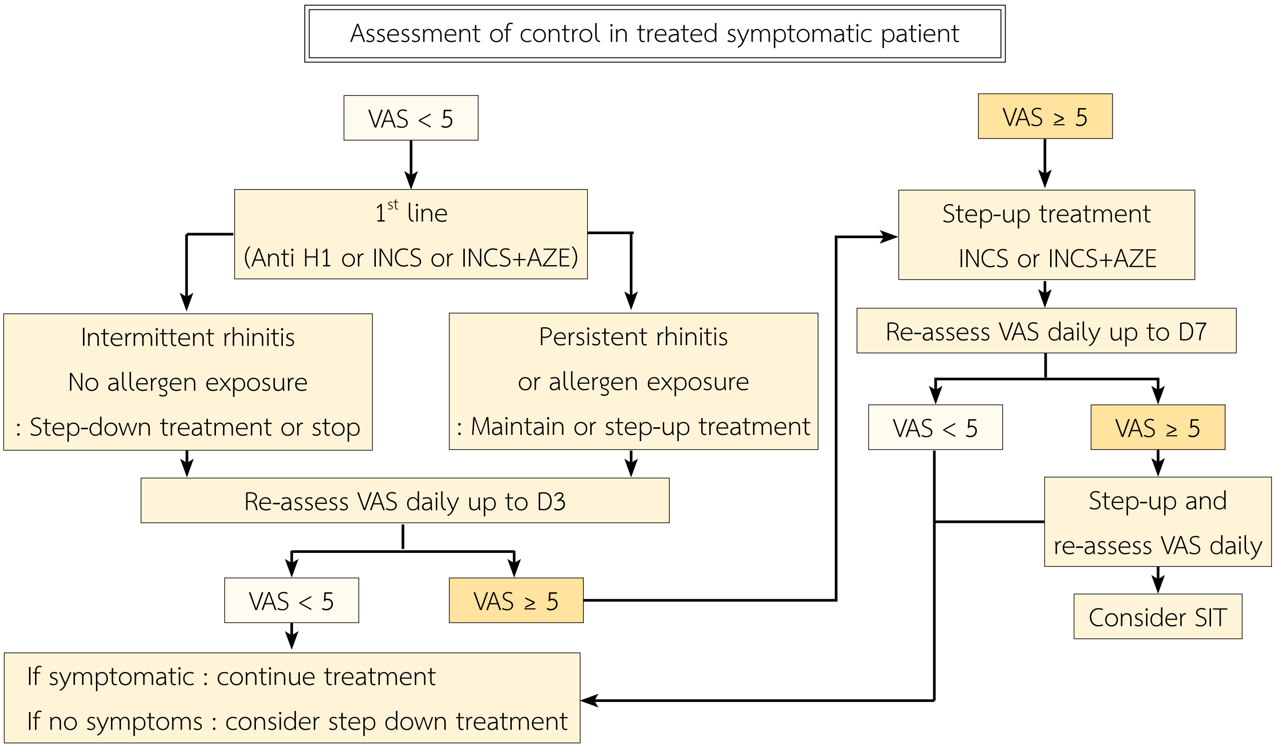
สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการและเคยได้รับการรักษามาก่อน (แผนภูมิที่ 2) ผู้ป่วย VAS < 5 แพทย์สามารถพิจารณาการใช้ยา 1 ใน 3 ประเภท ได้แก่ Anti H1, INCS และ INCS + AZE เป็นลำดับแรกในการรักษา หลังจากเลือกยาสำหรับรักษาแล้ว จะต้องประเมินระยะเวลาที่แสดงอาการและการสัมผัสสิ่งกระตุ้น ผู้ป่วยที่มีอาการเป็นบางครั้ง ไม่ได้สัมผัสสิ่งกระตุ้น สามารถลดการรักษาหรือหยุดใช้ยาได้ แต่ผู้ป่วยที่มีอาการตลอดเวลาหรือยังคงสัมผัสสิ่งกระตุ้น พิจารณาให้คงการรักษาเดิมหรือหากอาการผู้ป่วยไม่ดีขึ้นให้เพิ่มการรักษาและควรประเมินอาการผู้ป่วยทุกวันจนถึงวันที่ 3 ของการรักษา เมื่อประเมินแล้ว ผู้ป่วย VAS < 5 ที่ยังมีอาการพิจารณาให้ยาเดิมหรือถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการก็สามารถลดการรักษาด้วยยาลงได้ สำหรับผู้ป่วยที่ VAS ≥ 5 ตั้งแต่ก่อนการรักษาและผู้



แผนภูมิที่ 1 การพิจารณาการเลือกใช้ยารักษา allergic rhinitis ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน
อ้างอิงจาก Next-generation ARIA Guidelines 2020[3]
Anti H1 = antihistamine H1; AZE = azelastine; D = day; INCS = intranasal corticosteroid; SIT = specific immunotherapy; VAS = visual analogue scale

ป่วยที่ได้รับยารักษามาแล้วแต่มีอาการมากขึ้น พิจารณาเพิ่มการรักษาโดยเพิ่มจาก INCS หรือ INCS + AZE จากนั้นประเมินอาการซ้ำทุกวันจนถึงวันที่ 7 ของการรักษา ถ้า VAS < 5 สามารถลดการรักษาหรือคงยาเดิมต่อไป หาก VAS ≥ 5 ให้พิจารณาเพิ่มการรักษาและประเมินการรักษาซ้ำทุกวันหรือพิจารณาการรักษาแบบ specific immunotherapy

ส่วนการปรับยา Next-generation ARIA Guidelines 2020 ได้แบ่งการรักษาออกเป็น 5 ระดับ ดังนี้ ระดับที่ 1 ยาต้านฮีสตามีนรุ่นที่ 2 ทั้งรูปแบบรับประทาน พ่นจมูก และ หยอดตา ยาต้านลิวโคไตรอีน หรือ ยากลุ่ม mast cell stabilizer ระดับที่ 2 ยาสเตียรอยด์พ่นจมูก ระดับที่ 3 ยาสเตียรอยด์พ่นจมูกผสมยาต้านฮีสตามีนพ่นจมูก ชนิด AZE ระดับที่ 4 ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานและระดับที่ 5 การให้วัคซีนภูมิแพ้[3] ซึ่งหลักการเลือกการรักษาด้วยยาของ Next-generation ARIA Guidelines 2020[4] ขึ้นอยู่กับ 9 ปัจจัย ได้แก่ 1.ความชอบของผู้ป่วย 2.อาการแสดง ความรุนแรงของอาการและโรคร่วม 3.ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษา 4.ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ 5.การรักษาในปัจจุบัน 6.ประวัติการตอบสนองต่อยาที่ใช้รักษา 7.ผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยทั้งการนอนหลับและการทำงาน 8.หลักการการดูแลตนเอง และ 9.การเข้าถึงยา เมื่อเปรียบเทียบกับ ARIA Guidelines 2016[8] ที่แนะนำการใช้ทั้ง INCS ร่วมกับ INAH หรือการใช้ INCS เพียงอย่างเดียวสำหรับรักษาผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ทั้งที่เป็นเฉพาะฤดูกาลและตลอดทั้งปี หลักการเลือกการรักษา ขึ้นอยู่กับความชอบของผู้ป่วย การเข้าถึงยา และค่ารักษา แต่



แผนภูมิที่ 2 การพิจารณาการเลือกใช้ยารักษา allergic rhinitis ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน อ้างอิงจาก Next-generation ARIA Guidelines 2020[3]
Anti H1 = antihistamine; AZE = azelastine; D = day INCS = intranasal corticosteroid; SIT = specific immunotherapy; VAS = visual analogue scale

บทความปริทัศน์ (Review Article)

พบว่าเมื่อเริ่มต้นของการรักษาใน 2 สัปดาห์แรก การใช้ INCS ร่วมกับ INAH ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์เร็วกว่าการใช้ INCS เพียงอย่างเดียวซึ่งให้ผลเป็นที่น่าพอใจในการบรรเทาอาการในผู้ป่วยบางราย ดังนั้นจึงเป็นเหตุผลในการปรับปรุง guideline ปี 2020 ที่แนะนำการเลือกรักษาด้วย INCS หรือ INCS + AZE สำหรับผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ทั้งผู้ที่มีอาการน้อยจนถึงอาการรุนแรง โดยเน้นระยะเวลาในการออกฤทธิ์เป็นเกณฑ์ เนื่องจากแนวทางการรักษาแนะนำให้ใช้ทั้ง INCS และ INCS + AZE ถึงแม้ว่าในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก แพทย์จะเลือกใช้ INCS เป็นทางเลือกแรกในการรักษา แต่ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ค่อนข้างช้าโดยเฉลี่ย 6-12 ชั่วโมง[9] และใช้เวลาประมาณ 2-4 สัปดาห์จึงสามารถออกฤทธิ์ได้เต็มที่[10]

ยาพ่นจมูกสูตรผสมระหว่าง azelastine hydrochloride และ fluticasone propionate

เนื่องจาก ARIA Guidelines 2016 ได้แนะนำการใช้ยาพ่นจมูกสูตรผสมระหว่าง INCS และ INAH แต่ไม่ได้ระบุชนิดของยา ดังนั้น Next-generation ARIA Guidelines 2020 จึงทดสอบระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์โดยทำการทดสอบการใช้ยาของอาสาสมัครผ่าน Ontario environmental exposure chamber[3] ซึ่งได้ใช้ยาหลายชนิดในการทดสอบ ประเมินผลลัพธ์จากอาการทางจมูก (total nasal symptom score, TNSS) และอาการโดยรวมทั้งจมูกและตา (mixed symptom score, MSS) ผลการทดสอบแสดงในตารางที่ 1

ยาที่ใช้สำหรับทดสอบมีทั้งยารูปแบบพ่นจมูก ได้แก่ ยาในกลุ่ม INAH และ ยาในกลุ่ม INCS ที่เป็นยา

ตารางที่ 1 ผลการทดสอบระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ของยาในอาสาสมัครที่ได้รับสารก่อภูมิแพ้โดยการทดสอบใน Ontario environmental exposure chambers[3]

ยา	รูปแบบ	ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์	ตัวชี้วัด
Azelastine	Nasal spray	15 min	TNSS
MP-AzeFlu (azelastine hydrochloride + fluticasone propionate)	Nasal spray	5 min	TNSS
Fluticasone propionate + oral loratadine (10 mg)	Nasal spray + tablet	160 min	TNSS
Olopatadine	Nasal spray	90 min	TNSS
Ciclesonide	Nasal spray	60 min	TNSS
Budesonide	Nasal spray	8 hr	TNSS
Budesonide and Azelastine	Nasal spray	20 min	-
CDX-313 (solubilized budesonide + azelastine)	Nasal spray	20 min	TNSS
Levocetirizine	Tablet	160 min	MSS

MSS = mixed symptom score; TNSS = total nasal symptom score

เดี่ยว และยาต้านฮีสตามีนชนิดรับประทาน รวมถึงยาสูตรผสมระหว่าง INCS และ INAH ด้วย เมื่อพิจารณาข้อมูลจากตารางที่ 1 มียาสูตรผสมระหว่าง INCS และ INAH 2 ชนิด ได้แก่ AZE ร่วมกับ FLU (MP-AzeFlu) และ budesonide ร่วมกับ AZE พบว่า MP-AzeFlu มีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์เร็วที่สุด โดยออกฤทธิ์บรรเทาอาการทางจมูกอันได้แก่ อาการคัดจมูก คันจมูก น้ำมูกไหลและจาม ภายใน 5 นาที ส่วนยารับประทานมีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์นานที่สุด ดังนั้น Next-generation ARIA Guidelines 2020 จึงได้นำยาสูตรผสมระหว่าง AZE และ FLU บรรจุเพิ่มเข้ามาในแนวทางการรักษาเพื่อเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถบรรเทาอาการได้ด้วย INCS เพียงอย่างเดียว

คุณสมบัติของ azelastine hydrochloride และ fluticasone propionate

Azelastine hydrochloride nasal spray เป็นยารูปแบบพ่นจมูกในกลุ่มยาต้านฮีสตามีนรุ่นที่ 2 ได้รับการรับรองให้ใช้ในประเทศอังกฤษสำหรับรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ชนิดเป็นเฉพาะฤดูกาลและชนิดเป็นตลอดทั้งปีในปี ค.ศ.1991 และได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาสำหรับรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ชนิดเป็นเฉพาะฤดูกาลตั้งแต่ปี ค.ศ.1996 และโรคจมูกอักเสบชนิดไม่แพ้ในปี ค.ศ.1999[11] กลไกการออกฤทธิ์ คือ แย่งจับกับ histamine receptors โดยเฉพาะ H1-receptor ทำให้ฮีสตามีนไม่สามารถทำงานได้ และยังมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างและปลดปล่อย leukotrienes จากโพรงจมูกของผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ นอกจากนี้สามารถยับยั้ง substance P และ bradykinin ที่มีบทบาทต่ออาการคันจมูกและอาการจาม จุดเด่นของยา คือ ออกฤทธิ์เร็ว ลดอาการคันจมูก จาม น้ำมูกใส คันตา และคัดจมูก[2]

Fluticasone propionate nasal spray เป็นยาในกลุ่มสเตียรอยด์รูปแบบพ่นจมูก คำแนะนำของ Next-generation ARIA Guidelines 2020 แนะนำให้ใช้ INCS เป็นทางเลือกแรกในการรักษาผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ที่มีระดับความรุนแรงอาการปานกลางถึงมาก[3] กลไกการออกฤทธิ์ คือ จับกับ steroid-receptor แล้วเข้าสู่นิวเคลียสของเซลล์ ไปทำปฏิกิริยากับดีเอ็นเอทำให้มีผลต่อการสังเคราะห์โปรตีน โดยยับยั้งการสร้างเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ลดการหลั่งสารสื่ออักเสบและป้องกันไม่ให้เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบผ่านเข้าร่างกายมากเกินไป[10] จุดเด่นของยา คือ ประสิทธิภาพสูง สามารถลดอาการทางจมูกได้ทุกอาการและลดอาการทางตา[7] รวมถึงสามารถลดความไวของจมูกต่อสิ่งกระตุ้นได้[9]

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาพ่นจมูก azelastine hydrochloride และ fluticasone propionate ในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้

ปัจจุบันข้อมูลสนับสนุนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาพ่นจมูก azelastine hydrochloride และ fluticasone propionate ในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ มีหลากหลายงานวิจัย ซึ่งงานวิจัยส่วนใหญ่เน้นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยาสูตรผสม INCS ร่วมกับ AZE และยาเดี่ยว INCS หรือ INAH ตัวชี้วัดของการศึกษาประเมินความรุนแรงของอาการโดยวิธี VAS ประเมินอาการทางจมูก (total nasal symptom score: TNSS) ประกอบด้วย 4 อาการ ได้แก่ อาการคัดจมูก คันจมูก น้ำมูกไหลและจาม ประเมินอาการทางตา (total ocular symptom score: TOSS) ประกอบด้วยอาการทางตา 3 อาการ ได้แก่ อาการคันตา น้ำตาไหล และอาการตาแดง คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยประเมินจาก Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) ประกอบด้วย 7 หัวข้อ ได้แก่ กิจกรรมที่ทำได้จำกัด ปัญหาการนอนหลับ อาการทางจมูก อาการทางตา อาการที่ไม่ใช่อาการทางจมูกหรือตา ปัญหาในการปฏิบัติ และอารมณ์ การรายงานผลโดยมีเกณฑ์คะแนน 7 คะแนน (เลข 0 หมายถึง ไม่บกพร่องเลย เลข 6 หมายถึงบกพร่องอย่างรุนแรง) รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ประสิทธิภาพของยาพ่นจมูก MP-AzeFlu ที่บรรจุอยู่ในอุปกรณ์เดียวกันก่อนและหลังได้รับยาสำหรับผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ประเภทมีอาการตลอดเวลา ระดับความรุนแรงอาการปานกลางถึงมาก

Kaulsay และคณะ[12] ศึกษาประสิทธิภาพของยาพ่นจมูก MP-AzeFlu ที่บรรจุอยู่ในอุปกรณ์เดียวกันในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ประเภทมีอาการตลอดเวลา ระดับความรุนแรงอาการปานกลางถึงมาก ศึกษาแบบ prospective noninterventional study เปรียบเทียบอาการของผู้ป่วยก่อนได้รับยาและหลังจากได้รับยา MP-AzeFlu จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 53 ราย มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี ในการศึกษานี้ผู้ป่วยจำนวน 51 รายมีประวัติได้รับยาต้านฮีสตามีนทั้งแบบรับประทานและพ่นจมูก และ 5 รายมีประวัติได้รับยาสเตียรอยด์พ่นจมูกและยาสเตียรอยด์แบบรับประทาน ระยะเวลาการศึกษาทั้งหมด 42 วัน วิธีการบริหารยา คือ พ่นจมูกทั้งสองข้าง ข้างละ 1 ทีวันละ 2 ครั้ง การประเมินผลลัพธ์ของการศึกษาใช้วิธี VAS โดยให้ผู้ป่วยบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับความรุนแรงของอาการ คุณภาพของการนอนหลับและระดับการควบคุมโรค ซึ่งแบ่งเป็น 4 ระดับ ได้แก่ ควบคุมอาการของโรคได้ดี (well controlled) ควบคุมอาการได้ไม่ดี (partly controlled) ควบคุมอาการไม่ได้ (uncontrolled) และไม่ทราบ (unknown) และการใช้กล้องส่องตรวจในโพรงจมูก (endoscopy) รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การประเมินอาการโดยใช้ VAS ให้ผู้ป่วยประเมินอาการด้วยตนเองในวันที่ 0 (baseline), 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35 และวันที่ 42 ช่วงคะแนนตั้งแต่ 0 มิลลิเมตร (อาการทางจมูกไม่ส่งผลรบกวนผู้ป่วยเลย) จนถึง 100 มิลลิเมตร (อาการทางจมูกรบกวนผู้ป่วยเป็นอย่างมาก) ผลการศึกษาพบว่า ในวันที่ 0 คือวันก่อนได้รับ MP-AzeFlu มีค่าเฉลี่ยคะแนนอยู่ที่ 73.4 มิลลิเมตร เมื่อผู้ป่วยได้รับ MP-AzeFlu ค่าเฉลี่ยของคะแนนลดลงอย่างต่อเนื่องในระหว่างการศึกษาโดยเฉพาะในช่วง 1 สัปดาห์แรกของการศึกษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประเมินคะแนนน้อยกว่า 50 มิลลิเมตรในช่วง 7 วันแรก ซึ่งถือว่าเป็นคะแนนที่ผู้ป่วยสามารถควบคุมอาการได้ดีตามคำนิยามของ ARIA Guidelines และวันที่ 28 ของการศึกษา ค่าเฉลี่ยของคะแนน คือ 31.5 มิลลิเมตร ซึ่งแตกต่างจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P* value <0.0001) และวันที่ 42 ของการศึกษา ค่าเฉลี่ยของคะแนน คือ 28.1 มิลลิเมตร (*P* value <0.0001) ผลลัพธ์เมื่อสิ้นสุดการศึกษาความรุนแรงของอาการผู้ป่วยลดลงจาก baseline 45.3 มิลลิเมตร การรายงานระดับการควบคุมโรค พบว่า ในตอนเช้าหลังจากวันที่ผู้ป่วยได้รับ MP-AzeFlu ผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 5.7) รายงานผลว่า สามารถควบคุมอาการของโรคได้เป็นอย่างดี ผู้ป่วยจำนวน 27 ราย (ร้อยละ 50.9) รายงานผลว่า ควบคุมอาการได้ไม่ดี และ 23 ราย (ร้อยละ 43.4) รายงานผลว่าควบคุมอาการไม่ได้ แต่เมื่อสิ้นสุดการศึกษาผู้ป่วยร้อยละ 75 มีระดับการควบคุมโรคอยู่ในระดับสามารถควบคุมอาการของโรคได้เป็นอย่างดี คุณภาพการนอนหลับ ให้ผู้ป่วยประเมินคะแนนด้วยตนเองเช่นเดียวกับการประเมินความรุนแรงอาการโดยมีคะแนนตั้งแต่ 1 (คุณภาพการนอนหลับแย่มาก) ถึง 5 (คุณภาพการนอนหลับดีมาก) ประเมินอาการในทุก 7 วันของการศึกษา ผลการศึกษาพบว่า จากวันที่ 0 ถึงวันที่ 28 คุณภาพการนอนหลับของผู้ป่วยดีขึ้น ผู้ป่วยมีคุณภาพการนอนหลับที่ดีหรือดีมากเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 25 ในวันที่ 0 เป็นร้อยละ 78.4 ในวันที่ 28 และร้อยละ 81 ในวันที่ 35 และร้อยละ 85.7 ในวันที่ 42 เมื่อสิ้นสุดการศึกษาไม่มีผู้ป่วยรายใดรายงานคุณภาพการนอนหลับอยู่ในระดับแย่มาก สำหรับการใช้กล้องส่องตรวจในโพรงจมูกจะตรวจในวันที่ 0 และวันที่ 28 ของการศึกษา ประเมินอาการบวมของเยื่อบุโพรงจมูก น้ำมูก และเยื่อบุโพรงจมูกแดง ประเมินโดยการแบ่งคะแนนเป็น 3 ระดับ ได้แก่ ไม่มีอาการ มีอาการน้อย และมีอาการรุนแรง ผลการศึกษา พบว่าหลังจากผู้ป่วยได้รับ MP-AzeFlu สัดส่วนของอาการบวมลดลงจากร้อยละ 53.1 ในวันที่ 0 เป็นร้อยละ 3.8 ในวันที่ 28 ซึ่งให้ผลลัพธ์คล้ายกันในการลดน้ำมูก (ร้อยละ 28.3 และลดลงเป็นร้อยละ 4.8) และเยื่อบุโพรงจมูกแดง (ร้อยละ 34.9 และลดลงเป็นร้อยละ 0) คะแนนโดยรวมทั้ง 3 อาการ ลดลงจาก base-

line อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P* value < 0.0001) ในด้านของความปลอดภัย พบว่าผู้ป่วยสามารถทนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ดี มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากผู้ป่วย 2 ราย ได้แก่ อาการง่วงซึมและอ่อนเพลียไม่มีแรง ซึ่งอาจจะไม่เกี่ยวข้องกับยาที่ใช้ในการศึกษา ดังนั้นจึงสามารถสรุปการศึกษาได้ว่า MP-AzeFlu เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ในผู้ป่วยประเภทมีอาการตลอดเวลาระดับความรุนแรงอาการปานกลางถึงมาก นอกจากจะสามารถควบคุมอาการ ลดความรุนแรงของโรคได้ดีแล้วยังสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตด้านการนอนหลับได้ดีขึ้น แต่ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาที่ขาดกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง เนื่องจากไม่ได้เป็นการศึกษาแบบสุ่ม จึงอาจพิจารณาการศึกษาที่มีการศึกษาการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในการศึกษาถัดไป

ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์และความปลอดภัยของยาพ่นจมูก MP-AzeFlu เปรียบเทียบกับ loratadine ชนิดรับประทานร่วมกับยาพ่นจมูก fluticasone propionate ในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ชนิดที่มีอาการเฉพาะฤดู

Bousquet และคณะ[13] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ระหว่าง MP-AzeFlu และ loratadine ชนิดรับประทาน (LORA) ร่วมกับยาพ่นจมูก fluticasone propionate (intranasal fluticasone propionate, INFP) ในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ชนิดที่มีอาการเฉพาะฤดูจำนวน 78 คน อายุ 18-55 ปี โดยทำการศึกษาแบบ randomized controlled clinical trial (RCT) ใน allergen exposure chamber แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 MP-AzeFlu กลุ่มที่ 2 LORA + INFP กลุ่มที่ 3 ยาหลอก ในอัตราส่วนจำนวนคน 1:1:1 และทำการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 4 ชั่วโมง ยาที่ผู้ป่วยต้องหยุดก่อนเข้าร่วมการศึกษาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ได้แก่ ยาต้านฮีสตามีน ยาสเตียรอยด์ทุกรูปแบบ และยาปฏิชีวนะ ผลลัพธ์หลักในการศึกษา คือ ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์วัดจากคะแนนประเมินอาการทางจมูก (TNSS) ผลลัพธ์การศึกษารอง ได้แก่ ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์วัดจากคะแนนประเมินอาการทางตา (TOSS) คะแนนประเมินอาการทางจมูกและตา (T7SS) ประเมินระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ของอาการสำคัญแต่ละอาการ 7 อาการ ได้แก่ อาการคัดจมูก อาการจาม น้ำมูกไหล คันจมูก คันตา ตาแดงและน้ำตาไหล และ VAS รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาด้วย ผลลัพธ์การศึกษาหลัก การประเมิน TNSS พบว่าระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกของกลุ่มที่ได้รับ MP-AzeFlu ถูกบันทึกข้อมูลไว้ที่ 5 นาที และ 150 นาทีสำหรับ LORA + INFP ซึ่งเป็นเวลาที่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P* value = 0.035 และ 0.001 ตามลำดับ) ผลลัพธ์การศึกษารอง ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกของกลุ่มที่ได้รับ MP-AzeFlu สำหรับการประเมิน TOSS, T7SS และ VAS คือ 10 นาที และ 2 ชั่วโมงสำหรับ LORA + INFP ซึ่งเป็นเวลาที่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (TOSS *P* value <0.001 และ 0.0223 ตามลำดับ ; T7SSP *P* value <0.001 และ 0.049 ตามลำดับ ; VAS *P* value = 0.0026 และ 0.0301 ตามลำดับ) และเมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่าง MP-AzeFlu และ LORA+INFP พบความแตกต่างของระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ได้ตั้งแต่ 5 นาทีแรกของการได้รับยาของทุกการประเมิน (*P* value <0.05) การประเมินระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มที่ได้รับ MP-AzeFlu โดยแบ่งตามอาการสำคัญทั้ง 7 อาการ อาการทางจมูก ได้แก่ อาการคันจมูก สามารถบรรเทาอาการได้ใน 5 นาที น้ำมูกไหลสามารถบรรเทาอาการได้ใน 15 นาที อาการจามและอาการคัดจมูก สามารถบรรเทาอาการได้ใน 10 นาที และอาการทางตา ได้แก่ อาการคันตาและน้ำตาไหล สามารถบรรเทาอาการได้ใน 10 นาที ตาแดง สามารถบรรเทาอาการได้ใน 15 นาที (*P* value <0.05) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา กลุ่มที่ได้รับ MP-AzeFlu มีรายงานว่าพบอาการปวดศีรษะ เลือดกำเดาไหล แต่เป็นอาการไม่รุนแรงและสามารถรักษาหายได้ กลุ่มที่ได้รับ LORA + INFP พบภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ อาการชา ปวดแสบปวดร้อน เมื่อสิ้นสุดการศึกษาไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรง

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาพ่นจมูก azelastine-fluticasone ที่บรรจุอยู่ในอุปกรณ์เดียวกันเปรียบเทียบกับยาพ่นจมูก azelastine ยาพ่นจมูก fluticasone และยาหลอก ในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ชนิดที่มีอาการเฉพาะฤดูระดับความรุนแรงอาการปานกลางถึงมาก

Hampel และคณะ[14] ศึกษาประสิทธิภาพการใช้ยาพ่นจมูก AZE-FLU ในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ชนิดที่มีอาการเฉพาะฤดูระดับความรุนแรงอาการปานกลางถึงมาก ทำการศึกษาแบบ RCT จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา 607 คน อายุ 12-75 ปี ระยะเวลาการศึกษา 14 วัน แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ยาพ่นจมูกสูตรผสม AZE-FLU จำนวน 153 คน กลุ่มที่ 2 ยา 0.1% AZE จำนวน 152 คน กลุ่มที่ 3 ยา FLU จำนวน 151 คน และกลุ่มที่ 4 ยาหลอก จำนวน 151 คน วิธีการบริหารยาคือ พ่นจมูกทั้งสองข้างข้างละ 1 ทีวันละ 2 ครั้ง ผลลัพธ์หลักด้านประสิทธิภาพ ศึกษาการเปลี่ยนแปลงคะแนนอาการทางจมูก (TNSS) จาก baseline ผลลัพธ์รองของการศึกษา ได้แก่ การให้คะแนนอาการสำคัญด้าน TNSS แต่ละอาการ การเปลี่ยนแปลงคะแนน TNSS ในแต่ละวัน การเปลี่ยนแปลงคะแนนอาการทางตา (TOSS) จาก baseline ประเมินคุณภาพชีวิต โดยการทำแบบสอบถาม 28-item RQLQ ผลการศึกษาพบว่า เมื่อครบการศึกษา 14 วันคะแนนการเปลี่ยนแปลงจาก baseline (18.8, 18.1, 18.3 และ 18.7 ตามลำดับ) ของ TNSS กลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 3 กลุ่ม มีคะแนนที่ดีขึ้นจาก baseline (-5.31, -3.25 และ -3.84 ตามลำดับ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P* value <0.001) คิดเป็นร้อยละ 28.4 ในกลุ่มที่ได้รับยาสูตรผสม AZE-FLU, ร้อยละ 16.4 ในกลุ่มที่ได้รับ AZE และร้อยละ 20.4 ในกลุ่มที่ได้รับ FLU ผลลัพธ์รองของการศึกษา การให้คะแนนอาการสำคัญด้าน TNSS แต่ละอาการ ได้แก่ อาการคัดจมูก น้ำมูกไหล คันจมูกและจาม เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 3 กลุ่ม มีคะแนนความเปลี่ยนแปลงจาก baseline ของ 4 อาการด้านจมูกดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P* value <0.05) การเปลี่ยนแปลงคะแนน TNSS ในแต่ละวันแสดงประสิทธิภาพของการให้ยาสูตรผสมบรรเทาอาการได้ดีกว่าการได้รับ AZE หรือยาหลอกตั้งแต่วันที่ 1 จนถึงวันที่ 14 ของการศึกษา (*P* value <0.01) และบรรเทาอาการได้ดีกว่า FLU (*P* value <0.01) ยกเว้นวันที่ 10 และ 11 ของการศึกษา ในส่วนของคะแนนการเปลี่ยนแปลง TOSS จาก baseline กลุ่มที่ได้รับยาสูตรผสมมีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ FLU และยาหลอก (*P* value <0.01) แต่ไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับ AZE ด้านการประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 3 กลุ่ม มีคุณภาพชีวิตดีขึ้นจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P* value <0.001) ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงคะแนน RQLQ จาก baseline ของทั้ง 3 กลุ่ม เป็นดังนี้ 1.60 คะแนนในกลุ่มยาสูตรผสม AZE-FLU, 1.17 คะแนนในกลุ่ม AZE, 1.43 คะแนนในกลุ่ม FLU และ 1.01 คะแนนในกลุ่มยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาสูตรผสม AZE-FLU และ AZE พบการเปลี่ยนแปลงด้านคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P* value = 0.005) เช่นเดียวกับการเปรียบเทียบกับยาหลอก (*P* value <0.001) แต่ไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับ fluticasone (*P* value = 0.29) ด้านความปลอดภัย พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 3 กลุ่มสามารถทนอาการไม่พึงประสงค์ได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในกลุ่มที่ได้รับยา 3 กลุ่ม คือ รับรู้รสขม (ร้อยละ 7.2 ในกลุ่มยาสูตรผสม ร้อยละ 2 ในกลุ่ม AZE และร้อยละ 0 ในกลุ่ม FLU) เลือดกำเดาไหล (ร้อยละ 3.9 ในกลุ่มยาสูตรผสมและกลุ่ม FLU ร้อยละ 2.6 ในกลุ่ม AZE) และปวดศีรษะ (ร้อยละ 2.6 ในกลุ่มยาสูตรผสม ร้อยละ 1.3 ในกลุ่ม AZE และร้อยละ 3.9 ในกลุ่ม FLU)

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาพ่นจมูกสูตรผสม azelastine hydrochloride และ fluticasone propionate เปรียบเทียบกับยาพ่นจมูก azelastine hydrochloride ในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ ระดับความรุนแรงอาการปานกลางถึงมาก

Lalitha และคณะ[15] ศึกษาประสิทธิภาพและความ

ปลอดภัยของยาพ่นจมูกสูตรผสมระหว่าง azelastine hydrochloride และ fluticasone propionate เปรียบเทียบกับยาพ่นจมูก azelastine hydrochloride ในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ ระดับความรุนแรงอาการปานกลางถึงมาก ทำการศึกษาแบบ RCT จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา 70 คน อายุระหว่าง 18-65 ปี ระยะเวลาการศึกษา 14 วัน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่ม A ได้รับ azelastine hydrochloride จำนวน 35 คน กลุ่ม B ได้รับยาสูตรผสมระหว่าง azelastine hydrochloride และ fluticasone propionate จำนวน 35 คน วิธีการบริหารยา คือ พ่นจมูกทั้งสองข้าง ข้างละ 2 ทีวันละ 2 ครั้ง ผลลัพธ์ของการศึกษา ด้านประสิทธิภาพศึกษาจากคะแนนการเปลี่ยนแปลงจาก baseline ของ TNSS (9.88 ในกลุ่ม A และ 9.97 ในกลุ่ม B) และ TOSS (5.8 ในกลุ่ม A และ 6.08 ในกลุ่ม B) เมื่อสิ้นสุดการศึกษา พบว่าคะแนน TNSS ในกลุ่ม A คือ 5.78 และ ในกลุ่ม B คือ 2.71 แปลผลได้ว่า กลุ่ม B สามารถลดอาการทางจมูกได้มากกว่ากลุ่ม A และเป็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P* value < 0.0001) คะแนน TOSS ในกลุ่ม A คือ 1.60 และ ในกลุ่ม B คือ 1.04 ซึ่งทั้งสองกลุ่มแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ baseline (*P* value < 0.0001) และกลุ่ม B สามารถลดอาการทางตาได้มากกว่ากลุ่ม A อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P* value < 0.0016) สำหรับด้านความปลอดภัย ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มสามารถทนต่อยาได้ดี รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยในระหว่างการศึกษา ได้แก่ รับรู้รสขม (ร้อยละ 6 ในกลุ่ม A และร้อยละ 11.4 ในกลุ่ม B) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 3 ในกลุ่ม A และร้อยละ 8.5 ในกลุ่ม B) เมื่อสิ้นสุดการศึกษาไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรง

Ilyina และคณะ[16] ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยาพ่นจมูกสูตรผสมระหว่าง azelastine hydrochloride และ fluticasone propionate (MP-AzeFlu) ที่บรรจุอยู่ในผลิตภัณฑ์เดียวกันเปรียบเทียบกับยาพ่นจมูก azelastine hydrochloride สำหรับรักษาผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ชนิดที่มีอาการเฉพาะฤดูในประเทศรัสเซีย จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา 149 คนที่มีระดับความรุนแรงอาการปานกลางถึงมากหรือผู้ป่วยโรคเยื่อบุตาอักเสบจากภูมิแพ้ อายุระหว่าง 18-65 ปี ทำการศึกษาแบบ RCT ระยะเวลาการศึกษา 14 วัน มีการเว้นช่วงระหว่างเปลี่ยนการศึกษา 3 วัน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับ MP-AzeFlu จำนวน 75 คน กลุ่มที่ 2 ได้รับ AZE จำนวน 74 คน วิธีการบริหารยา คือ พ่นจมูกทั้งสองข้าง ข้างละ 1 ที วันละ 2 ครั้ง ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ การเปลี่ยนแปลงคะแนนอาการทางจมูก (TNSS) จาก baseline เมื่อวัดช่วงเช้าและช่วงเย็น ผลลัพธ์รองของการศึกษา คือ คะแนนการเปลี่ยนแปลงอาการทางตา (TOSS) และคะแนนอาการทางจมูกและตา (T7SS) ประเมินคุณภาพชีวิต โดยการทำแบบสอบถาม 28-item RQLQ รวมถึงศึกษาความปลอดภัย อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาด้วย ผลการศึกษาหลัก พบว่า กลุ่มที่ได้ MP-AzeFlu คะแนน TNSS ลดลงจาก baseline เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ AZE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Difference -2.47; 95%CI: –3.65 ถึง –1.30; *P* value < 0.001) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้จะพบการเปลี่ยนแปลงตั้งแต่วันที่ 2 ของการศึกษาและคงอยู่ไปถึงวันสิ้นสุดการศึกษา คือ 14 วัน ผลลัพธ์รองของการศึกษา ได้แก่ คะแนน TOSS ลดลงจาก baseline เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ AZE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Difference -1.62; 95%CI: –2.32 ถึง –0.92; *P* value < 0.001) และคะแนน T7SS ลดลงจาก baseline เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ AZE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (Difference –4.34; 95%CI: –5.98 ถึง –2.70; *P* value < 0.001) นอกจากนี้ยังพบว่าอาการของกลุ่มที่ได้รับ MP-AzeFlu ตอบสนองต่อยาได้เร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับ AZE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (เวลาการตอบสนองต่อยา 3 วันและ 6 วันตามลำดับ) (*P* value < 0.0001)

การประเมินคุณภาพชีวิตจากการทำแบบทดสอบ RQLQ พบว่า กลุ่มที่ได้ MP-AzeFlu คะแนนคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยในทุก ๆ ด้าน มีคะแนนเฉลี่ยลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ baseline มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ AZE (-2.91 คะแนน และ -2.05 คะแนน ตามลำดับ) ใน

ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ พบว่าผู้ป่วยส่วนมากสามารถทนอาการไม่พึงประสงค์ได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานบ่อย ได้แก่ อาการปวดศีรษะ ซึ่งมีรายงานทั้งหมด 10 ราย จากกลุ่ม MP-AzeFlu 5 ราย (ร้อยละ 6.7) และกลุ่ม AZE 5 ราย (ร้อยละ 6.8) การรับรสเปลี่ยนแปลง 1 รายในกลุ่ม MP-AzeFlu (ร้อยละ 1.3) และ 3 รายในกลุ่ม AZE (ร้อยละ 4.1) รวมถึงอาการง่วงนอนและอาการจาม ไม่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงในการศึกษานี้

บทสรุป

การพิจารณาเลือกใช้ยาสำหรับรักษาผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ พิจารณาได้หลายปัจจัย เช่นความชอบของผู้ป่วย อาการแสดง ความรุนแรงของอาการ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษา ในปี ค.ศ. 2020 Next-generation ARIA Guidelines ได้แนะนำให้เลือกใช้ยาที่ออกฤทธิ์เร็ว แต่ยังคงไว้ซึ่งประสิทธิภาพสูงและผลข้างเคียงต่ำ เพื่อประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีที่สุด ผู้พัฒนาแนวทางการรักษาทำการทดสอบในอาสาสมัครที่ได้รับสารก่อภูมิแพ้ พบว่าการใช้ INCS ชนิด FLU ร่วมกับ AZE มีระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์เร็วที่สุดในการบรรเทาอาการทางจมูกและตา ใช้เวลาเพียง 5 นาทีในการเริ่มออกฤทธิ์ภายหลังได้รับยา ในขณะที่การใช้ INCS เพียงอย่างเดียวซึ่งเป็นยาทางเลือกแรกที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ใช้เวลาประมาณ 6-12 ชั่วโมงในการเริ่มออกฤทธิ์ จากการทบทวนงานวิจัย พบว่า การใช้ยาพ่นจมูกสูตรผสม fluticasone propionate และ azelastine hydrochloride ในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี โดยการพ่นจมูกทั้งสองข้าง ข้างละ 1-2 ทีวันละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ระดับความรุนแรงอาการปานกลางถึงมากเมื่อเปรียบเทียบกับ INCS หรือ INAH ที่เป็นยาเดี่ยว ทั้งการบรรเทาอาการทางจมูกและอาการทางตา ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาได้เร็วกว่า รวมถึงเพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วย ดังนั้นจึงอาจพิจารณาใช้ยา INCS ชนิด fluticasone ร่วมกับ azelastine เป็นอีกหนึ่งทางเลือกในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ระดับความรุนแรงอาการปานกลางถึงมากที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปีที่ไม่สามารถบรรเทาอาการด้วยการใช้ INCS อย่างเดียว แต่สำหรับการใช้ยาในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 12 ปี อาจจำเป็นต้องมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพิ่มเติม

เอกสารอ้างอิง

1. Sheikh J, Jean T. What is the global prevalence of allergic rhinitis (hay fever)? [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 9]. Available from: https://www.medscape.com/answers/134825-4371/what-is-the-global-prevalence-of-allergic-rhinitis-hay-fever.
2. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, Enomoto T, Okamoto Y, Kawauchi H, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. Allergol Int. 2020;69(3):331-45.
3. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE) and real-world evidence. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(1):70-80.e3.
4. Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. Allergol Select. 2019;3(1):22-50.
5. สมาคมแพทย์โรคจมูก (ไทย). แนวทางการพัฒนาการตรวจรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ในคนไทย (ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2554). วารสารหู คอ จมูกและใบหน้า. 2554;2:1-80.
6. ปารยะ อาศนะเสน, ฉวีวรรณ บุนนาค. โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้. วารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก. 2552;7(1):71-83.
7. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: a practice parameter update. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(4):721-67.
8. Brozek JL, Bousquet J, Agache L, Agarwa A, Bachert

C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):950-8.

9. Bousquet J, Reid J, van Weel C, Baena Cagnani C, Canonica GW, Demoly P, et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. Allergy. 2008;63(8):990-6.
10. สงวนศักดิ์ ธนาวิรัตนานิจ. Current practice and gui–dance in allergic rhinitis management. Srinagarind Med J. 2011;26(Suppl):20-9.
11. Bernstein JA. Azelastine hydrochloride: a review of pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability. Curr Med Res Opin. 2007;23(10):2441-52.
12. Kaulsay R, Nguyen DT, Kuhl HC. Real-life effectiveness of MP-AzeFlu in Irish patients with persistent allergic rhinitis, assessed by visual analogue scale and endoscopy. Immun Inflamm Dis. 2018;6:456-64.
13. Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P, Koltun A, Kopietz F, Munzel U, et al. Onset of action of the fixed combination intranasal azelastine-fluticasone pro–pionate in an allergen exposure chamber. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(5):1726-32.e6.
14. Hampel FC, Ratner PH, Bavel VJ, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;105(2):168-73.
15. Lalitha A, Mamatha KR, Puttamadaiah GM. Azelastine hydrochloride nasal spray and its combination with fluticasone propionate in the management of allergic rhinitis - a comparative study. Natl J Physiol Pharm Pharmacol. 2019;9(5):356-60.
16. Ilyina NI, Edin AS, Astafieva NG, Lopatin AS, Sidorenko IV, Ukhanova OP, et al. Efficacy of a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate, delivered in a single spray, for the treatment of seasonal allergic rhinitis: results from Russia. Int Arch Allergy Immunol. 2019;178(3):255-63.

Favipiravir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

Favipiravir for The Treatment of Coronavirus Disease 2019

การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-004-06-2564
จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง : 1 มิถุนายน 2564
วันที่หมดอายุ : 31 พฤษภาคม 2565

พรรณี ลีลาวัฒนชัย, ภ.บ., ว.ภ.(เภสัชบำบัด)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลวชิรพยาบาล
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: pannee@nmu.ac.th

ธนานันต์ ตัณฑ์ไพบูลย์, พ.บ.,
ว.ว.(อายุรศาสตร์ทั่วไป),
ว.ว.(อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ)
สาขาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช
e-mail: tananun@nmu.ac.th

Pannee Leelawattanachai, Pharm.D., BCP
Department of Pharmacy,
Faculty of Medicine Vajira Hospital,
Navamindradhiraj University
Corresponding author; e-mail: pannee@nmu.ac.th

Tananun Tanpaibule, M.D.,
Dip. Thai Board of Internal Medicine,
Dip. Thai Subspecialty Board of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine Vajira Hospital,
Navamindradhiraj University
e-mail: tananun@nmu.ac.th

บทคัดย่อ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ถือเป็นโรคอุบัติใหม่ที่มีความรุนแรงและก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต ยาต้านไวรัสจึงเป็นยาที่มีบทบาทสำคัญต่อการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ยา favipiravir เป็นหนึ่งในยาต้านไวรัสที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ RNA-dependent RNA polymerase ของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ส่งผลให้ยามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ปัจจุบันแนวทางการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ของหลายประเทศ เช่น ญี่ปุ่น รัสเซีย รวมถึงประเทศไทยได้บรรจุให้ยา favipiravir เป็นหนึ่งในยาต้านไวรัสที่เป็นทางเลือกแรกของการรักษา บทความนี้จะกล่าวถึงข้อมูลของยา favipiravir ในข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ขนาดการใช้ยา การปรับขนาดยาในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง การบริหารยาทางสายยางให้อาหาร ผลข้างเคียงของยาที่สำคัญ ปฏิกิริยาระหว่างยา

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) was an emerging disease with high morbidity and mortality. Antiviral agents play an important role in the treatment of COVID-19. Favipiravir is one of antiviral agents that inhibits the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase, resul–ting in effective treatment of COVID-19. Current-ly, International guidelines for the treatment of COVID-19 in many countries including Japan, Russia and Thailand recommended favipiravir as the mainstay therapies. This article provides a comprehensive information on favipiravir in-cluding pharmacokinetics, pharmacodynamics, dosage, dose adjustment in special population, such as patient with liver impairment, drug ad-ministrations to patient with nasogastric tube,

รับบทความ: *24 เมษายน 2564* ***แก้ไขบทความ:*** *20 พฤษภาคม 2564* ***ตอบรับบทความ:*** *8 มิถุนายน 2564*

ข้อห้ามใช้และข้อควรระวังในการใช้ยา โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่วางแผนตั้งครรภ์ และหลักฐานทางวิชาการที่สำคัญเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

adverse drug reactions, drug-drug interactions, contraindications and precautions, especially patients expecting pregnancy, and the important clinical trial involving efficacy of favipiravir in the treatment of COVID-19.

คำสำคัญ: favipiravir, COVID-19, โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019, ผลข้างเคียงของยา, การปรับขนาดยา

Keyword: favipiravir, COVID-19, coronavirus disease 2019, adverse drug reaction, dose adjustment

การอ้างอิงบทความ:
พรรณี ลีลาวัฒนชัย, ธนานันต์ ตัณฑ์ไพบูลย์. Favipiravir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(2):141-57.

Citation:
Leelawattanachai P, Tanpaibule T. Favipiravir in the treatment of COVID-19. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(2):141-57.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. ประยุกต์ใช้ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และหลักฐานทางวิชาการเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา favipiravir ในการพิจารณาเลือกขนาดยาสำหรับผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม
2. อธิบายแนวทางการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา favipiravir และการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของยา favipiravir กับยาชนิดอื่นได้

บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (coronavirus disease 2019; COVID-19) เกิดจากการติดเชื้อ severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) เป็นเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ที่มีความรุนแรงและก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต เชื้อ SARS-CoV-2 ถูกค้นพบครั้งแรกในประเทศจีน เมื่อเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 เป็นสาเหตุให้พบการระบาดและแพร่กระจายไปทั่วโลกในปัจจุบัน ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 สามารถแพร่กระจายเชื้อจากการพูดคุย ไอ หรือจามในระยะ 2 เมตร เป็นเวลาอย่างน้อย 15 นาที ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับเชื้อเข้าสู่ร่างกายจะไม่แสดงอาการใน 2-3 วันแรก แต่ยังสามารถแพร่กระจายเชื้อสู่ผู้อื่นได้ ผู้ป่วยมักเริ่มแสดงอาการในวันที่ 4-5 หลังการรับเชื้อ และอาการคงอยู่เป็นเวลานาน 14 วัน โดยอาการแสดงของผู้ป่วยสามารถพบได้ตั้งแต่อาการไม่รุนแรง คือ ไข้ ไอ หายใจหอบเหนื่อย จนกระทั่งอาการรุนแรง คือ การเกิดภาวะอวัยวะล้มเหลวหลายอวัยวะ (multiple organ failure) ดังนั้น การเริ่มยาต้านไวรัสจึงมีความสำคัญต่อการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 อย่างไรก็ตาม โรคติดเชื้อนี้เป็นโรคที่อุบัติใหม่ ทำให้ข้อมูลของยาต้านไวรัสจึงมีอยู่อย่างจำกัด[1-3]

แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยดูแลรักษาและป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุขของประเทศไทย ฉบับปรับปรุงเมื่อวันที่ 6 พฤษภาคม พ.ศ. 2564[4] ได้กำหนดให้ยา favipiravir เป็นยาทางเลือกแรกสำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ซึ่งการเข้าใจข้อมูลของยา favipiravir ทางด้านข้อมูลยา เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ขนาดการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์ ข้อห้ามใช้ ข้อควรระวัง ปฏิกิริยาระหว่างยา และหลักฐานทางวิชาการ จะช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์มีความรู้ความเข้าใจ และสามารถใช้ยาได้

อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด และมีความปลอดภัย

เภสัชวิทยาของยา favipiravir

ยา favipiravir ถูกค้นพบในปี พ.ศ. 2554 โดยบริษัท Toyama Chemical ประเทศญี่ปุ่น ยา favipi–ravir เป็นสารตั้งต้นของ purine nucleoside และถูกพัฒนาจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ pyrazine-carboxamide ที่ตำแหน่ง pyrazine ทำให้มีฤทธิ์ต่อการฆ่าเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ (influenza virus) และถูกนำมาใช้ครั้งแรกสำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์เอและบี บริษัท Fujifilm Toyama Chemical และ Medivector ประเทศญี่ปุ่นเป็นผู้ผลิตและจัดจำหน่าย ยา favipiravir เริ่มถูกนำมาใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในประเทศไทยเมื่อเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 ซึ่งต่อมาได้ถูกบรรจุให้เป็นยาหลักในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019[4,5]

กลไกการออกฤทธิ์

ยา favipiravir มีคุณสมบัติเป็น prodrug ถูกเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ด้วยกระบวนการ phosphori-bosylation และ phosphorylation ได้เป็น favipira-vir-ribofuranosyl-5′-triphosphate (favipiravir-RTP) ซึ่งอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ (active metabolite) โดย favi-piravir-RTP ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ RNA-de-pendent RNA polymerase (RdRp) ส่งผลให้เชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ไม่สามารถสร้าง RNA ในเซลล์ที่ติดเชื้อได้และไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้[5-8] (รูปที่ 1)

เภสัชจลนศาสตร์

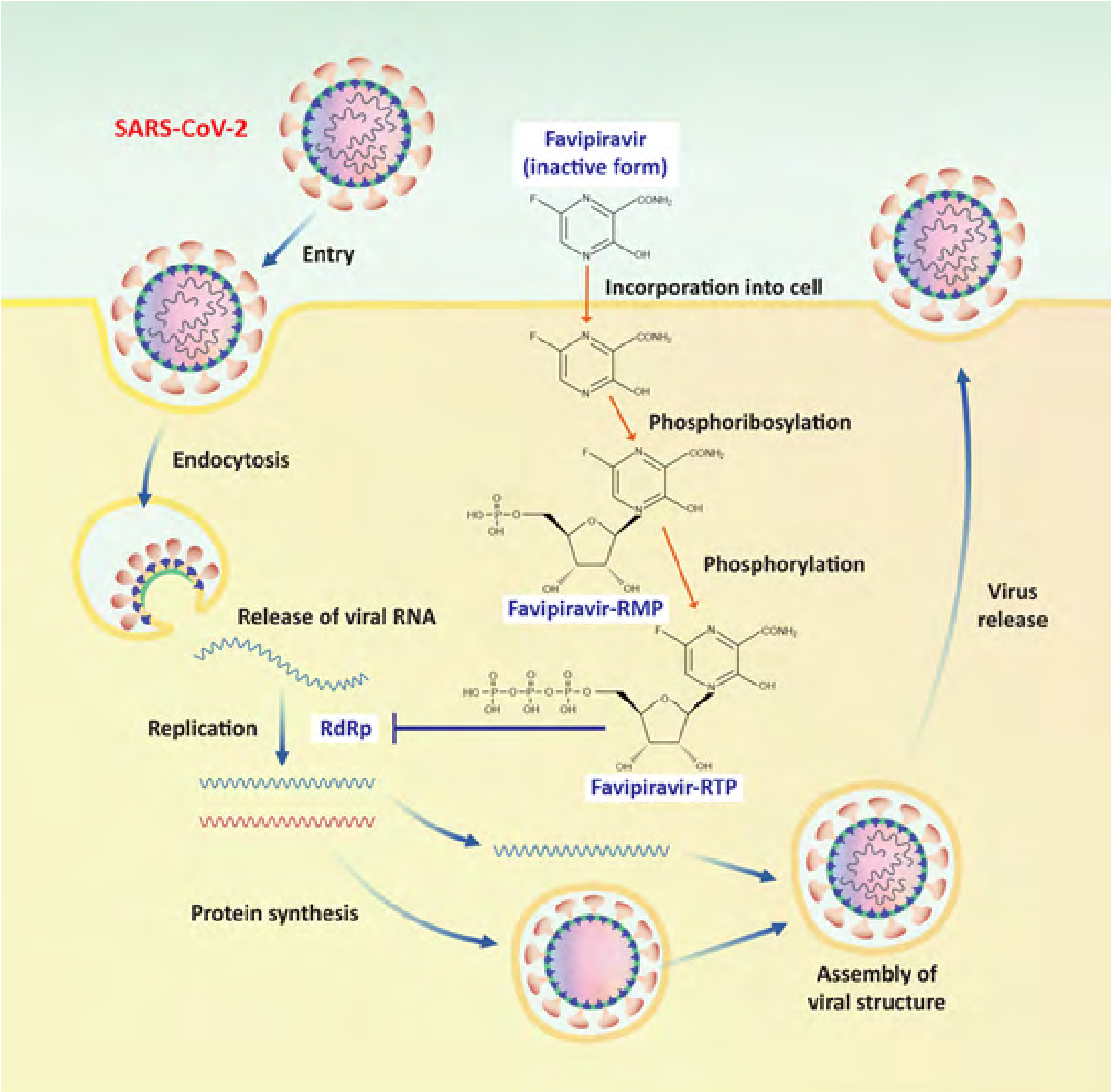
ยา favipiravir เป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์มรูปแบบรับประทาน มีค่าชีวประสิทธิผลของยา (bioavailability) ร้อยละ 97.6 หลังจากรับประทานยาพบระดับยาสูงสุดในเลือดที่เวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นระดับยาจะลดลงอย่างรวดเร็ว ยามีค่าครึ่งชีวิต (half-life, $T_{1/2}$) อยู่ที่ 2-5.5 ชั่วโมง ยามีค่าปริมาตรการกระจาย (volume of distri-bution หรือ Vd) ประมาณ 15-20 ลิตร ยาจับกับโปรตีนในเลือดประมาณร้อยละ 54 แบ่งเป็นการจับกับอัลบูมินได้ร้อยละ 65 และส่วนที่เหลือจับกับ alpha-1-acid gly-coprotein การกำจัดยาเกิดขึ้นที่ตับผ่านเอนไซม์ alde-hyde oxidase เป็นหลัก และบางส่วนผ่านเอนไซม์ xan-thine oxidase ผลจากการกำจัดยาทำให้ได้ T-705M1 ซึ่งเป็นรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive metabolite) การที่ยาถูกกำจัดผ่านเอนไซม์ aldehyde oxidase ส่งผลให้ยามีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง (non-linear pharmacokinetic) เนื่องจากเกิดภาวะอิ่มตัว (saturation) ของเอนไซม์ aldehyde oxidase ดังนั้นเมื่อให้ยา favipiravir แบบต่อเนื่องจะส่งผลให้ยามีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aldehyde oxidase ทำให้เกิดภาวะ autoinhibition ขึ้นได้ ส่วนเมแทบอไลต์ของยา (metabolite) จะถูกขับออกผ่านการทำงานของไตในรูป hydroxylate ร้อยละ 53.1 และรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 0.8 ทั้งนี้ การขับออกจะเพิ่มขึ้นร้อยละ 80 ถึง 100 หลังจากให้ยานาน 7 วัน[5, 8-11]

Bocan และคณะ[12] ทำการศึกษาในหนูทดลองพบว่า ระดับยา favipiravir ในเลือดลดลงจากร้อยละ 2.3 เป็นร้อยละ 0.5 ของปริมาณยาที่ถูกฉีดต่อกรัมของเนื้อเยื่อ (injected dose (ID)/gram tissue) ที่เวลา 120 นาทีหลังได้รับยา และระดับยา favipiravir ในตับลดลงจากร้อยละ 7.9 เป็นร้อยละ 6.7 ของปริมาณยาที่ถูกฉีดต่อกรัมของเนื้อเยื่อที่เวลา 120 นาทีหลังได้รับยา ผู้วิจัยได้อธิบายเพิ่มเติมถึงการที่ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงกว่าในเลือดอาจสัมพันธ์กับคุณสมบัติของยาในการเป็น auto-inhibition ซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของยาให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้เพิ่มขึ้น

Irie และคณะ[13] ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา favipiravir ในผู้ป่วยภาวะวิกฤตที่ติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 จำนวน 7 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับยา favi-piravir ขนาด 1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1 และขนาด 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 2 ถึง 5 ผลการศึกษาพบว่า ระดับยา favipiravir ในเลือดตั้งแต่วันที่ 1 ถึง 10 ของผู้ป่วยจำนวน 7 รายที่ได้รับยามีค่าตั้งแต่น้อยกว่า 1 ถึง 45.6 มิลลิกรัมต่อลิตร และระดับยาในเลือดส่วนใหญ่มีค่าน้อยกว่า 1 มิลลิกรัมต่อลิตร อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทุกรายหายจากการติดเชื้อและสามารถกลับมาใช้

ชีวิตได้ตามปกติ ผู้วิจัยได้อธิบายเพิ่มเติมถึงการที่ระดับยา favipiravir มีค่าตั้งแต่น้อยกว่า 1 ถึง 45.6 มิลลิกรัมต่อลิตร อาจเกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่มีลักษณะแบบไม่เป็นเส้นตรง ร่วมกับการเกิด autoinhibition ของยาต่อเอนไซม์ aldehyde oxidase ส่งผลให้ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงกว่าในเลือด และทำให้ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกัน

Wang และคณะ[14] ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา favipiravir ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ ผลการศึกษาพบว่า ยา favipiravir มีเภสัชจลนศาสตร์แบบ 2 ห้อง (two compartment) ในขณะที่เมแทบอ–ไลต์ของยา favipiravir มีเภสัชจลนศาสตร์ได้ 2 แบบ คือ 1 ห้อง และ 2 ห้อง นอกจากนี้ น้ำหนักที่เกิดจากการทำ allometric scaling ส่งผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา คือ ค่าปริมาตรการกระจายของยา favipiravir และเมแทบอไลต์ของยาเท่ากับ 37.1 และ 6.44 ลิตร ตามลำดับ และมีค่าการกำจัดยา (clearance หรือ CL) ของยา favipiravir และเมแทบอไลต์ของยา



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา favipiravir

RdRp: RNA-dependent RNA polymerase; RMP: ribofuranosyl-5-monophosphate;
RNA: ribonucleic acid; RTP: ribofuranosyl-5’-triphosphate

เท่ากับ 2.96 และ 16.3 ลิตรต่อชั่วโมง ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยไม่ได้อธิบายถึงประเภทของน้ำหนัก (ideal body weight หรือ actual body weight หรือ adjusted body weight) ที่นำมาใช้ในการทำ allometric scaling ที่ส่งผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ จึงอาจต้องทำการศึกษาเพิ่มเติม

ซึ่งจากข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ข้างต้น อาจสรุปได้ว่า ปัจจัยที่ส่งผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาและระดับยา favipiravir ในเลือด ประกอบด้วยน้ำหนักตัวของผู้ป่วย และการขับออกของยาผ่านเอนไซม์ aldehyde oxidase

ขนาดยา favipiravir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

ขนาดยาในผู้ใหญ่

ขนาดยา favipiravir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ค่อนข้างมีความหลากหลายในแต่ละพื้นที่ทั่วโลกแต่จากข้อมูลแนวทางการรักษาของแต่ละประเทศ งานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ หรืองานวิจัยที่กำลังทำการศึกษาพบว่า ขนาดยา favipiravir ส่วนใหญ่ที่แนะนำ คือการให้ loading dose ระหว่าง 3,200 ถึง 3,600 มิลลิกรัมต่อวัน และ maintenance dose ระหว่าง 1,200 ถึง 1,600 มิลลิกรัมต่อวัน (ตารางที่ 1)

ในขณะที่แนวทางการรักษาของประเทศรัสเซีย กำหนดขนาดยา favipiravir แตกต่างจากข้อมูลข้างต้น โดยแบ่งตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยเป็นหลักกล่าวคือผู้ป่วยที่น้ำหนักไม่เกิน 75 กิโลกรัม กำหนดขนาดยา loading dose คือ 3,200 มิลลิกรัมต่อวัน และ maintenance dose คือ 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนผู้ป่วยที่น้ำหนัก 75-90 กิโลกรัม กำหนดขนาดยา loading dose คือ 4,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ maintenance dose คือ 1,600 มิลลิกรัมต่อวัน และผู้ป่วยน้ำหนักมากกว่า 90 กิโลกรัม กำหนดขนาดยา loading dose คือ 4,800 มิลลิกรัมต่อวัน และ maintenance dose คือ 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน

สำหรับในประเทศไทยตามแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยดูแลรักษาและป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ได้กำหนดขนาดยา favipiravir คล้ายคลึงกับแนวทางการรักษาของประเทศรัสเซีย โดยแบ่งขนาดยาตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยเป็นหลัก ได้แก่ ผู้ป่วยที่น้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 กิโลกรัม กำหนดขนาดยา loading dose คือ 3,200 มิลลิกรัมต่อวัน และ maintenance dose คือ 1,600 มิลลิกรัมต่อวัน และผู้ป่วยน้ำหนักมากกว่า 90 กิโลกรัม กำหนดขนาดยา loading dose คือ 4,800 มิลลิกรัมต่อวัน และ maintenance dose คือ 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน

ในส่วนขององค์การอนามัยโลก ได้กำหนดขนาดยา favipiravir สำหรับการให้ยาแบบ loading dose และ maintenance dose คือ 6,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ ซึ่งเป็นขนาดยาที่อ้างอิงมาจากการศึกษาการใช้ยา favipiravir ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้ออีโบล่า ส่วนงานวิจัยที่กำลังทำการศึกษาในประเทศไทยเช่นงานวิจัยของโรงพยาบาลราชวิถี ได้กำหนดขนาดยา favipiravir ที่คล้ายคลึงกับคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก คือ ขนาดยา 6,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับการให้ยาแบบ loading dose และ maintenance dose ตามลำดับ[4-5,15-33]

ขนาดยาในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม (ตารางที่ 2)

- **ผู้ป่วยเด็ก**

แนวทางการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ประเทศไทย[4] กำหนดให้ใช้ยา favipiravir ขนาด 60 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ยาทุก 12 ชั่วโมง สำหรับการให้ยาแบบ loading dose และ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ยาทุก 12 ชั่วโมง สำหรับการให้ยาแบบ maintenance dose โดยใช้น้ำหนัก actual body weight ในการคำนวณขนาดยา

- **ภาวะอ้วน**

ไม่พบข้อมูลการศึกษาวิจัยหรือคำแนะนำการใช้ยา favipiravir ที่ชัดเจนในผู้ป่วยภาวะอ้วน ยกเว้น ในแนวทางการรักษาของประเทศไทย[4]และแนวทางการรัก–

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May - Aug 2021:141-157

ตารางที่ 1 ขนาดยา favipiravir ที่แนะนำตามแนวทางการรักษาของประเทศต่าง ๆ และที่อยู่ระหว่างการศึกษาทางคลินิก[4-5, 15-33]

ประเทศ	Loading dose วันที่ 1	Maintenance dose ตั้งแต่วันที่ 2	แหล่งอ้างอิง
ประเทศไทย	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง น้ำหนัก >90 กิโลกรัม: 2,400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง น้ำหนัก >90 กิโลกรัม: 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	แนวทางการรักษาของไทย[4]
ซาอุดิอาระเบีย	1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	แนวทางการรักษาของประเทศซาอุดิอาระเบีย[5]
รัสเซีย	น้ำหนัก ≤75 กิโลกรัม: 1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง น้ำหนัก 75-90 กิโลกรัม: 2,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง น้ำหนัก >90 กิโลกรัม: 2,400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	น้ำหนัก ≤75 กิโลกรัม: 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง น้ำหนัก 75-90 กิโลกรัม: 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง น้ำหนัก >90 กิโลกรัม: 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	แนวทางการรักษาของประเทศรัสเซีย[5]
อินเดีย	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	แนวทางการรักษาของประเทศอินเดีย[5]
ญี่ปุ่น	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	แนวทางการรักษาของประเทศญี่ปุ่น[15]
องค์การอนามัยโลก	6,000 มิลลิกรัมต่อวัน	2,400 มิลลิกรัมต่อวัน	การศึกษายา favipiravir ในการรักษาโรคติดเชื้ออีโบลา[16,17]
ประเทศไทย	2,400 มิลลิกรัม, 2,400 มิลลิกรัม, 1,200 มิลลิกรัม ให้ยาห่างกันทุก 8 ชั่วโมง 1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	1,200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04303299[18] Thai Clinical Trial Registry: TCTR20200514001[19]
คูเวต	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04529499[20]
จีน	1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04333589[21]
บังกลาเทศ	1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04402203[22]
บาห์เรน	1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04387760[23]
เม็กซิโก	1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04475991[24]
สหราชอาณาจักร	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04373733[25]

ตารางที่ 1 ขนาดยา favipiravir ที่แนะนำตามแนวทางการรักษาของประเทศต่าง ๆ และที่อยู่ระหว่างการศึกษาทางคลินิก[4-5, 15-33] (ต่อ)

ประเทศ	Loading dose วันที่ 1	Maintenance dose ตั้งแต่วันที่ 2	แหล่งอ้างอิง
สหรัฐอเมริกา	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04358549[26]
	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04346628[27]
อียิปต์	1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04351295[28]
อินโดนีเซีย	1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04613271[29]
อิหร่าน	1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04376814[30]
อิตาลี	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	600 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04336904[31]
	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	EudraCT Identifier: 2020-001528-32[32]
ฮังการี	1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04600999[33]

ษาของประเทศรัสเซีย[5] ที่ได้กำหนดขนาดยา favipiravir โดยแนะนำตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยเป็นหลัก (ตารางที่ 2) นอกจากนี้ องค์การอนามัยโลก[16] ยังกำหนดขนาดยา loading dose ของ favipiravir ไว้เท่ากับ 6,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ maintenance dose เป็น 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน จึงมีความเป็นไปได้ที่ขนาดยาสูงสุดในผู้ป่วยภาวะอ้วน คือ ขนาด 6,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับการให้ยาแบบ loading dose และ maintenance dose ตามลำดับ

Rattanaumpawan และคณะ[34] ทำการศึกษาการใช้ยา favipiravir ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ผลการศึกษาพบว่า การให้ยาแบบ loading dose ในขนาดยาที่ไม่เกิน 45 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่ออาการของโรคที่แย่ลง นอกจากนี้ Wang และคณะ[14] พบว่าน้ำหนักตัวของผู้ป่วยส่งผลต่อค่าปริมาตรการกระจายของยาและค่าการกำจัดยา ดังนั้น น้ำหนักตัวของผู้ป่วยจึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการกำหนดขนาดยา ซึ่งจากข้อมูลนี้ร่วมกับข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยา favipiravir จึงอาจสรุปได้ว่า การใช้ยา favipiravir ในผู้ป่วยอ้วนจำเป็นต้องคำนึงถึงน้ำหนักตัวของผู้ป่วยร่วมด้วย โดยการคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยภาวะอ้วนให้ใช้น้ำหนักที่เป็น actual body weight หรือ adjusted body weight และกำหนดขนาดยาสูงสุดในการให้ยาแบบ loading dose และ maintenance dose คือ ไม่เกิน 6,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ เพื่อให้มีระดับยา favipiravir ที่สูงเพียงพอต่อการกำจัดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 และเกิดความปลอดภัยจากการใช้ยา

- **ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง**

การศึกษาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง พบว่า ระดับเมแทบอไลต์ของยา favipiravir มีค่าสัดส่วนของระดับยาที่พื้นที่ใต้กราฟ

ตารางที่ 2 ขนาดยา favipiravir (200 มิลลิกรัมต่อเม็ด) ที่แนะนำสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในแต่ละกลุ่มประชากร และผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม[4,5,9,11,14,16,34-40]

กลุ่มประชากร	ขนาดยาที่แนะนำ
ผู้ใหญ่	**วันที่ 1:** 9 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง **วันที่ 2 ถึง 10:** 4 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง
ผู้ป่วยภาวะอ้วน	
BMI >35 กิโลกรัมต่อตารางเมตร *ใช้น้ำหนัก actual body weight หรือ adjusted body weight ในการคำนวณขนาดยา	**วันที่ 1:** 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อโดส ให้ยาทุก 12 ชั่วโมง (ขนาดยาสูงสุด 6,000 มิลลิกรัมต่อวัน) **วันที่ 2 ถึง 10:** 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อโดส ให้ยาทุก 12 ชั่วโมง (ขนาดยาสูงสุด 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน)
หรือ	
75 ถึง 90 กิโลกรัม	**วันที่ 1:** 10 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง **วันที่ 2 ถึง 10:** 4 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง
>90 กิโลกรัม	**วันที่ 1:** 12 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง **วันที่ 2 ถึง 10:** 5 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง
เด็ก *ใช้น้ำหนัก actual body weight ในการคำนวณขนาดยา	**วันที่ 1:** 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อโดส ให้ยาทุก 12 ชั่วโมง **วันที่ 2 ถึง 10:** 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อโดส ให้ยาทุก 12 ชั่วโมง
Hepatic impairment	
Severe hepatic impairment หรือ Child Pugh C	**วันที่ 1:** 4 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง **วันที่ 2 ถึง 10:** 2 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง
Renal impairment	
CLCr ≤30 มิลลิลิตรต่อนาที	ไม่ต้องปรับขนาดยา
Hemodialysis	ไม่ต้องปรับขนาดยา
ECMO	ไม่ต้องปรับขนาดยา

BMI: body mass index; CLCr: creatinine clearance; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation

(area under concentration-time curve หรือ AUC) และระดับยาที่สูงที่สุด (maximum plasma concentration หรือ C_{max}) เพิ่มขึ้น 3 เท่า และ 2 เท่า ตามลำดับในวันที่ 1 ของการได้รับยา เมื่อเปรียบเทียบกับคนที่มีการทำงานของไตปกติ ในขณะที่วันที่ 3 ของการได้รับยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลางพบว่าระดับยาที่ต่ำที่สุด (trough plasma concentration) ของยา favipiravir และเมแทบอไลต์มีค่าเพิ่มขึ้น 1.46 และ 2.55 เท่า ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับคนที่มีการทำงานของไตปกติ นอกจากนี้ ยังพบรายงานการเพิ่มขึ้นของระดับกรดยูริคในเลือด แต่ไม่พบรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรง อย่างไรก็ตาม เอกสารกำกับยา favipiravir ยังไม่มีคำแนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว นอกจากนี้การศึกษาการใช้ยา favipiravir ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) เช่น intermittent hemodialysis หรือ continuous replacement renal therapy (CRRT) ก็พบว่า ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้[9,11,35-39]

จากข้อมูลข้างต้น จึงอาจสรุปได้ว่า ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา favipiravir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องหรือผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแต่จำเป็นต้องติดตามผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาที่สำคัญ ได้แก่ ระดับกรดยูริคในเลือด และการทำงานของตับ

- **ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง**

การศึกษาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรงพบว่า ระดับยา favipiravir เพิ่มขึ้น 3.7 เท่า ในวันที่ 1 ของการได้รับยา เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ ในทำนองเดียวกัน ระดับยาที่สูงสุดในเลือด (C_{max}) และสัดส่วนของระดับยาที่พื้นที่ใต้กราฟที่เวลาที่ 0 ถึง 12 ชั่วโมง (AUC_{0-12}) เพิ่มขึ้น 2.1 เท่า และ 6.3 เท่า ตามลำดับ ในวันที่ 3 ของการได้รับยา เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ ส่วนเมื่อให้ยา favipiravir เพียงครั้งเดียวในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องระดับน้อยและปานกลางพบว่า ระดับยาเพิ่มขึ้น 2.1 เท่า และ 2 เท่า ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ นอกจากนี้ เอกสารกำกับยา favipiravir ได้แนะนำให้ทำการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรงสำหรับการให้ยาแบบ loading dose และ maintenance dose เป็นขนาดยา 1,600 มิลลิกรัมต่อวัน และ 800 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ[9,11,39]

- **ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้เครื่องพยุงการทำงานของหัวใจและปอด (extracorporeal membrane oxygenation หรือ ECMO)**

Takahashi และคณะ[40] ทำการศึกษาในผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับยา favipiravir สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และจำเป็นต้องใช้เครื่องพยุงการทำงานของหัวใจและปอด ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อโดยไม่ได้รับการปรับขนาดยา ดังนั้น จึงอาจสรุปได้ว่า ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

- **ผู้ป่วยที่ต้องบริหารยาผ่านสายยางให้อาหาร (nasogastric [NG] tube)**

ยา favipiravir สามารถหักเม็ดยา บดเป็นผงและผสมน้ำเพื่อบริหารให้ทางสายยางให้อาหารได้ ซึ่งตามแนวทางการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ของประเทศญี่ปุ่น ได้แนะนำการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใส่สายยางให้อาหาร คือ ให้เตรียมยา favipiravir ในรูปของสารน้ำแขวนตะกอน โดยผสมยาในน้ำที่อุณหภูมิ 55 องศาเซลเซียส ปริมาตร 5 มิลลิลิตร และควรล้างสายยางให้อาหารก่อนและหลังการให้ยาด้วย[6,9,11,15,17]

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา favipiravir

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา favipiravir ที่พบได้บ่อย[9,11] คือ ระดับกรดยูริคในเลือดสูงขึ้น (ร้อยละ 4.79) ท้องเสีย (ร้อยละ 4.79) จำนวน neutrophil ต่ำลง (ร้อยละ 1.80) ระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) สูงขึ้น (ร้อยละ 1.80) และระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) สูงขึ้น (ร้อยละ 1.60)

Kaur และคณะ[41] ทำการรวบรวมข้อมูลจากรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา favipiravir ขององค์การอนามัยโลก พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ ระดับเอนไซม์ของตับสูงขึ้น (ร้อยละ 23.66) คลื่นไส้ อาเจียน (ร้อยละ 13.98) อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น (ร้อยละ 9.68) ท้องเสีย (ร้อยละ 7.52) และ QT prolongation (ร้อยละ 5.37) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลของยา favipiravir ต่อการเกิด QT prolongation ยังคงมีความขัดแย้งอยู่ เนื่องจากข้อมูลส่วนใหญ่มาจากผู้ป่วยที่มีการใช้ favipiravir ร่วมกับยาชนิดอื่นมากกว่าการใช้ยา favipiravir เพียงชนิดเดียว

ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบ แต่พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ได้แก่ ผื่นแดงคัน ปวดท้อง ตรวจพบน้ำตาลในปัสสาวะ ระดับ bilirubin ในเลือดสูงขึ้น ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำลง อาการหอบ ปวดบริเวณคอหอยส่วนบน จมูกอักเสบ ระดับ creatinine kinase ในเลือดสูงขึ้น อาการบ้านหมุน การมองเห็นผิดปกติ และสีผิวคล้ำ[9,11]

ข้อห้ามใช้ และข้อควรระวังในการใช้ยา favipiravir[9,11]

1. ห้ามใช้ยาในผู้ที่แพ้ยา favipiravir หรือส่วนประกอบ

2. หลีกเลี่ยงการใช้ยา favipiravir ในหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบความผิดปกติของการพัฒนาร่างกายของตัวอ่อนของสัตว์ (teratogenicity) หรือพบการตายของตัวอ่อนในครรภ์ ดังนั้น ควรตรวจการตั้งครรภ์ก่อนการเริ่มใช้ยา favipiravir ในผู้หญิงที่วางแผนจะตั้งครรภ์หรือมีความเสี่ยงต่อการตั้งครรภ์ นอกจากนี้ หลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยา favipiravir แล้ว ผู้ป่วยและคู่นอนจำเป็นต้องคุมกำเนิดด้วยถุงยางอนามัยต่อเป็นเวลา

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May - Aug 2021:141-157

อย่างน้อย 7 วัน เนื่องจากหลังหยุดยาเป็นเวลานาน 7 วัน ระดับยาในน้ำอสุจิจะลดลงจนไม่สามารถตรวจวัดได้

3. แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาในหญิงให้นมบุตร เนื่องจากเมแทบอไลต์ในรูปของ hydroxylated ของยา favipiravir สามารถแพร่ผ่านน้ำนมได้

4. ระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่เป็นโรคเกาต์ มีประวัติเป็นโรคเกาต์ หรือมีประวัติกรดยูริคในเลือดสูง เนื่องจากยามีผลทำให้กรดยูริคในเลือดสูงขึ้น และอาจทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้

ปฏิกิริยาระหว่างยาของยา favipiravir[42]

ยา favipiravir เป็นยาที่มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาชนิดอื่นน้อย เนื่องจากยาถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ aldehyde oxidase เป็นหลัก และบางส่วนผ่านเอนไซม์ xanthine oxidase แต่ยา favipiravir ก็ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aldehyde oxidase และ cytochrome P450 (CYP) บางชนิด ได้แก่ CYP2C8 และ CYP2E1[9] โดยข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา favipiravir กับยาชนิดอื่นสรุปในตารางที่ 3

การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา favipiravir ในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

Rattanaumpawan และคณะ[34] ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในโรงพยาบาลศิริราช และโรงพยาบาลตติยภูมิในประเทศไทยรวม 5 แห่ง ในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และได้รับการรักษาด้วยยา favipiravir อย่างน้อย 1 ขนาดยา ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 จำนวน 274 ราย มีผู้ป่วยได้รับยา favipiravir จำนวน 64 ราย (ร้อยละ 23) แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ต้องได้รับออกซิเจน ผู้ป่วยที่ต้องได้รับออกซิเจนแบบ high flow และผู้ป่วยที่ต้องได้รับเครื่องช่วยหายใจ (และหรือเครื่องพยุงการทำงานของหัวใจและปอด) คิดเป็นร้อยละ 44.4 ร้อยละ 6.4 และร้อยละ 6.4 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ได้ยา favipiravir มีอัตราของอาการที่ดีขึ้นในวันที่ 7 ของการรักษา คิดเป็นร้อยละ 66.7 (ร้อยละ 53.7–78) โดยแบ่งเป็นร้อยละ 92.6 (ร้อยละ 75.7–99.1) และร้อยละ 47.2 (ร้อยละ 30.4–64.5) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ต้องได้รับออกซิเจน และกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องได้รับออกซิเจน ตามลำดับ ในทำนองเดียวกันกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา favipiravir มีอัตราการเสียชีวิตแบ่งเป็นวันที่ 14 ของการรักษา วันที่ 28 ของการรักษา และในโรงพยาบาล คิดเป็นร้อยละ 1.6 ร้อยละ 4.8 และร้อยละ 7.9 ตามลำดับ ปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการตอบสนองที่แย่ลงในวันที่ 7 ของการรักษา คือ อายุที่มากขึ้น (ค่าอัตราส่วนของการเกิดเหตุการณ์ [odd ratio] คือ 0.94 และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.89, 0.99) คะแนนเริ่มต้นของการประเมินด้วย National Early Warning Score 2 (NEWS2 score) ก่อนได้รับยาที่มีค่าสูง (ค่าอัตราส่วนของการเกิดเหตุการณ์ (odd ratio) คือ 0.64 และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.47, 0.88) และขนาดยาเริ่มต้นของยา favipiravir ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 45 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (ค่าอัตราส่วนของการเกิดเหตุการณ์ คือ 0.04 และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.005, 0.4)

Cai และคณะ[43] ทำการศึกษาในประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่มีอายุระหว่าง 16 ถึง 75 ปี ซึ่งมีอาการน้อยถึงปานกลางก่อนเริ่มให้ยาน้อยกว่า 7 วัน เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา favipiravir นาน 14 วัน (จำนวน 35 ราย) กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา lopinavir/ritonavir นาน 14 วัน (จำนวน 45 ราย) ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยาพ่น interferon alpha ร่วมด้วย ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา favipiravir มีผลการตรวจเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซ้ำที่ไม่พบเชื้อ (viral clearance) หลังได้รับการรักษา ในระยะเวลาที่สั้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยา lopinavir/ritonavir คิดเป็น 4 วัน และ 11 วัน ตามลำดับ (p-value <0.001) ในทำนองเดียวกัน กลุ่มที่ได้รับยา favipiravir มีผลถ่ายภาพรังสีคอมพิวเตอร์ปอดดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา lopinavir/ritonavir คิดเป็นร้อยละ 91.4 และ ร้อยละ 62.2 ตามลำดับ (p-value = 0.004) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่มีการสุ่มแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา จึงควรแปลผลการศึกษาด้วยความระมัดระวัง

Chen และคณะ[44] ทำการศึกษาในประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน ในผู้ป่วยที่สงสัยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และมีอาการปานกลางเป็นส่วนใหญ่ (คิดเป็นร้อยละ 80 ถึง 90 ของจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด) เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา favipiravir นาน 10 วัน (จำนวน 116 ราย) กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา umifenovir หรือ arbidol (ยาป้องกันไวรัสเข้าเซลล์ โดยการยับยั้งกระบวนการเมมเบรนฟิว–

ตารางที่ 3 ปฏิกิริยาระหว่างยา favipiravir และยาชนิดอื่น[42]

ยาชนิดอื่น	ระดับความรุนแรง	ผลกระทบ	การป้องกันหรือการแก้ไข
Aminophylline Theophylline	Potential interaction	C_{max} และ AUC ของยา favipiravir เพิ่มขึ้น 33% และ 27% ตามลำดับ (วันที่ 6)	ติดตามระดับ uric acid และค่าเอนไซม์ตับ
Amitriptyline Nortriptyline Clomipramine Maprotiline	Potential weak interaction	อาจเพิ่มระดับยา amitriptyline, nortriptyline, clomipramine และ maprotiline	ติดตามการเกิด extrapyramidal side effect และ QT prolongation
Allopurinol	Potential weak interaction	อาจจะเพิ่มระดับยา allopurinol	ติดตามอาการผื่น และค่าเอนไซม์ตับ
Chlorpromazine Perphenazine Thioridazine Quetiapine	Potential weak interaction	อาจเพิ่มระดับยา chlorpromazine, quetiapine, perphenazine และ thioridazine	ติดตามการเกิด extrapyramidal side effect และ QT prolongation
Estradiol	Potential weak interaction	C_{max} และ AUC ของยา estradiol เพิ่มขึ้น 48% และ 43% ตามลำดับ	ติดตามค่า blood pressure อาการ edema หรืออาการ headache
Felodipine	Potential weak interaction	อาจจะเพิ่มระดับยา felodipine	ติดตามค่า blood pressure และ heart rate
Oseltamivir	No interaction expected	C_{max} และ AUC ของยา oseltamivir เพิ่มขึ้น 10% และ 14% ตามลำดับ (วันที่ 6)	ติดตามอาการคลื่นไส้ อาเจียน อาการ hallucination หรืออาการ delirium
Paracetamol	Potential interaction	C_{max} และ AUC ของยา paracetamol เพิ่มขึ้น 3% และ 16% ตามลำดับ (วันที่ 1)	ขนาดยาสูงสุดของยา paracetamol คือ 3 กรัมต่อวัน
Pioglitazone	Potential interaction	เพิ่มระดับยา pioglitazone	ติดตามระดับน้ำตาลในเลือด
Progesterone	Potential weak interaction	C_{max} และ AUC ของยา progesterone เพิ่มขึ้น 23% และ 47% ตามลำดับ	ติดตามค่า blood pressure อาการ edema หรืออาการ headache
Pyrazinamide	Potential interaction	เพิ่มระดับ uric acid เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด hyperuricemia	ติดตามระดับ uric acid
Repaglinide	Potential interaction	C_{max} และ AUC ของยา repaglinide เพิ่มขึ้น 28% และ 58% ตามลำดับ (วันที่ 13)	ติดตามระดับน้ำตาลในเลือด
Sofosbuvir Velpatasvir	No interaction expected	Favipiravir ยับยั้ง CYP2C8 จึงอาจจะเพิ่มระดับยา velpatasvir	ติดตามอาการ fatigue, ระดับ creatinine kinase หรือระดับ lipase
Tenofovir	Potential interaction	ยับยั้งการขับยา tenofovir ออกทาง renal เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด nephrotoxicity	ติดตามค่า serum creatinine และ electrolyte

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May - Aug 2021:141-157

ชั่น[6]) นาน 10 วัน (จำนวน 120 ราย) ผลการศึกษาพบว่า จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นในวันที่ 7 หลังเริ่มยาของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ความแตกต่างของอัตราของอาการดีขึ้น = 0.0954 และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ -0.0305, 0.2213) นอกจากนี้ระยะเวลาการหายจากอาการไข้และอาการไอในกลุ่มที่ได้รับยา favipiravir เร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับ umi–fenovir คือ 1.70 วัน (*p*-value <0.0001) และ 1.75 วัน (*p*-value <0.0001) ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ จำนวนผู้ป่วยที่มีผลการตรวจยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 มีเพียงร้อยละ 30 ถึง 40 ของผู้เข้าร่วมการศึกษา

Doi และคณะ[45] ทำการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น ในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ทั้งที่ไม่มีอาการและที่มีอาการไม่รุนแรง เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มยา favipiravir ภายในวันที่ 1 ของการวินิจฉัย (จำนวน 44 ราย) กับกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มยา favipiravir ในวันที่ 6 ของการวินิจฉัย (จำนวน 44 ราย) ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่เริ่มยา favipiravir ภายในวันที่ 1 ของการวินิจฉัย มีผลการตรวจเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซ้ำที่ไม่พบเชื้อ (viral clearance) ภายใน 6 วัน จำนวนมากกว่ากลุ่มที่เริ่มยา favipiravir ในวันที่ 6 ของการวินิจฉัย คิดเป็นร้อยละ 66.7 และ ร้อยละ 56.1 ตามลำดับ (ค่าอัตราส่วนของความเสี่ยงอันตราย (hazard ratio) คือ 1.416 และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.764, 2.623)

Ivashchenko และคณะ[46] ทำการศึกษาในประ–เทศรัสเซียในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่มีอาการปานกลางและพบปอดอักเสบร่วมด้วย เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างการรักษาด้วยยา favipiravir ในขนาดยาที่แตกต่างกันกับการรักษาตามมาตรฐานของประเทศรัสเซียที่ไม่ให้ยา favipiravir โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม (จำนวนผู้ป่วยกลุ่มละ 20 ราย) คือ กลุ่มที่ 1 ได้รับยา favipiravir ขนาดยา 1,600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1 และขนาดยา 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 2 ถึง 14 กลุ่มที่ 2 ได้รับยา favipiravir ขนาดยา 1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1 และขนาดยา 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 2 ถึง 14 และกลุ่มที่ 3 การรักษาตามมาตรฐานของประเทศรัสเซียที่ไม่ให้ยา favipiravir ผลการศึกษาพบว่า ผลการตรวจเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซ้ำที่ไม่พบเชื้อ (viral clearance) ของกลุ่มที่ได้รับยา favipiravir ทั้งสองรูปแบบไม่มีความแตกต่างกัน แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา favipiravir กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานในวันที่ 5 ของการรักษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา favipiravir มีอัตราของผลตรวจเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซ้ำที่ไม่พบเชื้อมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน คิดเป็นร้อยละ 62.5 และร้อยละ 30 ตามลำดับ (*p*-value = 0.018) อย่างไรก็ตาม ผลการตรวจเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซ้ำไม่พบเชื้อในวันที่ 10 ของการรักษาของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (*p*-value = 0.155) นอกจากนี้ กลุ่มที่ได้รับยา favipiravir หายจากอาการไข้ได้เร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน คิดเป็น 2 วัน และ 4 วัน ตามลำดับ (*p*-value = 0.007) แต่การศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยที่มีไข้ 15 ราย (ร้อยละ 25) และจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษามีปริมาณน้อย ผลการศึกษานี้จึงเป็นเพียงผลการศึกษาเบื้องต้น และควรมีการศึกษาเพิ่มเติม

Khamis และคณะ[47] ทำการศึกษาในประเทศโอ–มาน ในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโค–โรนา 2019 ที่มีปอดอักเสบอาการปานกลางหรือรุนแรงและมีอาการก่อนเข้าร่วมการศึกษาไม่เกิน 10 วัน เพื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา favipiravir นานสูง–สุด 10 วัน ร่วมกับการพ่น interferon beta-1b (จำนวน 44 ราย) กับกลุ่มที่ได้รับยา hydroxychloroquine นาน 7 วัน (จำนวน 45 ราย) ผลการศึกษาพบว่า ผลการรักษาของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านของอัตราการเสียชีวิต (ร้อยละ 11.4 เทียบกับร้อยละ 13.3 ตามลำดับ; *p*-value = 0.778) และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (7 วัน เทียบกับ 7 วัน ตามลำดับ; *p*-value = 0.948) ในทำนองเดียวกัน ผลตรวจ inflammatory marker คือ C-reactive protein (CRP) และ interleukin 6 (IL-6) ของทั้ง 2 กลุ่มไม่มี

ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่ากลางของ interquartile (IQR) ของ CRP เท่ากับ 50 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เทียบกับ 33 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ; *p*-value = 0.413 และค่า IQR ของ IL-6 เท่ากับ 138 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร เทียบกับ 143 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ; *p*-value = 0.410)

Udwadia และคณะ[48] ทำการศึกษาในประเทศอินเดีย ในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจยืนยันโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ไม่มีอาการหรือมีอาการน้อยถึงปานกลาง และมีอาการก่อนเข้าร่วมการศึกษาไม่เกิน 10 วัน เพื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา favipiravir นานสูงสุด 14 วัน (จำนวน 75 ราย) กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานซึ่งประกอบด้วยยาลดไข้ ยาแก้ไอ ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย วิตามิน และยาที่มีข้อมูลต้านเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เช่น hydroxychloroquine (จำนวน 75 ราย) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีระยะเวลาของการตรวจเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ซ้ำที่ไม่พบเชื้อไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าอัตราส่วนของความเสี่ยงอันตราย คือ 1.367 และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 0.944, 1.979) อย่างไรก็ตาม กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา favipiravir มีอาการดีขึ้นเร็วกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน คิดเป็น 3 วัน และ 5 วัน ตามลำดับ (ค่าอัตราส่วนของความเสี่ยงอันตราย คือ 1.749 และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 คือ 1.096, 2.792)

ปัจจุบันในหลายประเทศ รวมถึงประเทศไทย ได้บรรจุการใช้ยา favipiravir ในแนวทางการรักษา และมีข้อมูลการใช้ยาในแต่ละการศึกษาที่ค่อนข้างหลากหลาย อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ยังมีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาค่อนข้างน้อย และผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงในแต่ละการศึกษามีจำนวนจำกัด จึงอาจส่งผลให้ความน่าเชื่อถือของข้อมูลทางด้านประสิทธิภาพการใช้ยา favipiravir ทางคลินิกที่ไม่ชัดเจน จึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

บทสรุป

หลักฐานทางวิชาการและข้อมูลยาพบว่า ยา favipiravir มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 พบอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้น้อย มีปฏิกิริยาระหว่างยากับยาชนิดอื่นน้อย และไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องหรือผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้เครื่องพยุงการทำงานของหัวใจและปอด แต่ควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง อย่างไรก็ตาม ยา favipiravir มีข้อจำกัดในการใช้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ เนื่องจากอาจก่อให้เกิดความพิการแก่ทารกในครรภ์ หญิงให้นมบุตร และบุคคลที่วางแผนตั้งครรภ์ จึงจำเป็นต้องตรวจการตั้งครรภ์และซักประวัติผู้ป่วยเรื่องการตั้งครรภ์หรือการวางแผนครอบครัวก่อนการเริ่มยา favipiravir นอกจากนี้ การใช้ยา favipiravir ให้เกิดความเหมาะสม จำเป็นต้องคำนึงถึงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาร่วมด้วย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิภาพสูงสุดจากการรักษา และสามารถใช้ยาได้อย่างปลอดภัย

เอกสารอ้างอิง

1. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. BMJ. 2020;371:m3862.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). [Internet]. [cited 2021 Jan 30]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html.
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA. 2020;324(8):782-93.
4. แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยดูแลรักษาและป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาลกรณีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ฉบับปรับปรุง วันที่ 6 พฤษภาคม พ.ศ. 2564 ประเทศไทย. [Internet]. [cited 2021 May 6]. Available from: https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_FIle/

Bandner_(Big)/Attach/25640507102416AM_CPG_COVID_v.14_n_20210506.2.pdf.
5. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. Int J Infect Dis. 2020;102:501-8.
6. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA. 2020;323(18):1824-36.
7. Sood S, Bhatia GK, Seth P, Kumar P, Kaur J, Gupta V, et al. Efficacy and safety of new and emerging drugs for COVID-19: Favipiravir and dexamethasone. Curr Pharmacol Rep. 2021;18:1-6.
8. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. Clin Pharmacol Ther. 2020;108(2):242-7.
9. Avigan Tablet 200 mg. Deliberation results by PMDA (2014). [Internet]. [cited 2021 Jan 5]. Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf/2020.
10. Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, de Lamballerie X, Guedj J, Taburet AM, et al. Ebola virus infection: review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. Clin Pharmacokinet. 2016;55(8):907-23.
11. Avigan (favipiravir) [package insert]. Tokyo, Japan: Taisho Toyama Pharmaceutical Co Ltd; 2017, 4th version. [Internet]. [cited 2021 Jan 5]. Available from: https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnlwstwzvw.
12. Bocan TM, Basuli F, Stafford RG, Brown JL, Zhang X, Duplantier AJ, et al. Synthesis of [^{18}F] favipiravir and biodistribution in C3H/HeN mice as assessed by positron emission tomography. Sci Rep. 2019;9(1):1785.
13. Irie K, Nakagawa A, Fujita H, Tamura R, Eto M, Ikesue H, et al. Pharmacokinetics of favipiravir in critically ill patients with COVID-19. Clin Transl Sci. 2020;13(5):880-5.
14. Wang Y, Zhong W, Salam A, Tarning J, Zhan Q, Huang JA, Weng H, et al. Phase 2a, open-label, dose-escalating, multi-center pharmacokinetic study of favipiravir (T-705) in combination with oseltamivir in patients with severe influenza. EBioMedicine. 2020;62:103125.
15. The Japanese association for infectious diseases guidance of antiviral drug treatment for COVID-19 1st edition 2020 (26 February 2020). [Internet]. [cited 2020 Dec 29]. Available from: www.sukl.cz/file/92991_1_1/2020.
16. World Health Organization. WHO R&D blueprint COVID-19: Informal consultation on the potential inclusion of favipiravir in a clinical trial. Meeting report, as of April 10, 2020. [Internet]. [cited 2021 Jan 5]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/who-r-d-blueprint-covid-19-informal-consultation-on-the-potential-inclusion-of-favipiravir-in-a-clinical-trial.
17. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing AB, Beavogui AH, Baize S, et al. Experimental treatment with favipiravir for ebola virus disease (the JIKI trial): A historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. PLoS Med. 2016;13(3):e1001967.
18. Kongsaengdao S. Various combination of protease inhibitors, oseltamivir, favipiravir, and chloroquin for treatment of COVID19: a randomized control trial; 2020 Mar 11. [last updated 2021 Mar 10; cited 2021 Jan 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bangkok: Rajavithi hospital (Thailand). 2020 Mar 11. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303299.
19. Sirjjatuphat R. An investigation of the efficacy and safety of favipiravir in COVID-19 patients without pneumonia an open-label randomized controlled study. 2020 May 12. [last updated 2020 May 13; cited 2021 Jan 5]. In: Thai Clinical Trials Registry (TCTR) [Internet]. Bangkok: Faculty of Medicine, Siriraj hospital (Thailand). 2020 May 14. Available from: http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=6236.
20. Munjal S. Clinical trial evaluating the efficacy and safety of favipiravir in moderate to severe COVID-19

patients. 2020 Aug 20. [last updated 2021 Feb 3; cited 2021 Feb 17]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Kuwait: Dr. Reddy's Laboratories Limited (Kuwait). 2020 Aug 27. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04529499.
21. Wang G and Zhao H. A prospective study on corona virus disease 2019 patients whose nucleic acids changed from negative to positive. 2020 Apr 1. [last updated 2020 Apr 24; cited 2021 Jan 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Anhui, Hubei and Zhejiang: Peking University First Hospital (China). 2020 Apr 3. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04333589.
22. Kabir A. Study on safety and efficacy of favipiravir (favipira) for COVID-19 patient in selected hospitals of Bangladesh. 2020 May 26. [last updated 2020 May 26; cited 2021 Jan 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bangladesh: Bangladesh Medical Research Council (BMRC) (Bangladesh). 2020 May 26. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04402203.
23. Al-Qahtani M. Favipiravir vs hydroxychloroquine vs control in COVID-19. 2020 Apr 13. [last updated 2021 Mar 9; cited 2021 Apr 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Manama: Royal College of Surgeons in Ireland - Medical University of Bahrain (Bahrain). 2020 Apr 14. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04387760.
24. Pérez-García A and Hernández-Ruiz J. Safety and efficacy of maraviroc and/or favipiravir with standard therapy in severe COVID-19 adults (COMVIVIR). 2020 July 17. [last updated 2021 Apr 9; cited 2021 Apr 5]. In: ClinicalTrials.gov. [Internet]. Mexico City: Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga (Mexico). 2020 July 17. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04475991.
25. Shah P. A randomised controlled trial of early intervention in COVID-19: favipiravir verses hydroxycholorquine & azithromycin & zinc verses standard care. 2020 May 1. [last updated 2021 Feb 16; cited 2021 Apr 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. London: Chelsea and Westminster NHS Foundation Trust (United Kingdom). 2020 May 4. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04373733.
26. Fujifilm Pharmaceuticals U.S.A., Inc. Study of the use of favipiravir in hospitalized subjects with COVID-19. 2020 Apr 17. [last updated 2021 Feb 5; cited 2021 Apr 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Arizona, Florida, Massachusetts, New Jersey and Texas: Fujifilm Pharmaceuticals U.S.A., Inc. (United States). 2020 Apr 24. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358549.
27. Maldonado Y. Oral favipiravir compared to standard supportive care in subjects with mild COVID-19. 2020 Apr 10. [last updated 2021 Apr 20; cited 2021 Apr 20]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. California: Stanford University (United States). 2020 Apr 15. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346628.
28. Abd-Elsalam S. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment. 2020 Apr 15. [last updated 2020 Sep 29; cited 2021 Jan 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Tanta: Tanta University (Egypt). 2020 Apr 17. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04351295.
29. Hasugiana AR. Efficacy and safety of favipiravir in COVID-19 patients in Indonesia. 2020 Nov 1. [last updated 2021 Jan 27; cited 2021 Apr 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Magelang, Semarang, and Jakarta: Center for research and development of health resources and services, national institute of health research and development (NIHRD) (Indonesia). 2020 Nov 3. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04613271.
30. Bagheri Baghdasht MS. Favipiravir plus hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir plus hydroxychloroquine in COVID-19. 2020 May 4. [last updated 2020 Jun 16; cited 2021 Apr 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Tehran: Baqiyatallah Medical Sciences University (Iran, Islamic Republic of). 2020 May 6. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04376814.
31. Rizzardini G. Clinical study to evaluate the performance and safety of favipiravir in COVID-19. 2020

Apr 4. [last updated 2020 Apr 8; cited 2021 Apr 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Milano: Asst Fatebenefratelli Sacco (Italy). 2020 Apr 7. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336904.

32. Lanini S. Adaptive randomized trial for therapy of corona virus disease 2019 at home with oral antivirals. 2020 Jun 24. [last updated 2020 Apr 8; cited 2021 Apr 5]. In: EU Clinical Trials Register [Internet]. Roma: Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani (Italy). Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001528-32.

33. Hrács K. Clinical trial of favipiravir treatment of patients with COVID-19. 2020 Oct 22. [last updated 2020 Oct 23; cited 2021 Apr 5]. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Budapest, Debrecen, Pécs, and Szeged: University of Pecs (Hungary). 2020 Oct 23. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04600999.

34. Rattanaumpawan P, Jirajariyavej S, Lerdlamyong K, Palavutitotai N, Saiyarin J. Real-world experience with favipiravir for treatment of COVID-19 in Thailand: Results from a multi-center observational study. medRxiv [Preprint] posted 13 July 2020.

35. Favié LM, Murk JL, Meijer A, Nijstad AL, van Maarseveen EM, Sikma MA. Pharmacokinetics of favipiravir during continuous venovenous hemofiltration in a critically ill patient with influenza. Antivir Ther. 2018;23(5):457-61.

36. Hirai D, Yamashita D, Seta K. Favipiravir for COVID-19 in a patient on hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2021;77(1):153-4.

37. Koshi E, Saito S, Okazaki M, Toyama Y, Ishimoto T, Kosugi T, et al. Efficacy of favipiravir for an end stage renal disease patient on maintenance hemodialysis infected with novel coronavirus disease 2019. CEN Case Rep. 2021;10(1):126-31.

38. Li L, Wang X, Wang R, Hu Y, Jiang S, Lu X. Antiviral agent therapy optimization in special populations of COVID-19 patients. Drug Des Devel Ther. 2020;14:3001-13.

39. Marra F, Smolders EJ, El-Sherif O, Boyle A, Davidson K, Sommerville AJ, et al. Recommendations for dosing of repurposed COVID-19 medications in patients with renal and hepatic impairment. Drugs R D. 2021;21(1):9-27.

40. Takahashi H, Iwasaki Y, Watanabe T, Ichinose N, Okada Y, Oiwa A, et al. Case studies of SARS-CoV-2 treated with favipiravir among patients in critical or severe condition. Int J Infect Dis. 2020;100:283-5.

41. Kaur RJ, Charan J, Dutta S, Sharma P, Bhardwaj P, Sharma P, et al. Favipiravir use in COVID-19: Analysis of suspected adverse drug events reported in the WHO database. Infect Drug Resist. 2020;13:4427-38.

42. Liverpool COVID-19 guidelines. [Internet]. [cited 2020 Dec 29]. Available from: www.covid19-druginteractions.org/checker.

43. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. Engineering (Beijing). 2020;6(10):1192-8.

44. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv [Preprint] posted 15 April 2020.

45. Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, Hirose M, et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(12):e01897-20.

46. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: Interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. Clin Infect Dis. 2020 Aug 9:ciaa1176.

47. Khamis F, Al Naabi H, Al Lawati A, Ambusaidi Z, Al Sharji M, Al Barwani U, et al. Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. Int J Infect Dis. 2021;102:538-43.

48. Udwadia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, et al. Efficacy and safety of favipiravir,

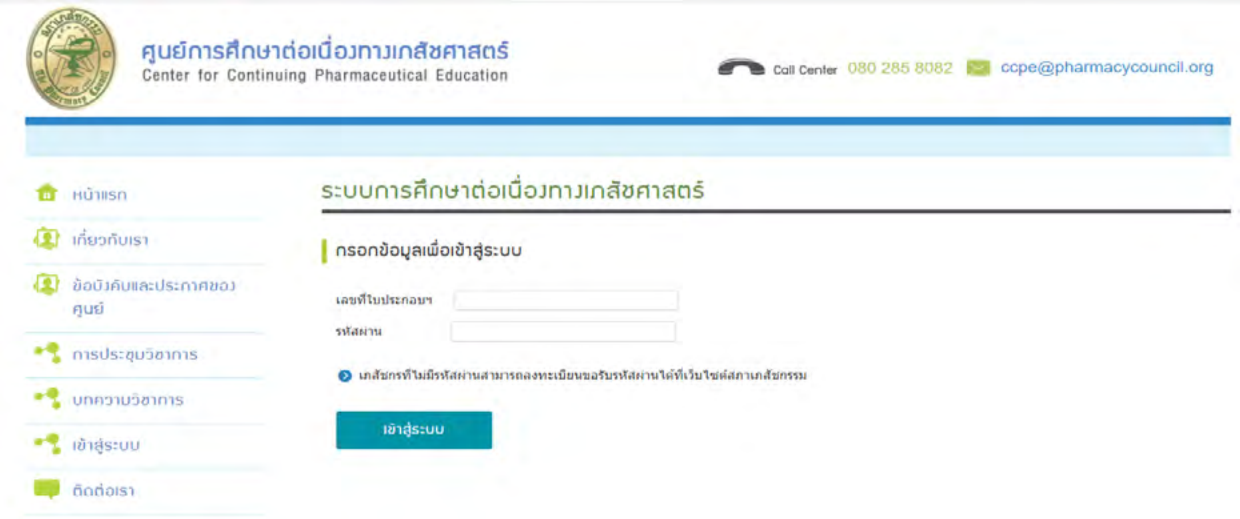
an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: a randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. Int J Infect Dis. 2021;103:62-71.

คำชี้แจง

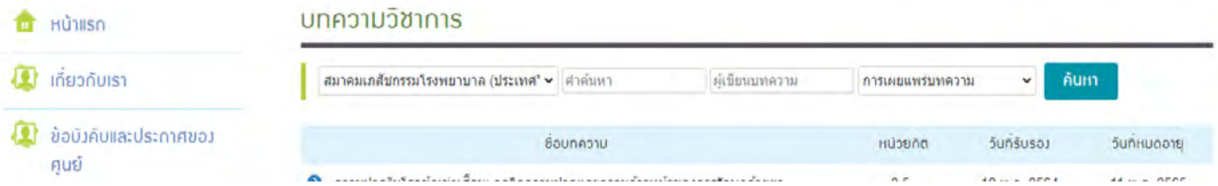
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

1. ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
   สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: https://www.thaihp.org

2. ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่ เว็บไซต์ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ "บทความวิชาการ" และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น "สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)" หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องคำค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม "เริ่มทำแบบทดสอบ" ที่ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป

3. ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์

บทบาทของวิตามินอีในโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคไขมันพอกตับ

Role of Vitamin E in Cardiovascular Disease and Fatty Liver Disease

การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-005-08-2564
จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2564
วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2565

ชญานี อิสรไกรศีล, ภ.บ., ภ.ม.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: kkwan_n@hotmail.com

ทิพยวรรณ ตุ้มประชา, ภ.บ.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: tippayawan.tum@gmail.com

Chayanee Issaragrisil, Pharm.D., M.Pharm.
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
Corresponding author; e-mail: kkwan_n@hotmail.com

Tippayawan Tumpracha, Pharm.D.
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
e-mail: tippayawan.tum@gmail.com

บทคัดย่อ

วิตามินอีมีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระที่เกิดจากกระบวนการเมแทบอลิซึมต่าง ๆ ด้วยการป้องกันการเกิดออกซิเดชันของไขมัน (lipid peroxidation) เพื่อป้องกันไม่ให้สารอนุมูลอิสระไปทำลายเซลล์และเนื้อเยื่อภายในร่างกาย รูปแบบของวิตามินอีที่ออกฤทธิ์ได้ดีและมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระสูงสุดคือ α-tocopherol การใช้วิตามินอีในโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) ที่มีพยาธิสภาพจากการเกิดออกซิเดชันของไลโพโปรตีนชนิดความหนาแน่นต่ำ (low-density lipoprotein; LDL) จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่ายังไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอให้ใช้วิตามินอีเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด ส่วนในโรคไขมันพอกตับ (fatty liver disease) ที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) ซึ่งมีภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ทำให้เกิดการดำเนินของโรค จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าวิตามินอีไม่มีผลต่อความแตกต่างของระดับเอนไซม์ในตับ (alanine aminotransferase; ALT และ aspartate aminotransferase; AST) และ

Abstract

Vitamin E has the antioxidant properties, which protect cells from the free radical produced through various metabolic processes, by restraining the fat oxidation (lipid peroxidation) and preventing cells and body tissues from those radical damages. The most active form of vitamin E is α-tocopherol that contains the highest antioxidant activities. The current studies did not show the solid evidence of using vitamin E to protect the cardiovascular disease, which is pathologically associated with the oxidation of low-density lipoprotein (LDL). Meanwhile in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), in which oxidative stress causes disease progression, current studies did not show significant effects of vitamin E on the level of liver enzymes, including alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), and liver pathology in

รับบทความ: *8 มีนาคม 2564* ***แก้ไขบทความ:*** *31 พฤษภาคม 2564* ***ตอบรับบทความ:*** *8 สิงหาคม 2564*

พยาธิสภาพของตับในเด็กอย่างมีนัยสำคัญ แต่ในผู้ใหญ่พบว่าวิตามินอีสามารถลดระดับเอนไซม์ในตับและทำให้พยาธิสภาพของตับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม คำแนะนำในการใช้วิตามินอีในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวยังไม่สอดคล้องกัน ดังนั้นการพิจารณาใช้วิตามินอีในผู้ป่วยโรคไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ จึงควรพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงต่อผู้ป่วยร่วมด้วย

children. On the other hand, the outcomes of vitamin E using in NAFLD in adults significantly showed not only the reduction of liver enzymes level but also the improved liver pathology. However, due to the controversy of the study results, vitamin E usage in NAFLD should be considered thoroughly on the basis of risks and benefits.

คำสำคัญ: วิตามินอี, α-tocopherol, โรคหัวใจและหลอดเลือด, โรคไขมันพอกตับ

Keyword: Vitamin E, α-tocopherol, cardiovascular disease, nonalcoholic fatty liver disease

การอ้างอิงบทความ:
ชญานี อิสรไกรศีล, ทิพยวรรณ ตุ้มประชา. บทบาทของวิตามินอีในโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคไขมันพอกตับ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(2):159-75.

Citation:
Issaragrisil C, Tumpracha T. Role of vitamin E in cardiovascular disease and fatty liver disease. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(2):159-75.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. ทราบข้อมูลเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเคมีและหน้าที่ทางชีวภาพของวิตามินอี
2. ทราบข้อมูลกลไกของวิตามินอีที่สัมพันธ์กับโรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคไขมันพอกตับ
3. อธิบายบทบาทของวิตามินอีในโรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคไขมันพอกตับ

บทนำ

วิตามินอีเป็นกลุ่มของสารประกอบที่ละลายได้ดีในไขมัน แบ่งกลุ่มตามโครงสร้างทางเคมีเป็น toco–pherol และ tocotrienol ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1922 พบมากในอาหารจำพวกผักใบเขียว ผลไม้ เช่น มะม่วง ถั่ว ธัญพืช น้ำมันพืช เช่น น้ำมันปาล์ม น้ำมันดอกทานตะวัน[1, 2] วิตามินอีมีคุณสมบัติสำคัญในการต้านอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นจากกระบวนการเมแทบอลิซึมทั้งในร่างกายและจากสิ่งแวดล้อมด้วยการป้องกันการเกิดออกซิเดชันของไขมัน (lipid peroxidation) เพื่อป้องกันไม่ให้สารอนุมูลอิสระไปทำลายเซลล์และเนื้อเยื่อต่างๆเกิดเป็นโรคเกี่ยวกับความเสื่อมของเซลล์ [1-4]

โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular di–sease) มีพยาธิสภาพจากการเกิดออกซิเดชันของไลโพโปรตีนชนิดความหนาแน่นต่ำ (low-density lipoprotein, LDL) ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบ[2] และโรคไขมันพอกตับ (fatty liver disease) ที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) มีสาเหตุหลักจากปริมาณไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ที่ไปพอกหรือสะสมอยู่ในเซลล์ตับ (steatosis) จำนวนมาก ทำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) แล้วเกิดการดำเนินไปของโรค[5-7] ดังนั้น วิตามินอีซึ่งมีคุณสมบัติป้องกันการเกิดออกซิเดชันจึงแสดงถึงความสามารถในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงประโยชน์ในการป้องกันการดำเนินไปของโรคไขมันพอกตับ[1, 6, 7]

คุณสมบัติทางเคมีของวิตามินอี

วิตามินอีเป็นกลุ่มของสารประกอบ isoprenoid chromanols[8] คือ ประกอบด้วยอนุพันธ์ของวงแหวน 6-hydroxy chromane ring จับกับ isoprenoid[1, 3] วิตามินอีในธรรมชาติสามารถพบโครงสร้างได้ 2 รูปแบบ ได้แก่ tocopherols และ tocotrienols ซึ่งโครงสร้าง

ทั้งสองนี้มีความแตกต่างกันที่ตำแหน่งพันธะคู่ (double bond) บริเวณ isoprenoid ของ tocotrienols (รูปที่ 1) โดยในแต่ละกลุ่มยังแบ่งออกเป็น 4 ชนิดตามลักษณะของโครงสร้าง ได้แก่ แอลฟา (α), เบต้า (β), แกมม่า (γ) และเดลต้า (δ) วิตามินอีจึงมีทั้งหมด 8 ชนิด แต่รูปแบบที่ออกฤทธิ์ได้ดีและมีฤทธิ์ทางชีวภาพในการต้านอนุมูลอิสระสูงสุด คือ α-tocopherol[1-3]

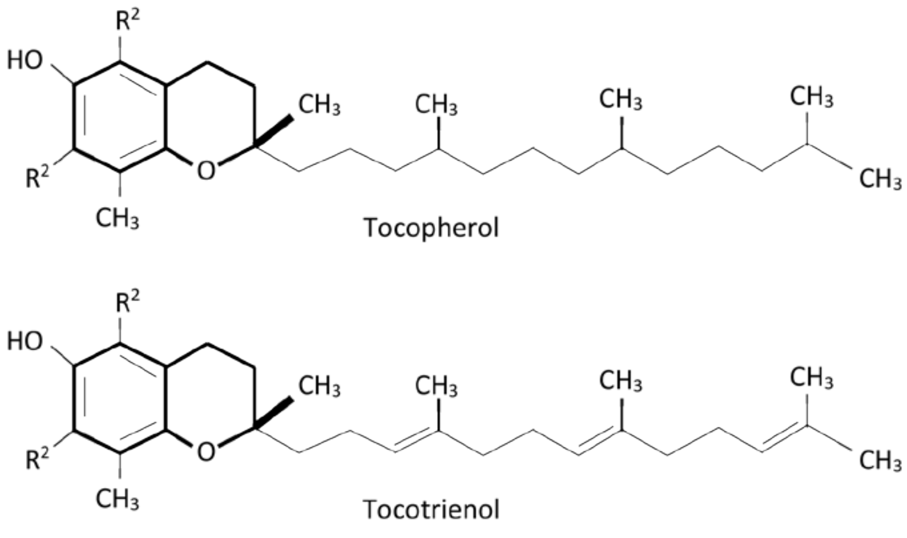
หน้าที่ทางชีวภาพของวิตามินอี

วิตามินอีเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่มีความแรงสูงตัวหนึ่ง[2] ผ่านกลไกการให้อิเล็กตรอนจากตำแหน่ง chromane ring แก่อนุมูลอิสระที่เป็นอะตอมหรือโมเลกุลที่ไม่เสถียร ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในรูปของ reactive oxygen species (ROS) ทำให้ยับยั้งการสร้าง ROS[1, 2, 4] หากอนุมูลอิสระไม่ได้ถูกกำจัดหรือเกิดการสะสมของ ROS เพิ่มขึ้นเกิดเป็นภาวะ oxidative stress จะทำให้เซลล์และเนื้อเยื่อถูกทำลายจนเป็นสาเหตุของโรคต่าง ๆ ได้ เช่น โรคมะเร็ง โรคเรื้อรัง ดังนั้น วิตามินอีจึงช่วยป้องกันหรือชะลอการเกิดโรคเรื้อรังที่มีความเกี่ยวข้องกับอนุมูลอิสระหรือกระบวนการออกซิเดชัน[2, 4] วิตามินอีในร่างกายพบมากในเยื่อหุ้มเซลล์ เพื่อปกป้องเยื่อหุ้มเซลล์จากอนุมูลอิสระด้วยการป้องกันการเกิด lipid peroxidation[1, 4]

คุณสมบัติการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดของวิตามินอี

ภาวะแทรกซ้อนของหัวใจและหลอดเลือดเกิดจากการออกซิเดชันของ LDL ที่มีขนาดเล็กจึงสามารถแทรกตัวเข้าสู่ผนังหลอดเลือดได้[2, 9] โดย LDL เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันกลายเป็น oxidized LDL ทำให้ผนังหลอดเลือดถูกทำลายและอักเสบ โดยจะไปกระตุ้นการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ (monocyte) และแมคโครฟาจ (macrophage) ทำให้ macrophage มีขนาดใหญ่ขึ้น เรียกว่า โฟมเซลล์ (foam cells) สะสมอยู่ในผนังหลอดเลือด ส่งผลให้ผนังหลอดเลือดเกิดการอักเสบมากขึ้นจนเกิดเป็นโรคหลอดเลือดตีบแข็ง (atherosclerosis) หากหลอดเลือดเกิดการปริแตก จะไปกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดและการทำงานของเกล็ดเลือด ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดกั้นหลอดเลือด และเหนี่ยวนำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้[9-11]

กลไกหลักของวิตามินอีที่มีผลต่อการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ การยับยั้งการเกิด lipid peroxidation, การควบคุมกระบวนการตอบสนองต่อการอักเสบ โดยยับยั้งเอนไซม์ 5-lipoxygenase ซึ่งส่งผลลดการหลั่ง interleukin-1β (IL-1β) จาก monocyte ลดการเกิดภาวะ monocyte เกาะติดเซลล์บุผนังหลอด



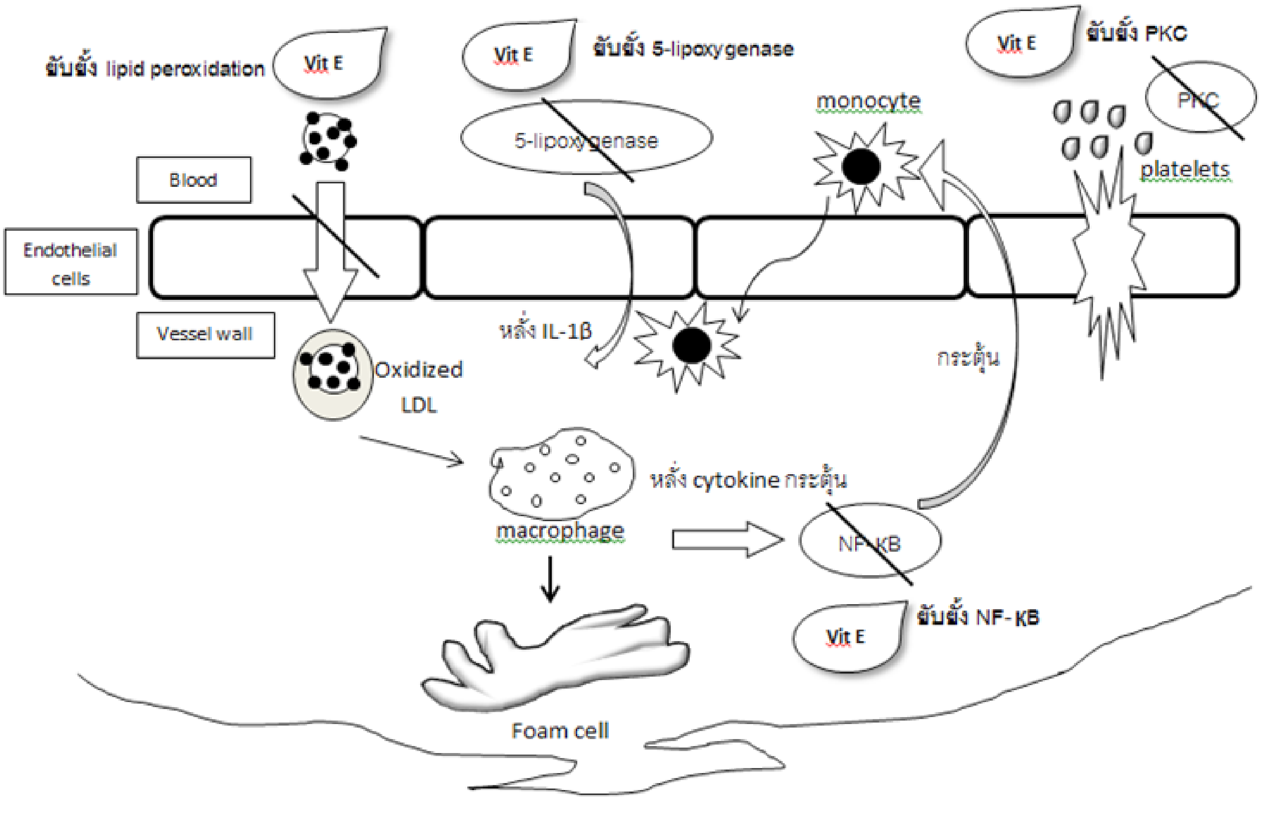
รูปที่ 1 โครงสร้างของ tocopherol และ tocotrienol[2]

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May-Aug 2021:159-175

เลือด โดยยับยั้งการกระตุ้น nuclear factor-κB (NF-κB) และลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet) โดยยับยั้ง protein kinase C (PKC) (รูปที่ 2)[11]

มีการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (rando–mized controlled trial) เกี่ยวกับผลในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดของวิตามินอีหลายฉบับ โดยประ–เมินผลจากการป้องกันโรคในผู้ที่ไม่ได้ป่วยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด (primary prevention) หรือในผู้ที่ป่วยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่เดิม (secondary pre-vention)[12] ดังสรุปในตารางที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

จากการศึกษาที่มีในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่า ยังไม่มีหลักฐานที่แสดงถึงประโยชน์ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดของวิตามินอีอย่างชัดเจน แม้ในการศึก–ษาของ Lee IM และคณะจะพบว่า มีการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้หญิงสุขภาพดีลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[14] หรือในการศึกษาของ Boaz M และคณะที่พบว่า วิตามินอีช่วยลดการเกิด myocardial infarc–tion, ischemic stroke, peripheral vascular dis-ease, unstable angina ในผู้ป่วยฟอกไตที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[18] อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอให้ใช้วิตามินอีเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงในการศึกษาของ Sesso HD และคณะที่พบว่า การรับประทานวิตามินอีอาจมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด he–morrhagic stroke[12, 15] นอกจากนี้ ข้อมูลจากเวชปฏิบัติของสมาคมแพทย์โรคหัวใจประเทศสหรัฐอเมริกา (American Heart Association, AHA) ไม่ได้มีคำแนะนำว่าวิตามินที่ช่วยต้านอนุมูลอิสระเหล่านี้สามารถรักษาโรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง หรือทำให้หยุดการสูบบุหรี่ ซึ่งเป็นปัจจัยของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ จึงไม่แนะนำให้รับประทานอาหารเสริมที่ช่วยต้านอนุมูลอิสระ แต่มีคำแนะนำให้รับประทานอาหารที่เป็นแหล่งของสารต้านอนุมูลอิสระแทน เช่น ผัก ผลไม้ ธัญพืช และน้ำมันที่ได้จากพืช[20]



รูปที่ 2 กลไกหลักของวิตามินอีที่มีผลต่อการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด[11]

ตารางที่ 1 การวิจัยของวิตามินอีเกี่ยวกับ primary prevention ของโรคหัวใจและหลอดเลือด

การวิจัย (ค.ศ.)	วัตถุประสงค์	วิธีการวิจัย	ขนาดวิตามินอี (α-toco–pherol)	ระยะเวลาการติดตามเฉลี่ย	ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ผลการวิจัย
Virtamo J และคณะ (1998)[13]	ประเมินประสิทธิภาพของวิตามินอี และ β-carotene ต่อการเกิดอุบัติการณ์ major cardiovascular events (MI และ CV death)	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอี, วิตามินอีร่วมกับ β-carotene. β-carotene กับยาหลอก	50 มิลลิกรัมต่อวัน	6.1 ปี	เพศชาย สูบบุหรี่ อายุ 50-69 ปี	27,271	อุบัติการณ์การเกิด major cardiovascular events (MI และ CV death) ลดลงทั้งในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีและกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีร่วมกับ β-carotene เมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า RR 0.98; 95%CI 0.87–1.10 และ 0.97; 95%CI 0.86–1.09 ตามลำดับ
Lee IM และคณะ (2005)[14]	ประเมินประสิทธิภาพของวิตามินอีในการลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคมะเร็งในผู้หญิงสุขภาพดี	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอีกับยาหลอก	600 มิลลิกรัมวันเว้นวัน	10.1 ปี	เพศหญิง อายุ ≥45 ปี	39,876	อุบัติการณ์การเกิด major cardiovascular events (MI, stroke และ CV death) โดย MI และ stroke ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีเมื่อเทียบกับยาหลอกไม่มีความแตกต่างกัน โดยมีค่า RR 1.01; 95%CI 0.82–1.23 และ 0.98; 95%CI 0.82–1.17 ตามลำดับ ในขณะที่ CV death ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า RR 0.76; 95%CI 0.59–0.98, *p*-value = 0.03
Sesso HD และคณะ (2008)[15]	ประเมินประสิทธิภาพของการรับประทานวิตามินอีและวิตามินซีในระยะยาว เพื่อลด cardiovascular events	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอี วิตามินซี กับยาหลอก	400 มิลลิกรัมวันเว้นวัน	8 ปี	เพศชาย อายุ ≥50 ปี	14,641	• วิตามินอีไม่ลดอุบัติการณ์การเกิด major cardiovascular events (MI, stroke และ CV death) เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีค่า HR 0.90; 95%CI 0.75–1.07, HR 1.07; 95%CI 0.89–1.29 และ HR 1.07; 95%CI 0.90–1.29 ตามลำดับ และพบอุบัติการณ์การเกิด hemorrhagic stroke ในกลุ่มผู้ป่วย stroke ที่ได้รับวิตามินอีสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยมีค่า HR 1.74; 95%CI 1.04–2.91, *p*-value = 0.036 • ใน primary prevention พบว่า วิตามินอีไม่ลดอุบัติการณ์การเกิด major cardiovascular events (MI, stroke และ CV death) เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีค่า HR 1.05; 95%CI 0.93–1.19

CI = confidence interval; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; MI = myocardial infarction; RR = relative risk

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May-Aug 2021:159-175

ตารางที่ 2 การวิจัยของวิตามินอีเกี่ยวกับ secondary prevention ของโรคหัวใจและหลอดเลือด

การวิจัย (ค.ศ.)	วัตถุประสงค์	วิธีการวิจัย	ขนาดวิตามินอี (α-toco-pherol)	ระยะเวลาการติดตามเฉลี่ย	ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ผลการวิจัย
GISSI-Prevenzione Investigators (1999)[16]	ประเมินประสิทธิภาพของวิตามินอีและกรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัว (n-3 PUFA) ในผู้ป่วย MI	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอี, n-3 PUFA และวิตามินอีร่วมกับ n-3 PUFA กับยาหลอก	300 มิลลิกรัมต่อวัน	3.5 ปี	มีประวัติ MI ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา	11,324	วิตามินอีไม่ลดอุบัติการณ์การเกิด major cardiovascular events (MI, stroke และ CV death) เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีค่า RR 0.98; 95%CI 0.87–1.10 เมื่อวิเคราะห์แบบ two-way analysis และ 0.88; 95%CI 0.75–1.04 เมื่อวิเคราะห์แบบ four-way analysis
Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000)[17]	ประเมินประสิทธิภาพของวิตามินอีต่อการเกิด MI, stroke, CV death หรือการตายจากสาเหตุอื่น	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอีกับยาหลอก	400 มิลลิกรัมต่อวัน	4.5 ปี	อายุ ≥55 ปีร่วมกับโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือเบาหวาน	9,541	วิตามินอีไม่ลดอุบัติการณ์การเกิด major cardiovascular events (MI, stroke และ CV death) เมื่อเทียบกับยาหลอกโดยมีค่า RR 1.05; 95%CI 0.95–1.16
Boaz M และคณะ (2000)[18]	ประเมินประสิทธิภาพของวิตามินอีขนาดสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยฟอกไตที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอีกับยาหลอก	800 มิลลิกรัมต่อวัน	1.4 ปี	ผู้ป่วยฟอกไต อายุ 40-75 ปี ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด	196	วิตามินอีลดอุบัติการณ์การเกิด major cardiovascular events (MI, ischemic stroke, peripheral vascular disease และ unstable angina) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีค่า RR 0.46; 95%CI 0.27–0.78, P=0.014
Heart Protection Study Colla–borative Group (2002)[19]	ประเมินประสิทธิภาพของวิตามินที่ช่วยต้านอนุมูลอิสระ ได้แก่ วิตามินอี วิตามินซี และ β-carotene ต่อการเกิด cardiovascular events	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอี วิตามินซี และ β-carotene กับยาหลอก	600 มิลลิกรัมต่อวัน	5 ปี	อายุ 40-80 ปี ร่วมกับโรคหลอดเลือดหัวใจหรือโรคหลอดเลือดแดงอุดตันหรือเบาหวาน	20,536	อุบัติการณ์การเกิด major cardiovascular events (MI, stroke และ CV death) โดยวิตามินอีไม่ลดอุบัติการณ์การเกิด MI และ CV death เมื่อเทียบกับยาหลอกโดยมีค่า RR 1.02; 95%CI 0.94–1.11 และไม่ลดอุบัติการณ์การเกิด stroke เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีค่า RR 0.99; 95%CI 0.87–1.12

CI = confidence interval; CV = cardiovascular; GISSI = Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico; MI = myocardial infarction; n-3 PUFA = n-3 polyunsaturated fatty acids; RR = relative risk

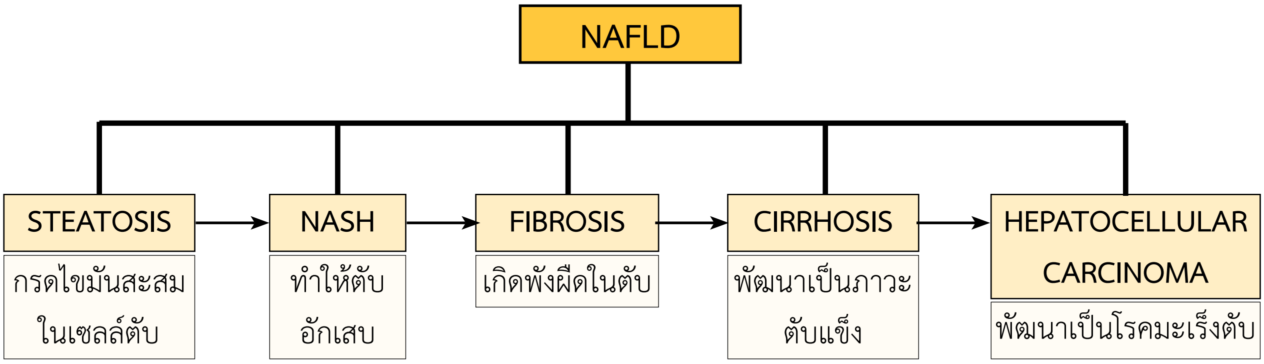
คุณสมบัติการป้องกันโรคไขมันพอกตับของวิตามินอี

กรดไขมันอิสระ (free fatty acid) เมื่ออยู่ที่ตับเป็นจำนวนมากจนเกิดการสะสมในรูปของ triglyceride พอกหรือสะสมอยู่ในเซลล์ตับ (steatosis) จะส่งผลให้ตับไม่สามารถย่อยสลายไขมันออกจากเซลล์ได้ เกิดเป็น NAFLD ซึ่งในที่นี้ไม่ได้เป็นผลจากการดื่มสุรา จากกระบวนการดังกล่าวจะกระตุ้นให้เกิด oxidative stress ซึ่งเป็นภาวะที่ร่างกายมีอนุมูลอิสระจำนวนมากจนสารต้านอนุมูลอิสระมีปริมาณไม่เพียงพอ ร่วมกับการอักเสบ และ lipid peroxidation ทำให้เกิดการอักเสบของตับร่วมด้วย (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) แล้วเกิดเป็นพังผืด (fibrosis) ภายในตับ ซึ่งอาจดำเนินไปเป็นภาวะตับแข็ง (cirrhosis) และโรคมะเร็งได้ในที่สุด (รูปที่ 3)[5, 21, 22]

การสะสมของไขมันในตับนั้นเกิดจากความไม่สมดุลระหว่างการสังเคราะห์และการสลายของไขมัน การสังเคราะห์ไขมันในตับมาจาก 2 กลไก ได้แก่ การนำ free fatty acid จากระบบไหลเวียนเลือดเข้าสู่ตับโดยตรง และ De novo lipogenesis (DNL) ที่เปลี่ยนคาร์โบไฮเดรตส่วนเกินในร่างกายเป็น free fatty acid ส่วนการสลายของไขมันในตับเกิดผ่าน 2 กลไก ได้แก่ การเกิดออกซิเดชันของ free fatty acid เพื่อเปลี่ยนเป็นพลังงาน และการเปลี่ยน free fatty acid ให้อยู่ในรูปของ very low-density lipoproteins (VLDL) เพื่อนำไปใช้งานหรือเก็บที่เนื้อเยื่ออื่น ๆ (รูปที่ 4)[5, 23, 24]

ในผู้ป่วย NAFLD จะมีการสังเคราะห์ไขมันจาก 2 กลไกดังกล่าวเพิ่มขึ้น ในขณะที่การสลายไขมันด้วยการเปลี่ยน free fatty acid ให้อยู่ในรูปของ VLDL ก็ทำได้อย่างจำกัด ทำให้มีปริมาณไขมันในตับเพิ่มขึ้น โดยทั่วไปกระบวนการออกซิเดชันของไขมันจะเกิดขึ้นที่ไมโทคอนเดรีย (mitochondria) เป็นหลักผ่านกระบวนการ β-oxidation แต่ในกรณีของการออกซิเดชันของกรดไขมันที่มีสายยาว (long chain fatty acid) จะเกิดการออกซิเดชันที่ peroxisomal ผ่านกระบวนการ β-oxidation และใน NAFLD จะมีการออกซิเดชันที่ cytochrome ผ่านกระบวนการ ω-oxidation ร่วมด้วย ทำให้เกิดการสะสมของ ROS เพิ่มขึ้น นำไปสู่ภาวะ oxidative stress และส่งผลให้ตับเกิดการอักเสบขึ้น[23]

จากการศึกษา meta-analysis ของ Amanullah I และคณะ ที่รวบรวมการศึกษา randomized controlled trials จำนวน 9 การศึกษาโดยเป็นการศึกษาในผู้ป่วย NAFLD จำนวน 889 คน แบ่งเป็นการศึกษาในเด็ก 4 การศึกษา และการศึกษาในผู้ใหญ่ 5 การศึกษา เปรียบเทียบผลด้านต่าง ๆ ได้แก่ ระดับเอนไซม์ในตับ (คือ alanine transaminase (ALT) และ aspartate transaminase (AST)), ดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI), ลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ คือ ไขมันที่สะสมอยู่ในเซลล์ตับ (steatosis), การอักเสบ (inflammation), การบวมของเซลล์ตับ (ballooning), พังผืด (fibrosis)



รูปที่ 3 การดำเนินของโรค non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[5, 21, 22]

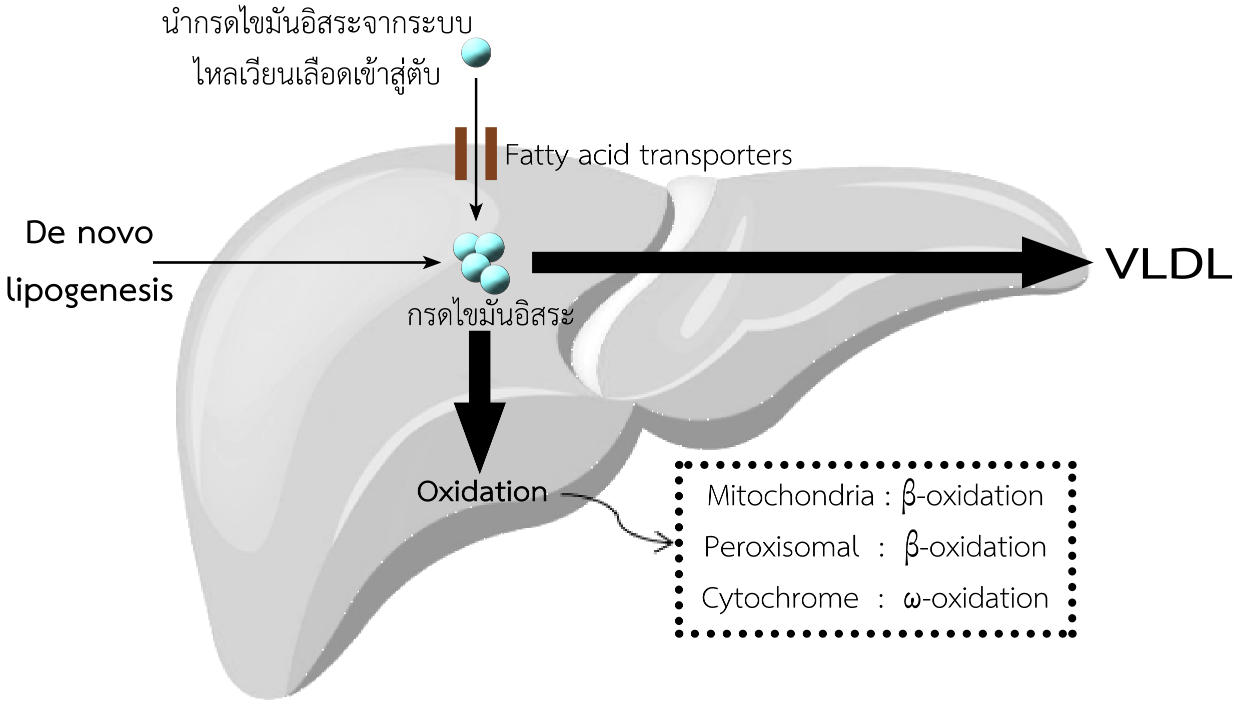
การศึกษาต่อเนื่อง (CPE)

และลักษณะของเนื้อเยื่อตับ (histological improvement) ในผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินอีขนาด 80-1,000 มิลลิกรัม ร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (ออกกำลังกายหรือควบคุมอาหาร) หรือร่วมกับวิตามินซีหรือยาอื่น ๆ ได้แก่ metformin, pioglitazone, atorvastatin, aspirin และ silymarin ระยะเวลาของการศึกษาในช่วง 3 เดือนถึง 4 ปี ผลการศึกษาพบว่า วิตามินอีไม่มีผลต่อความแตกต่างของระดับเอนไซม์ในตับ (ALT, AST) และพยาธิสภาพของตับในเด็ก แต่ในผู้ใหญ่พบว่า วิตามินอีสามารถลดระดับเอนไซม์ในตับ และทำให้พยาธิสภาพของตับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ยังไม่สามารถสรุปผลได้ว่าวิตามินอีสามารถลด BMI ได้อย่างชัดเจนทั้งในเด็กและผู้ใหญ่[25]

การใช้วิตามินอีรักษาภาวะ NAFLD ในเด็ก

ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานชัดเจนที่ยืนยันถึงประโยชน์ของวิตามินอีในการรักษาภาวะ NAFLD ในเด็ก แต่จากการศึกษาของ Lavine JE และคณะ ซึ่งศึกษาแบบ randomized controlled trials เปรียบเทียบระหว่างการใช้วิตามินอี วันละ 800 มิลลิกรัม หรือยา metformin วันละ 1,000 มิลลิกรัม กับยาหลอก ในผู้ป่วย NAFLD ซึ่งเป็นการศึกษาในเด็ก 173 คน อายุตั้งแต่ 8-17 ปี ระยะเวลา 96 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า วิตามินอีทำให้พยาธิสภาพของตับ และภาวะ NASH ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ[26]

แนวเวชปฏิบัติสมาคมโรคตับของประเทศสหรัฐอเมริกา หรือ American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ได้แนะนำให้ใช้วิตามินอีขนาด 800 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสำหรับรักษา NASH ในผู้ป่วยเด็กที่วินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อ (biopsy)[27] อย่างไรก็ตาม ควรพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงต่อผู้ป่วยแต่ละรายก่อนเริ่มการรักษา และยังไม่มีข้อมูลการใช้วิตามินอีในระยะยาวหรือการใช้ในขนาดสูง[27] (ตารางที่ 3 และ 4)



รูปที่ 4 กลไกการสังเคราะห์และการสลายของไขมันในตับ[5, 23, 24]

ตารางที่ 3 รายละเอียดการศึกษาของวิตามินอีในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ NAFLD หรือตับทำงานผิดปกติ

การวิจัย (ค.ศ.)	วัตถุประสงค์	วิธีการวิจัย	ขนาดวิตามินอี (α-toco–pherol)	ระยะเวลาการติดตาม	ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ผลการวิจัย
Vajro P และคณะ (2004)[28]	ประเมินประสิทธิภาพของวิตามินอีร่วมกับการควบคุมน้ำหนักต่อตับ ในเด็กที่ตับทำงานผิดปกติ	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอีร่วมกับการควบคุมน้ำหนัก กับยาหลอกร่วมกับการควบคุมน้ำหนัก	400 มิลลิกรัมต่อวัน และ 100 มิลลิกรัมต่อวัน	400 มิลลิกรัมต่อวัน 2 เดือน และ 100 มิลลิกรัมต่อวัน 3 เดือน	โรคอ้วนร่วมกับมีภาวะเอนไซม์ในตับสูงและมี hepatic steatosis	28	ระดับเอนไซม์ในตับ และ hepatic steatosis มีค่าปกติ ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักลดลงทั้งในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีและยาหลอก ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินอี แต่น้ำหนักไม่ลดลง มีเพียงระดับเอนไซม์ในตับที่มีค่าปกติ จึงแนะนำการรับประทานวิตามินอีในเด็กที่เป็นโรคอ้วนและไม่สามารถควบคุมอาหาร (low-calorie diet) ได้
Nobili V และคณะ (2008)[29]	ประเมินประสิทธิภาพของสารต้านอนุมูลอิสระ (วิตามินอีและวิตามินซี) ร่วมกับการปรับพฤติกรรมต่อตับ ในเด็กที่เป็น NAFLD	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอีร่วมกับวิตามินซีร่วมกับการปรับพฤติกรรม กับยาหลอกร่วมกับการปรับพฤติกรรม	600 มิลลิกรัมต่อวัน	24 เดือน	ผู้ป่วย NAFLD ที่วินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อ	53	วิตามินอีและวิตามินซีไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการปรับพฤติกรรมด้วยการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายเพียงอย่างเดียว
Lavine JE และคณะ (2011)[26]	ประเมินประสิทธิภาพของวิตามินอี และ metformin ในเด็กที่เป็น NAFLD	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอี, metformin กับยาหลอก	800 มิลลิกรัมต่อวัน	96 สัปดาห์	ผู้ป่วย NAFLD ที่วินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อและมี ALT สูง	173	วิตามินอีไม่ได้ช่วยลด ALT เมื่อเทียบกับยาหลอก แต่ทำให้พยาธิสภาพของตับและภาวะ NASH ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; NASH = non-alcoholic steatohepatitis

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May-Aug 2021:159-175

ตารางที่ 4 ผลการศึกษาของวิตามินอีในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ NAFLD หรือตับทำงานผิดปกติ

การวิจัย (ค.ศ.)	ผลการวิจัย								
	ALT	AST	BMI	Steatosis	Inflammation	Ballooning	Fibrosis	Histological improvement	Others
Vajro P และคณะ (2004)[28]	x	-	-	x (steatosis ที่ดีขึ้นสัมพันธ์กับน้ำหนักที่ลดลง)	x	-	-	x (มีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย)	-
Nobili V และคณะ (2008)[29]	x	x	x	x	x	x	x	x (ประเมินจาก NAFLD activity score)	-
Lavine JE และคณะ (2011)[26]	x	x	x	x	x	/ (ดีขึ้น, *p*-value=0.02)	x	/ (ดีขึ้น โดยประเมินจาก NAFLD activity score, *p*-value =0.02)	/ (ภาวะ NASH ดีขึ้น, *p*-value =0.006)

X = กลุ่มที่ได้รับวิตามินอีมีผลเลือดหรือภาวะของโรคไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก
/ = กลุ่มที่ได้รับวิตามินอีมีผลเลือดหรือภาวะของโรคแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก
- = ไม่มีการศึกษา

จากการศึกษาของ Vajro P และคณะ ซึ่งศึกษาแบบ randomized controlled trials เปรียบเทียบระหว่างการใช้วิตามินอี วันละ 400 มิลลิกรัม และ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับการควบคุมน้ำหนัก กับยาหลอก ในผู้ป่วยโรคอ้วนร่วมกับมีภาวะเอนไซม์ในตับสูงและมี hepatic steatosis ซึ่งเป็นการศึกษาในเด็ก 28 คน อายุตั้งแต่ 9-13 ปี ระยะเวลา 5 เดือน ผลการศึกษาพบว่า วิตามินอีทำให้ลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ คือ steatosis ดีขึ้น โดย steatosis ที่ดีขึ้นนั้นสัมพันธ์กับน้ำหนักตัวที่ลดลง ในขณะที่ histological improvement มีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย[28]

ในขณะที่การศึกษาของ Nobili V และคณะ ซึ่งศึกษาแบบ randomized controlled trials เปรียบเทียบระหว่างการใช้วิตามินอี วันละ 600 มิลลิกรัม ร่วมกับวิตามินซี วันละ 500 มิลลิกรัม กับยาหลอก ในผู้ป่วย NAFLD ซึ่งเป็นการศึกษาในเด็ก 53 คน อายุตั้งแต่ 5.7-18.8 ปี ระยะเวลา 24 เดือน ผลการศึกษาพบว่า วิตามินอีไม่ได้ทำให้ระดับเอนไซม์ในตับหรือลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก[29]

การใช้วิตามินอีรักษาภาวะ NAFLD ในผู้ใหญ่

มีการศึกษาที่หลากหลายเกี่ยวกับการรักษาภาวะ NAFLD ในผู้ใหญ่ด้วยวิตามินอี อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการยืนยันที่ชัดเจนถึงประโยชน์ของวิตามินอี แต่จากการศึกษาของ Sanyal AJ และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษาหลัก (landmark study)[30] ที่ศึกษาแบบ randomized controlled trials เปรียบเทียบระหว่างการใช้วิตามินอี วันละ 800 มิลลิกรัม หรือยา pioglitazone วันละ 30 มิลลิกรัม กับยาหลอก ในผู้ป่วย NASH ที่วินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อและไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน ระยะเวลา 96 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินอีมีระดับเอนไซม์ในตับลดลงและมีพยาธิสภาพของตับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ใช้วิตามินอี[31] (ตารางที่ 5 และ 6) ทั้งนี้ การศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาแรกที่พบว่า วิตามินอีมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย NASH[30] ซึ่งจากการศึกษานี้ แนวเวชปฏิบัติสมาคมโรคตับของประเทศสหรัฐอเมริกาได้แนะนำให้ใช้วิตามินอีที่ขนาด 800 มิลลิกรัมต่อวัน ในการรักษา NASH ในผู้ป่วยที่วินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อและไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน (ตารางที่ 7) โดยการใช้วิตามินอีในผู้ป่วยแต่ละรายนั้นควรเปรียบเทียบข้อดี ข้อเสีย เพื่อช่วยตัดสินใจในการรักษา เนื่องจากการใช้วิตามินอีในระยะเวลานานอาจส่งผลให้ค่าการแข็งตัวของเลือดผิดปกติได้[30] และไม่แนะนำให้ใช้วิตามินอีในผู้ป่วย NASH ที่มีโรคเบาหวานหรือมีโรคตับแข็งร่วมด้วย ผู้ป่วย NAFLD ที่ไม่ได้มีการทำการเจาะชิ้นเนื้อเพื่อมาวินิจฉัย หรือผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ยังไม่ทราบสาเหตุ (cryptogenic cirrhosis)[27] ข้อมูลส่วนใหญ่ไม่แนะนำให้ใช้วิตามินอีในการรักษาโรคตับที่เกิดจากแอลกอฮอล์ (alcoholic liver disease, ALD) เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเพียงพอ[32]

จากการศึกษาของ Harrison SA และคณะ ศึกษาแบบ randomized controlled trials เปรียบเทียบการใช้วิตามินอี วันละ 1,000 มิลลิกรัม ร่วมกับวิตามินซี วันละ 1,000 มิลลิกรัม กับยาหลอก ในผู้ป่วย NASH ที่ถูกวินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อ โดยศึกษาเป็นระยะเวลา 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินอีร่วมกับวิตามินซี มีลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ คือ fibrosis ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบก่อนและหลังได้รับวิตามิน (p-value=0.002)[33]

ส่วนการศึกษาของ Foster T และคณะ ศึกษาแบบ randomized controlled trials เปรียบเทียบระหว่างการใช้วิตามินอี วันละ 1,000 มิลลิกรัม ร่วมกับวิตามินซี วันละ 1,000 มิลลิกรัม และยา atorvastatin วันละ 20 มิลลิกรัม กับยาหลอก ในผู้ป่วย NAFLD ที่วินิจฉัยด้วย CT scan ระยะเวลา 3.6 ปี ผลการศึกษาพบว่า วิตามินอีทำให้ลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ คือ steatosis ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.05)[34]

ในขณะที่การศึกษาของ Hoofnagle JH และคณะ ศึกษาแบบ randomized controlled trials เปรียบเทียบระหว่างการใช้วิตามินอี วันละ 800 มิลลิกรัม ร่วม

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May-Aug 2021:159-175

ตารางที่ 5 รายละเอียดการศึกษาของวิตามินอีในผู้ใหญ่ที่มีภาวะ NAFLD

การวิจัย (ค.ศ.)	วัตถุประสงค์	วิธีการวิจัย	ขนาดวิตามินอี (α-tocopherol)	ระยะเวลาการติดตาม	ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ผลการวิจัย
Harrison SA และคณะ (2003)[33]	ประเมินประสิทธิภาพของการใช้วิตามินอีร่วมกับวิตามินซีเพื่อลด inflammation และ fibrosis ในผู้ป่วย NASH	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอีร่วมกับวิตามินซี กับยาหลอก	1,000 มิลลิกรัมต่อวัน	6 เดือน	ผู้ป่วย NASH ที่วินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อในช่วง 6 เดือนก่อนเริ่มการวิจัย	45	วิตามินอีและวิตามินซีทำให้ภาวะ fibrosis ของตับดีขึ้น
Sanyal AJ และคณะ (2010)[31]	ประเมินประสิทธิภาพของวิตามินอี และ pioglitazone ในผู้ป่วย NASH ที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอี, pioglitazone กับยาหลอก	800 มิลลิกรัมต่อวัน	96 สัปดาห์	ผู้ป่วย NASH ที่วินิจฉัยด้วยการเจาะชิ้นเนื้อและไม่เป็นโรคเบาหวาน	247	วิตามินอีมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการลดเอนไซม์ในตับ, steatosis และ inflammation
Foster T และคณะ (2011)[34]	ประเมินประสิทธิภาพของยาลดไขมันกลุ่ม statin ในผู้ป่วย NAFLD และค้นหาตัวแปรที่สัมพันธ์กับโรค NAFLD	เปรียบเทียบการได้รับ atorvastatin ร่วมกับวิตามินอีร่วมกับวิตามินซี กับยาหลอก	1,000 มิลลิกรัมต่อวัน	3.6 ปี	ผู้ป่วย NAFLD ที่วินิจฉัยด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan)	1,005	วิตามินอี และวิตามินซี และ atorvastatin มีประสิทธิภาพในการลดการเกิด steatosis ในผู้ป่วย NAFLD
Hoofnagle และคณะ (2013)[35]	ประเมินผลของวิตามินอีต่อระดับเอนไซม์ ALT ในผู้ป่วย NASH	เปรียบเทียบการได้รับวิตามินอี pioglitazone กับยาหลอก	800 มิลลิกรัมต่อวัน	120 สัปดาห์	ผู้ป่วย NAFLD ที่มีประวัติ NASH และไม่เป็นโรคเบาหวาน	139	วิตามินอีทำให้ ALT ลดลงซึ่งสัมพันธ์กับ steatosis, inflammation และ ballooning ที่ดีขึ้น ทั้งในกลุ่มที่มีน้ำหนักลดลงและไม่ลดลง

ALT = alanine transaminase; NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; NASH = non-alcoholic steatohepatitis

ตารางที่ 6 ผลการศึกษาของวิตามินอีในผู้ใหญ่ที่มีภาวะ NAFLD

การวิจัย (ค.ศ.)	ผลการวิจัย								
	ALT	AST	BMI	Steatosis	Inflammation	Ballooning	Fibrosis	Histological improvement	Others
Harrison SA และคณะ (2003)[33]	X	X	X	-	X	-	X (เทียบกับยาหลอก) / (เทียบก่อนและหลังได้วิตามิน โดยประเมินจาก fibrosis score, *p*-value =0.002)	-	-
Sanyal AJ และคณะ (2010)[31]	/ (ดีขึ้น *p*-value <0.001)	/ (ดีขึ้น *p*-value <0.001)	X	/ (ดีขึ้น *p*-value =0.005)	/ (ดีขึ้น *p*-value =0.02)	/ (ดีขึ้น *p*-value =0.01)	X	/ (ดีขึ้น *p*-value <0.001)	/ (ภาวะ NASH ดีขึ้น *p*-value =0.001)
Foster T และคณะ (2011)[34]	X	X	-	/ (ดีขึ้น *p*-value <0.05)	-	-	-	-	/ (โรค NAFLD ดีขึ้น โดยประเมินจาก liver-spleen ratio, *p*-value <0.05)
Hoofnagle และคณะ (2013)[35]	/ (ดีขึ้น *p*-value <0.001)	-	-	ดีขึ้น โดยประเมินจาก NAFLD activity score	ดีขึ้น โดยประเมินจาก NAFLD activity score	ดีขึ้น โดยประเมินจาก NAFLD activity score	X	X	ความรุนแรงของ NAFLD ลดลง โดยประเมินจาก NAFLD activity score

NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; NASH = non-alcoholic steatohepatitis
X = กลุ่มที่ได้รับวิตามินอีมีผลเลือดหรือภาวะของโรคไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก
/ = กลุ่มที่ได้รับวิตามินอีมีผลเลือดหรือภาวะของโรคแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก

ตารางที่ 7 ข้อแนะนำจากแนวเวชปฏิบัติต่าง ๆ สำหรับการใช้วิตามินอีเพื่อรักษา non-alcoholic fatty liver disease[32]

แนวเวชปฏิบัติ	ข้อแนะนำสำหรับการใช้วิตามินอี
American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	ให้ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย NASH โดยการเจาะชิ้นเนื้อ และไม่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	ให้ใช้ในผู้ป่วย NASH ทุกราย
ASIA-PACIFIC Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines	ไม่พบประโยชน์จากการรับประทานวิตามินอี
Italian Association for the Study of the Liver (AISF)	ข้อมูลไม่เพียงพอ
European Association for the Study of the Liver (EASL)	ข้อมูลไม่เพียงพอ

NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease; NASH = non-alcoholic steatohepatitis

กับยา pioglitazone วันละ 30 มิลลิกรัม กับยาหลอกในผู้ป่วย NAFLD ที่มีประวัติ NASH และไม่เป็นโรคเบาหวาน ศึกษาเป็นระยะเวลา 120 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า วิตามินอีทำให้ระดับเอนไซม์ในตับ ALT ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value <0.001) และทำให้ลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ คือ steatosis, inflammation และ ballooning ดีขึ้นโดยประเมินจาก NAFLD activity score ที่ดีขึ้น[35]

ข้อควรระวังในการใช้วิตามินอี

จากการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Abner EL และคณะ ที่รวบรวมการศึกษาแบบ randomized controlled trials จำนวน 57 การศึกษา จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 246,371 ราย และทำการติดตามผู้ป่วยในระยะเวลา 1-10 ปี ผลการศึกษาพบว่า การใช้วิตามินอีไม่สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต (all-cause mortality) (Relative risk [RR] 1.00; 95% confidence interval [95%CI] 0.98–1.02) รวมทั้งการเพิ่มขนาดของวิตามินอีก็ไม่พบความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต (RR 1.01; 95%CI 0.99–1.03) เช่นเดียวกัน โดยการศึกษานี้ใช้วิตามินอีขนาดสูงสุดถึง 5,500 IU ต่อวัน[36]

อย่างไรก็ตาม จากการศึกษา meta-analysis ของ Miller ER และคณะ รวบรวมการศึกษาแบบ rando–mized controlled trials 19 การศึกษา มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 135,967 ราย โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดพบว่า การใช้วิตามินอีตั้งแต่ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน เพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย ซึ่งสัมพันธ์กับขนาดวิตามินอีที่สูงขึ้น แต่การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ มีการคัดผู้ป่วยที่มีอัตราการตายต่ำออกไป มีการใช้วิตามินเอและยาอื่น ๆ ร่วมด้วย และผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาบางส่วนมีการสูบบุหรี่ร่วมด้วย[37] นอกจากนี้ จากการศึกษาของ Klein EA และคณะ ซึ่งเป็น randomized controlled trials ขนาดใหญ่พบว่า เมื่อติดตามผู้ป่วยที่ใช้วิตามินอี 400 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 1,000 คน ระยะเวลา 1 ปี พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก 1.6 คน (1.6 ต่อ 1,000 person-years)[38]

ทั้งนี้ จากข้อมูลการศึกษาถึงความปลอดภัยของวิตามินอีในปัจจุบันยังคงมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการรับประทานวิตามินอีและการเพิ่มอัตราการเสียชีวิต และการรับประทานวิตามินอีอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากได้ ดังนั้น ควรปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรเพื่อพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงที่ได้รับจากการรับประทานวิตามินอีก่อนเริ่มรับประทาน รวมถึงหากมีโรคประจำตัวหรือรับประทานยากลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น warfarin ควรแจ้งให้แพทย์หรือเภสัชกรทราบ เนื่องจากการรับประทานวิตามินอีอาจทำให้มีเลือดออกในระบบต่าง ๆ เพิ่มมากขึ้น และถ้ารับประทานแล้วเกิดอาการข้างเคียง

ได้แก่ มึนงง ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เลือดออกง่าย มีรอยช้ำ อ่อนเพลีย ควรแจ้งให้แพทย์ทราบ[39]

บทสรุป

จากคุณสมบัติการต้านกระบวนการออกซิเดชันของวิตามินอี ทำให้วิตามินอีถูกนำมาศึกษาในโรคที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการออกซิเดชัน ทั้งโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคไขมันพอกตับ จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า วิตามินอีไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด จึงยังไม่แนะนำให้รับประทานวิตามินอีเพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ส่วนในโรคไขมันพอกตับนั้น การศึกษาทางคลินิกพบว่า วิตามินอีมีประสิทธิภาพในการรักษา NAFLD ในผู้ใหญ่ แต่ไม่มีประสิทธิภาพในเด็ก อย่างไรก็ตาม คำแนะนำในการใช้วิตามินอีในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวยังไม่สอดคล้องกัน ดังนั้นการพิจารณาใช้วิตามินอีในผู้ป่วย NAFLD จึงควรพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงต่อผู้ป่วยร่วมด้วยเสมอ

กิตติกรรมประกาศ

บทความนี้สำเร็จได้โดยได้รับคำแนะนำและช่วยเหลือจาก เภสัชกรหญิงพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร ผู้เขียนบทความขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Subasree S. Role of vitamin C and vitamin E in health and disease. J Pharm Sci Res. 2014;6(1):52-5.
2. Rizvi S, Raza ST, Ahmed F, Ahmad A, Abbas S, Mahdi F. The role of vitamin E in human health and some diseases. Sultan Qaboos Univ Med J. 2014;14(2):157-65.
3. ศรมน สุทิน. วิตามินกับอนุมูลอิสระ. วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี หัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ. 2559;2(1):80-92.
4. อธิป สกุลเผือก. อนุมูลอิสระและสารต้านอนุมูลอิสระ [อินเทอร์เน็ต]. ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์. ปรับปรุงเมื่อ 27 ธันวาคม 2559 [สืบค้นเมื่อ 20 มีนาคม 2563]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=204.
5. ชรินญา พิมพ์สอน, กนกวรรณ จารุกำจร. การเหนี่ยวนำภาวะไขมันพอกตับในหนูทดลอง. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 2557;10(1):16-31.
6. Hadzi-Petrushev N, Dimovska K, Jankulovski N, Mitrov D, Mladenov M. Supplementation with alpha-tocopherol and ascorbic acid to nonalcoholic fatty liver disease's statin therapy in men. Adv Pharmacol Sci. 2018;2018:1-7. doi:10.1155/2018/4673061.
7. Sato K, Gosho M, Yamamoto T, Kobayoshi Y, Ishii N, Ohashi T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition. 2015;31(7-8):923–30.
8. Szymanska R, Nowicka B, Trela A, Kruk J. Vitamin E: structure and forms [Internet]. ScienceDirect; updated 2020 [cited 2020 Apr 13]. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012811907500021X.
9. Mingpakanee R. The role of small dense LDL in the pathogenesis of coronary artery disease. J Med Tech Assoc Thailand. 2018;46(3):6657-70.
10. รุ่งรัตน์ นิลธเสน. ไนตริกออกไซด์กับโรคหลอดเลือดตีบแข็ง. วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี หัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ. 2559;2(1):71-9.
11. Mathur P, Ding Z, Saldeen T, Mehta JL. Tocopherols in the prevention and treatment of atherosclerosis and related cardiovascular disease. Clin Cardiol. 2015;38(9):570–6.
12. Vardi M, Levy NS, Levy AP. Vitamin E in the prevention of cardiovascular disease: the importance of proper patient selection. J Lipid Res. 2013;54(9):2307–14.
13. Virtamo J, Rapola JM, Ripatti S, Heinonon OP, Taylor PR, Albanes D, et al. Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. Arch Intern Med. 1998;158(6):668–75.
14. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM,

Manson JE, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the women's health study: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;294(1):56–65.
15. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, Macfadyen J, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the physicians' health study II randomized controlled trial. JAMA. 2008;300(18):2123–33.
16. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet. 1999;354(9177):447–55.
17. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000;342(3):154–60.
18. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2000;356(9237):1213-8.
19. Heat Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360(9326):23-33.
20. American Heart Association. Vitamin supplements: hype or help for healthy eating [Internet]. USA: American Heart Association; updated 2014 [cited 2020 Mar 5]. Available from: https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/nutrition-basics/vitamin-supplements-hype-or-help-for-healthy-eating.
21. นัดดา สุขเกษม, วรัญญา จตุพรประเสริฐ, กนกวรรณ จารุกำจร. พยาธิกำเนิดของโรคไขมันเกาะตับและโมเดลสัตว์ทดลองขนาดเล็ก. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 2561;14(2):1-15.
22. กนกวรรณ จารุกำจร, วิลัดดา สินทร, ชรินญา พิมพ์สอน. ความสัมพันธ์ของภาวะเครียดออกซิเดชั่นและภาวะไขมันในเลือดสูง. วารสารพิษวิทยาไทย. 2557;29(1-2):57-69.
23. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. Cell Mol Life Sci. 2018;75(18):3313-27.
24. Ameer F, Scandiuzzi L, Hasnain S, Kalbacher H, Zaidi N. De novo lipogenesis in health and disease. Metabolism. 2014;63(7):895-902.
25. Amanullah I, Khan YH, Anwar I, Gulzar A, Mallhi TH, Raja AA. Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Postgrad Med J. 2019;95(1129):601-11.
26. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. JAMA. 2011;305(16):1659–68.
27. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67(1):328-57.
28. Vajro P, Mandato C, Franzese A, Ciccimarra E, Lucariello S, Savoia M, et al. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;38(1):48-55.
29. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. Hepatology. 2008;48(1):119-28.
30. Larion S, Khurana S. Clinical studies investigating the effect of vitamin E therapy in patients with NASH. Clin Liver Dis. 2018;11(1):16-21.
31. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010;362(18):1675-85.

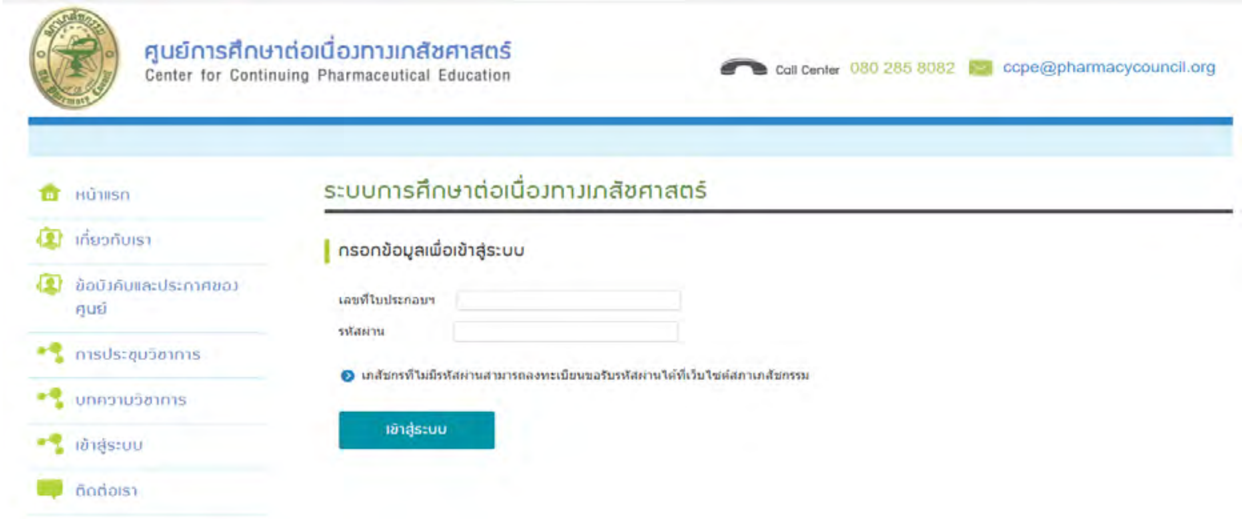
32. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review with comparative analysis. World J Gastroenterol. 2018;24(30):3361-73.
33. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol. 2003;98(11):2485-90.
34. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis heart study randomized clinical trial. Am J Gastroenterol. 2011;106(1):71-7.
35. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(2):134-43.
36. Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, Marcum JL, Kryscio RJ. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. Curr Aging Sci. 2011;4(2):158-70.
37. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med. 2005;142(1):37-46.
38. Klein EA, Thompson IMJR, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). JAMA. 2011;306(14):1549-56.
39. MICROMEDEX® (2021). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited: 2021 Mar 16]. Available from: https://www.micromedexsolutions.com/.

คำชี้แจง

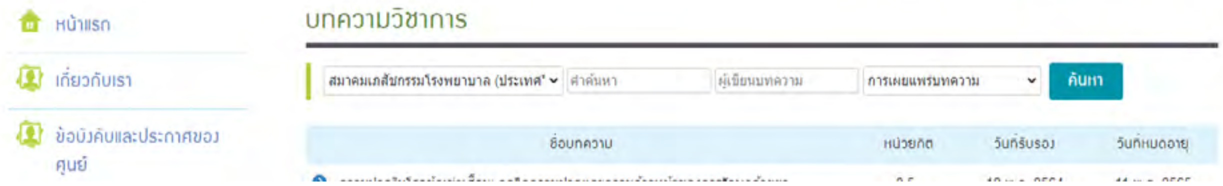
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

1. ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
   สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: https://www.thaihp.org

2. ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่เว็บไซต์ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ "บทความวิชาการ" และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น "สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)" หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องคำค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม "เริ่มทำแบบทดสอบ" ที่ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป

3. ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์

การใช้ยากลุ่ม statin เป็นยาใช้ภายนอกในกลุ่มอาการ CHILD

Topical Statin Use in CHILD Syndrome

การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-006-08-2564
จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2564
วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2565

นิสา แซ่ลิ้ม, ภ.บ.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: nasuko_anne@hotmail.com

ปรียานุช กฤษณะประสิทธิ์, ภ.บ.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: i_am_nuchynaja@hotmail.com

Nisa Sae-lim, B.Sc. in Pharm.
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
Corresponding author; e-mail: nasuko_anne@hotmail.com

Preeyanuch Kitsanaprasit, B.Sc. in Pharm.
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
e-mail: i_am_nuchynaja@hotmail.com

บทคัดย่อ

ยากลุ่ม statin รูปแบบยารับประทาน เป็นที่ทราบทั่วไปในเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยสำหรับลดไขมันในเลือด เพื่อลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่การนำมาใช้เป็นยาใช้ภายนอกนั้นกลับไม่เป็นที่รู้จักมากนัก เนื่องจากโรคหรือกลุ่มอาการที่จำเป็นต้องใช้ยาในลักษณะดังกล่าวเป็นความผิดปกติที่พบได้น้อยมาก โดยเป็นความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ของสิ่งมีชีวิตอันเป็นผลสืบเนื่องมาจากการกลายพันธุ์ของหน่วยพันธุกรรม ซึ่งหนึ่งในความผิดปกติดังกล่าวนี้ คือ กลุ่มอาการ congenital hemidysplasia ichthyosiform erythroderma and limb defects (CHILD) ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีลักษณะของเซลล์เจริญผิดปกติที่แขน ขา และผิวหนังมีรอยโรคเป็นลักษณะของผื่นอักเสบ ลอกเป็นสะเก็ด การรักษาด้วยยาโดยทั่วไปมีจุดประสงค์เพื่อบรรเทาอาการที่ผิวหนัง แต่การรักษาบนพื้นฐานพยาธิกำเนิด (pathogenesis-based therapy) ด้วยส่วนผสมของยากลุ่ม statin และคอเลสเตอรอลนำมาทาเป็นยาใช้ภายนอกจะช่วยให้อาการที่ผิวหนังดีขึ้นและใกล้เคียงกับผิวหนังปกติซึ่งพบ

Abstract

Oral statins are well established for their efficacy and safety in lowering blood lipids to reduce cardiovascular disease. However, its use as an external drug is not very well known because the syndromes that need them is a very rare disorder. These disorders are related to cholesterol biosynthesis due to a consequence of a genetic mutation. One of these disorders is Congenital Hemidysplasia Ichthyosiform erythroderma and Limb Defects (CHILD). Some patients have abnormal cell growth on the extremities and dermatitis with scaly skin. Drug treatments are generally aimed at alleviating the symptoms of the skin. But the pathogenesis-based therapy with the topical application of statins in combination with cholesterol can improve skin symptoms and provide nearly normal skin as seen in case report. Nevertheless, topical use of statins remains an off-label use due to lack of

รับบทความ: *8 มีนาคม 2564* ***แก้ไขบทความ:*** *9 พฤษภาคม 2564* ***ตอบรับบทความ:*** *13 กรกฎาคม 2564*

ในรายงานการศึกษาผู้ป่วยเฉพาะราย อย่างไรก็ตาม การใช้ยากลุ่ม statin ในลักษณะดังกล่าวยังคงเป็นการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ เนื่องจากไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบเพื่อทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในกลุ่มผู้ป่วย ด้วยปัจจัยด้านจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาซึ่งมีน้อยมาก ในอนาคตหากมีการศึกษาเพิ่มขึ้นอาจทำให้มีการพัฒนารูปแบบยา และขึ้นทะเบียนยากลุ่ม statin สำหรับใช้รักษากลุ่มอาการ CHILD จึงเป็นความหวังของผู้ป่วยต่อไปในอนาคต

คำสำคัญ: ยาใช้ภายนอกกลุ่ม statin, การสังเคราะห์คอเลสเตอรอล, กลุ่มอาการ CHILD, การรักษาบนพื้นฐานพยาธิกำเนิด

การอ้างอิงบทความ:
นิสา แซ่ลิ้ม, ปรียานุช กฤษณะประสิทธิ์. การใช้ยากลุ่ม statin เป็นยาใช้ภายนอกในกลุ่มอาการ CHILD. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(2):177-94.

comparative studies on the efficacy and safety, as well as a small number of patients to be enrolled. In the future, more studies conducted will lead to the development of pharmaceutical formulations and registration of topical statins for the treatment of CHILD syndrome, which is the hope for the patients.

Keyword: topical statins, cholesterol synthesis, CHILD syndrome, pathogenesis-based therapy

Citation:
Sae-lim N, Kitsanaprasit P. Topical statin use in CHILD syndrome. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(2):177-94.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายความรู้เรื่องการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลในเซลล์สิ่งมีชีวิตได้
2. อธิบายลักษณะของกลุ่มอาการ CHILD และแนวทางการรักษาบนพื้นฐานพยาธิกำเนิดได้

บทนำ

ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติกลุ่ม statin เป็นที่ทราบโดยทั่วไปในรูปแบบยาชนิดเม็ดรับประทานที่แนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรกของการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ เนื่องจากมีหลักฐานทางวิชาการมากมายที่สนับสนุนประสิทธิภาพในการลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ[1]ในปีค.ศ.1903มีรายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยกลุ่มอาการ congenital hemi–dysplasia ichthyosiform erythroderma and limb defects (CHILD) หรือ congenital hemidysplasia ichthyosiform nevus and limb defects เป็นครั้งแรกของโลก[2] โดยกลุ่มอาการ CHILD เป็นความผิดปกติซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการช่วงปลายของการเมแทบอลิซึมคอเลสเตอรอลในเซลล์ของร่างกายผู้ป่วยที่ได้รับอิทธิพลจากการกลายพันธุ์ของยีน[3] เนื่องจากเป็นกลุ่มอาการที่พบได้น้อยมาก จึงไม่เป็นที่รู้จักโดยทั่วไป และไม่มีแนวทางการรักษาที่ชัดเจน การรักษาจึงเป็นแบบบรรเทาอาการ แต่ปัจจุบันมีแนวทางการรักษาบนพื้นฐานพยาธิกำเนิด (pathogenesis-based therapy) ของกลุ่มอาการ CHILD นั่นคือ การใช้ยากลุ่ม statin ในลักษณะยาใช้ภายนอก เพื่อรักษาอาการผิดปกติที่ผิวหนัง ซึ่งในรายงานกรณีศึกษาเหล่านั้นพบว่า การใช้แนวทางดังกล่าวนี้มีประสิทธิภาพในการรักษา[4] และมีข้อดีมากกว่าการรักษาแบบเดิม[5] จากการทบทวนวรรณ–กรรม ไม่พบการศึกษาหรือรายงานกรณีศึกษาในประเทศไทย แต่พบว่า มีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตามสถานพยาบาลด้วยกลุ่มอาการดังกล่าวนี้อยู่

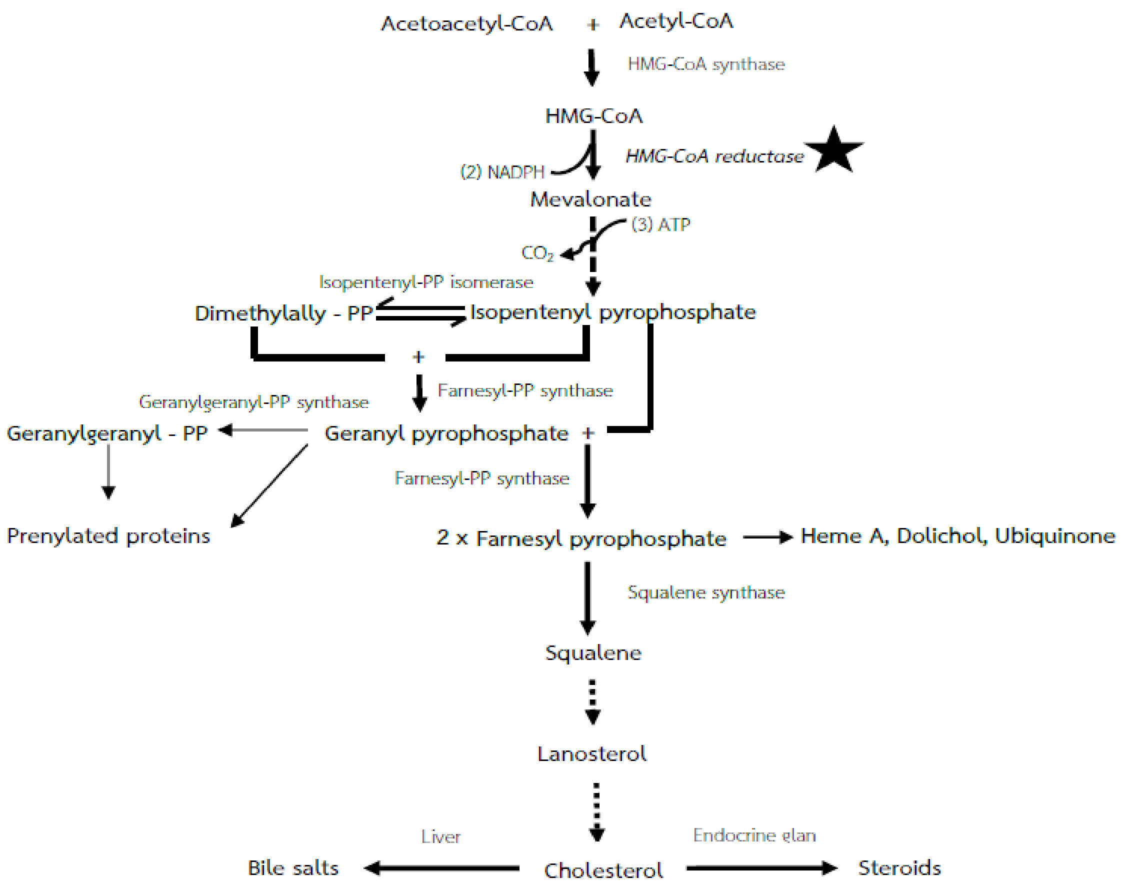
การสังเคราะห์คอเลสเตอรอลในเซลล์ของสิ่งมีชีวิต

คอเลสเตอรอลเป็นส่วนประกอบในเซลล์สัตว์ แต่

ไม่พบในพืช[6] ร่างกายของมนุษย์ใช้ประโยชน์จากคอเลสเตอรอลโดยนำไปสร้างเป็นองค์ประกอบที่สำคัญ ได้แก่ เยื่อหุ้มเซลล์ เยื่อหุ้มสมอง เป็นองค์ประกอบที่สำคัญของเส้นประสาท (myelin)[2] ใช้สังเคราะห์ neuroactive steroid, oxysterol ซึ่งมีความสำคัญอย่างมากในกระบวนการเจริญและพัฒนาของตัวอ่อนในครรภ์[7] เป็นโครงสร้างพื้นฐานในการผลิตฮอร์โมนประเภทสเตียรอยด์ (steroid) เช่น ฮอร์โมนเพศ (testosterone, estrogens)[6] สังเคราะห์น้ำดี และสังเคราะห์วิตามินดี[7] ดังนั้นร่างกายจึงไม่สามารถขาดคอเลสเตอรอลได้

ร่างกายมนุษย์ผู้ใหญ่สามารถสังเคราะห์คอเลสเตอรอลได้ประมาณ 1 กรัมต่อวัน และได้จากการบริโภคอาหาร 0.3 กรัมต่อวัน[6] กระบวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลเกิดขึ้นใน endoplasmic reticulum และ cytosol ภายในเซลล์[8] (รูปที่ 1) โดยใช้ acetyl-CoA เป็นสารตั้งต้น ซึ่ง acetyl-CoA จำนวน 2 โมเลกุลจับตัวกันด้วยปฏิกิริยา reversal thiolase reaction ได้เป็น acetoacetyl-CoA แล้วจะไปจับกับ acetyl-CoA อีกโมเลกุลหนึ่งได้เป็น 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) ด้วยเอนไซม์ HMG-CoA synthase

จากนั้น HMG-CoA จะถูกเปลี่ยนเป็น mevalonate โดยเอนไซม์ HMG-CoA reductase ร่วมกับ nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen (NADPH) 2 โมเลกุล โดยปฏิกิริยาตรงนี้มีความสำคัญในการควบคุมการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล (rate-limiting step) โดยมีเอนไซม์ HMG-CoA reductase เป็นตัวควบคุมที่สำคัญ จากนั้น mevalonate จะถูกกระตุ้นโดยปฏิกิริยา phosphorylation และถูก decarboxylation ในกระบวนการโดย adenosine triphosphate (ATP) ซึ่งจะมีการสูญเสียคาร์บอนไดออกไซด์ไป



รูปที่ 1 การสังเคราะห์คอเลสเตอรอลในเซลล์ของสิ่งมีชีวิต (endogenous biosynthetic of cholesterol)[6,7,8]

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May - Aug 2021:177-194

mevalonate จึงเปลี่ยนไปเป็น isopentenyl pyrophosphate (IPP) เป็นโมเลกุลที่พร้อมทำปฏิกิริยา กล่าวคือ โมเลกุลของ IPP มีสมดุล (equilibrium) กับไอโซเมอร์ของมันคือ dimethylallyl pyrophosphate (DMPP) จากนั้นโมเลกุลของ IPP จะจับกับ DMPP ได้เป็น geranyl pyrophosphate (GPP) แล้ว GPP จะไปจับกับ IPP อีกได้เป็น farnesyl pyrophosphate (FPP) โดย FPP 2 โมเลกุลจะจับกันเองโดยเอนไซม์ squalene synthase เกิดเป็น squalene และไปผ่านกระบวนการอีก 2 วงจร ได้เป็น lanosterol จาก lanosterol จะผ่านปฏิกิริยาอีก 19 ครั้ง จึงได้เป็นคอเลสเตอรอลในที่สุด[6]

กลุ่มอาการ CHILD (CHILD syndrome)

CHILD ย่อมาจาก congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects[2] หรือ congenital hemidysplasia with ichthyosiform nevus and limb defects[9] เป็นกลุ่มอาการความผิดปกติแต่กำเนิดที่มีลักษณะของความบกพร่องในหลากหลายอวัยวะ เช่น ผิวหนัง อวัยวะภายใน กล้ามเนื้อและกระดูก ระบบประสาทส่วนกลาง โดยจะเกิดขึ้นที่ซีกซ้ายหรือขวาของร่างกายเพียงซีกเดียวเท่านั้น[2]

ระบาดวิทยา

กลุ่มอาการ CHILD เป็นความผิดปกติที่พบได้น้อยมาก (rare disorder) ปี ค.ศ. 2018 พบจำนวนผู้ป่วยสะสมรวม 100 ราย จากการรายงานกรณีศึกษาผู้ป่วย (case report) ทั่วโลก[10] ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดเป็นเพศหญิง เนื่องจากเป็นกลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับ X-linked dominant จึงทำให้เพศชายเสียชีวิตก่อนคลอด แต่ก็มีรายงานในเพศชาย 2 ราย[2] กลุ่มอาการ CHILD มักจะไม่ร้ายแรงหากไม่พบความผิดปกติที่อวัยวะภายใน แต่ถ้าเป็นกรณีผู้ป่วยที่มีความผิดปกติที่ซีกซ้าย อาจพบความผิดปกติของอวัยวะภายในที่รุนแรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งความผิดปกติที่หัวใจ ทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี และเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนวัยอันควร อย่างไรก็ตาม หากมีความผิดปกติของอวัยวะภายในอื่นที่สำคัญ เช่น ระบบประสาทส่วนกลาง กระดูก ไต ปอด จะเป็นสาเหตุที่สัมพันธ์กับความทุพพลภาพอีกด้วย[2]

จากรายงานผู้ป่วย 33 รายพบว่า มีเพียง 5 รายที่มีความผิดปกติที่อวัยวะภายใน นอกนั้นเป็นการเจริญของเซลล์กล้ามเนื้อและกระดูกที่น้อยกว่าปกติ ซึ่งเกิดเพียงซีกเดียวของร่างกาย โดยอวัยวะภายในที่เกิดความผิดปกติคือ ไต สมอง ปอด เส้นเสียง และเส้นประสาทรับรู้การได้ยิน[11] ความผิดปกติที่อวัยวะภายในพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีรอยโรคกว้างและมีความผิดปกติที่โครงกระดูกหรือในรายที่มีความผิดปกติซีกซ้ายของร่างกาย จากรายงานพบผู้ป่วยที่มีอาการหูหนวกร้อยละ 14 ความพิการทางสมองมีรายงานน้อยกว่าร้อยละ 10 ความผิดปกติของหัวใจแต่กำเนิดร้อยละ 10-20 และมีไตข้างเดียวร้อยละ 13[7]

พยาธิวิทยาของโรค

ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบในกลุ่มอาการ CHILD

กลุ่มอาการ CHILD เกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีน NAD[P]H steroid dehydrogenase–like protein (NSDHL) โดยอยู่ในตำแหน่ง Xq28[2] มีหน้าที่ถอดรหัสสายโพลีเปปไทด์[10] ที่ใช้ในการสร้าง 3 beta–hydroxysteroid dehydrogenase[7] ซึ่งเป็นเอนไซม์เชิงซ้อนที่ใช้ในการตัด C-4 methyl group จากลาโนสเตอรอล (lanosterol)[10] จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการสังเคราะห์คอเลสเตอ–รอล (รูปที่ 2) โดยผู้ที่มีการแสดงออกของความผิดปกติจะเกิดขึ้นเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับอิทธิพล (affected patient) จากยีนที่กลายพันธุ์ดังกล่าว[3]

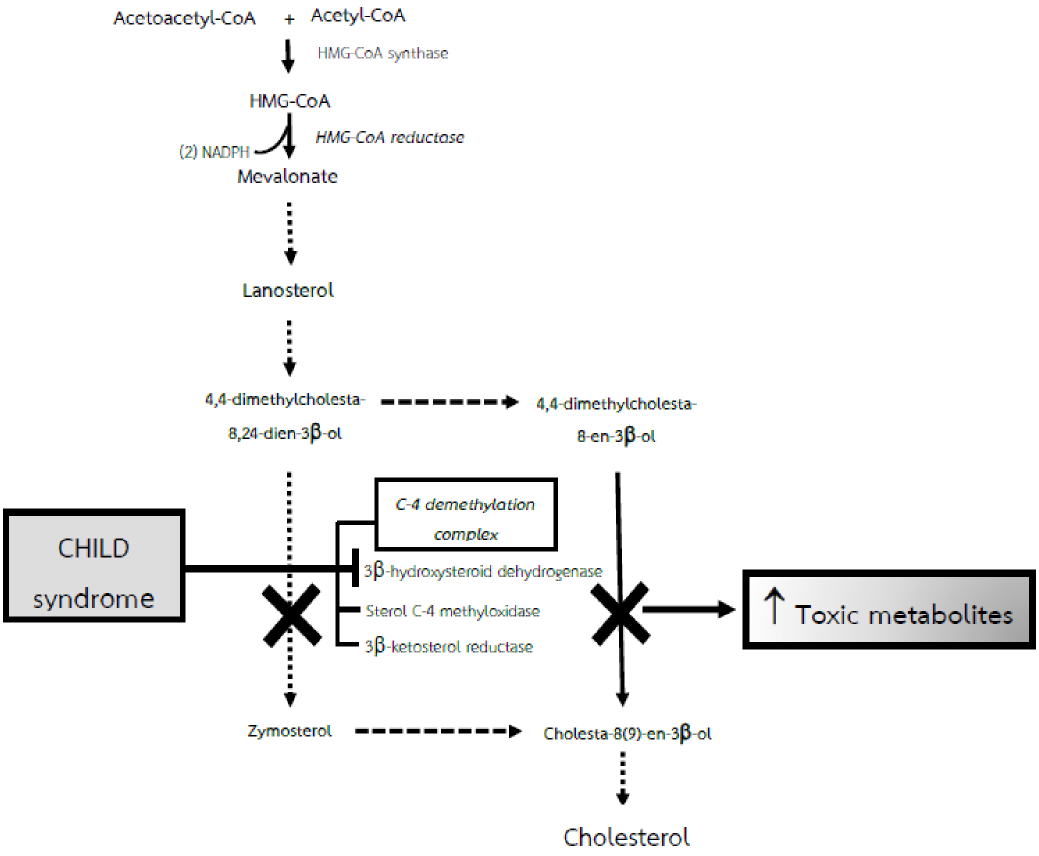
ผลการกลายพันธุ์ของยีน NSDHL ทำให้เกิดการขัดขวางกระบวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล ผลที่ตามมา คือ เซลล์ขาดคอเลสเตอรอล รวมทั้งไม่สามารถสร้างคอเลสเตอรอลได้ภายในเซลล์ จึงทำให้เกิดการสะสมของสาร metabolite ที่ไม่สามารถถูกเปลี่ยนต่อไปเป็นคอ–เลสเตอรอล ซึ่ง metabolite เหล่านี้มีความเป็นพิษต่อเซลล์ได้ (toxic metabolite) จากกลไกทั้งสองนี้ จึงส่งผลทำให้เกิดการรบกวนการเจริญและพัฒนาของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายของผู้ป่วยกลุ่มอาการ CHILD[2]

ผลจากความบกพร่องของการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลต่อการเจริญและพัฒนาตัวอ่อนที่พบใน

กลุ่มอาการ CHILD

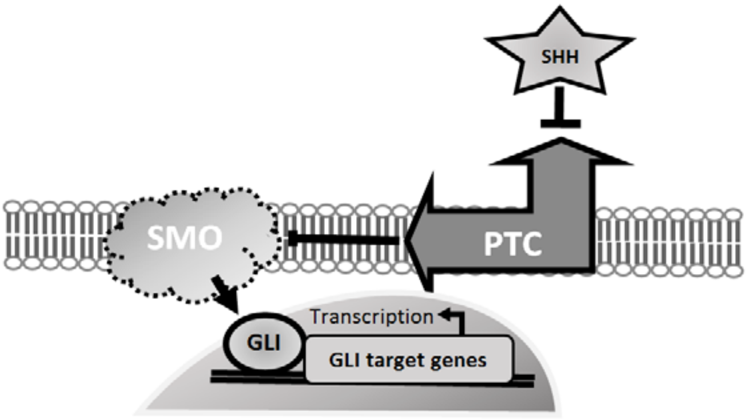
การศึกษาในระยะต่อมาพบว่า อาการแสดงดังกล่าวเป็นผลสืบเนื่องมาจากการกลายพันธุ์ในระยะ post-zygotic X-inactivation[4] โดยความบกพร่องของการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลจะไปรบกวนการทำงานของฮอร์โมนโซนิคเฮจฮอก (sonic hedgehog hormone, SHH) ในตัวอ่อน (embryo) การส่งสัญญาณระดับโมเลกุลในเส้นทางของฮอร์โมนโซนิคเฮจฮอกเกี่ยวข้องกับการวางรูปแบบแกนกลางของด้านท้องและหลังของท่อประสาท (neural tube)[9] ความไม่สมมาตรกันของร่างกายซีกซ้ายขวา[11] และการวางรูปแบบของแขนขา ใบหน้า สมอง[9] สำหรับสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมนั้นเฮจฮอกลิแกนด์ (hedgehog ligand) มีบทบาทพื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับพัฒนาการของตัวอ่อนและเนื้องอก เมื่อโปรตีนเฮจฮอกจับกับตัวรับบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งมีชื่อเรียกว่า แพทช์ (patched, PTC) จะไปลดการทำงานของสมูทเธน (smoothened, SMO) ซึ่งสมูทเธนจะเป็นตัวส่งสัญญาณให้เกิดการสร้างโปรตีนจีแอลไอ (GLI proteins) เพื่อใช้ควบคุมการแสดงออกของยีนเป้าหมาย[9] (รูปที่ 3)

คอเลสเตอรอลเป็นองค์ประกอบหลักที่จำเป็นในการนำส่งสัญญาณเฮจฮอก (hedgehog signal transduction) และเพื่อใช้ในการสร้างเซลล์ โดยเชื่อว่าคอเลสเตอรอลในโปรตีนเฮจฮอกเอื้อประโยชน์ในการกระจายของฮอร์โมนโซนิคเฮจฮอกไปทั่วบริเวณเป้าหมาย นอกจากนี้ ออกซีสเตอรอล (oxysterol) เกี่ยวข้องในการเป็นสื่อกลางของการส่งสัญญาณเฮจฮอกภายในเซลล์อีกด้วย การทดลองในหลอดทดลองพบว่า ระดับที่เหมาะสมของสารที่เกิดขึ้นระหว่างการเมแทบอลิซึมคอเลสเตอรอลเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการนำส่งสัญญาณเฮจฮอกที่เหมาะสม ผลการทดลองในสิ่งมีชีวิตและหลอดทดลองยังพบอีกว่า สารสเตอรอลมีผลต่อการเคลื่อนที่ภายในเซลล์ของสมูทเธน (SMO subcellular locali–



รูปที่ 2 กระบวนการช่วงปลายการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล ที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางพันธุกรรมของกลุ่มอาการ CHILD[6,7,8]

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May - Aug 2021:177-194



รูปที่ 3 การควบคุมเส้นทางฮอร์โมนโซนิคเฮจฮอก[12]
GLI = GLI proteins; PTC = patched; SHH = sonic hedgehog hormone; SMO = smoothened

zation) ความผิดปกติของสเตอรอลจึงมีผลต่อการกระตุ้นการทำงานของสมูทเธน ทำให้เกิดการตอบสนองที่ลดลงอันเนื่องมาจากการเข้าจับไม่ได้ของเฮจฮอกลิแกนด์ ซึ่งประสิทธิภาพการส่งสัญญาณที่ลดลงของฮอร์โมนโซนิคเฮจฮอกจะสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับความผิดปกติของพัฒนาการกระดูกรยางค์ (appendicular skeleton) และระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system)[9]

จากการทดลองในสัตว์พบว่า ลักษณะความผิดปกติของสมองจะแสดงออกมาให้เห็นในช่วงเริ่มต้นที่มีการสร้างเยื่อเลือกผ่านของสมอง (blood-brain barrier) และมีการแยกการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลในเซลล์ระบบประสาทส่วนกลางออกจากเซลล์ที่ไม่ใช่เซลล์ประสาท การที่ตัวอ่อนระยะแรกสามารถมีพัฒนาการของระบบประสาทส่วนกลางได้แม้ว่าความเข้มข้นของสเตอรอลจะลดน้อยลงก็ตาม เนื่องมาจากปริมาณคอ–เลสเตอรอลที่มากพอจากมารดาสามารถผ่านเข้าไปในรกสู่ทารกในครรภ์ได้ ดังนั้น จึงมีความเป็นไปได้ที่มีการชดเชยความขาดแคลนคอเลสเตอรอลในช่วงเริ่มต้นระยะการวางรูปแบบพัฒนาการของตัวอ่อน แต่เมื่อเยื่อเลือกผ่านของสมองถูกสร้างขึ้น จะไปแยกพัฒนาการทางระบบประสาทออกจากส่วนอื่น เซลล์ในระบบประสาทส่วนกลางจึงต้องพึ่งพาการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลจากภายในเซลล์ของมันเอง แต่ด้วยการมียีนที่ทำงานบก–พร่องนั้น เป็นผลให้เกิดการแสดงออกถึงลักษณะของการขาดเอนไซม์อย่างรุนแรง[9] ถึงแม้ว่าคอเลสเตอรอลส่วนหนึ่งจะผ่านรกเข้าไปยังทารกในครรภ์ได้ แต่ตรงกันข้ามกับความสามารถจากมารดาในการชดเชยความบกพร่องของการเมแทบอลิซึมคอเลสเตอรอล จะถูกจำกัดด้วยเยื่อเลือกผ่านที่รกและเยื่อเลือกผ่านที่สมอง[7] ดังนั้น การสะสมของ toxic metabolite จึงนำไปสู่การทำงานที่ผิดปกติของฮอร์โมนโซนิคเฮจฮอกมากกว่าการขาดคอเลสเตอรอลในเซลล์สิ่งมีชีวิตเอง[7] เหตุความบกพร่องดังกล่าวจึงอธิบายการเจริญของเซลล์น้อยกว่าปกติของร่างกายซีกเดียว ที่บางครั้งพบในระบบประสาทส่วนกลางและแขนขาของผู้ป่วยกลุ่มอาการ CHILD[11]

ผลจากความบกพร่องของการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลต่อความผิดปกติบริเวณผิวหนังที่พบในกลุ่มอาการ CHILD

อาการแสดงที่ผิวหนังในกลุ่มอาการ CHILD เกิดจากการถูกขัดขวางการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลใน endoplasmic reticulum ของเคราติโนไซต์ การขาดแคลนคอเลสเตอรอลเป็นเหตุให้ออกาเนลที่ใช้สร้างไขมันระหว่างเซลล์ (lamellar granule) ลดลง[11] และอาจจะมีอิทธิพลต่อกระบวนการสร้างเยื่อหุ้มเคราตินชั้นบนสุด (corneocyte) ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงการเมแทบอลิซึมของสารในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล ส่งผลทำให้เกิด

การศึกษาต่อเนื่อง (CPE)

ความผิดปกติของไขมันที่ห่อหุ้มชั้นผิวด้านบนสุด (stratum corneum) นำไปสู่ความสามารถที่สูงขึ้นของการแพร่ผ่านของน้ำและไอออนต่าง ๆ เมื่อค่า pH เพิ่มขึ้นจะไปกระตุ้นการย่อยสลายเอนไซม์ที่ใช้ในการรวมตัวของไขมันเป็นเยื่อหุ้มชั้นผิวด้านบนสุด

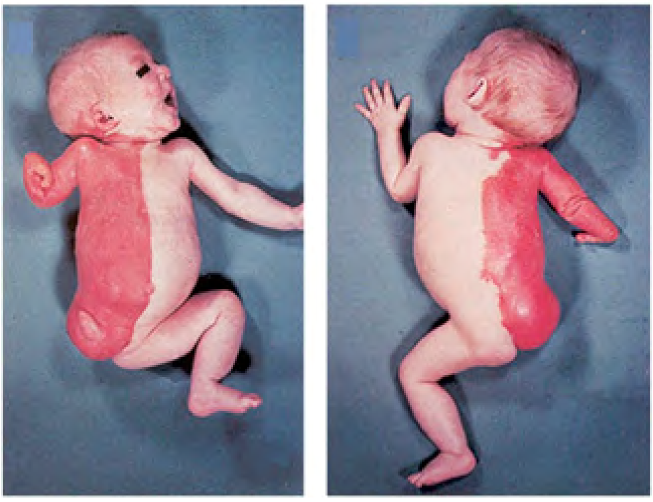
การเพิ่มขึ้นของความสามารถของการแพร่ผ่านสารต่าง ๆ (permeability) จะไปกระตุ้นสารตั้งต้นของการอักเสบ (pro-inflammatory cytokine) ทำให้เกิดความผิดปกติของกระบวนการสร้างและเปลี่ยนแปลงรูปร่างองค์ประกอบของเคราติน จึงเป็นที่มาของการเกิดอาการผิวลอกเป็นสะเก็ด (ichthyoses) นอกจากนี้พบว่าสารตั้งต้นสเตอรอลสามารถเร่งการสลายของเอนไซม์ HMG-CoA reductase ได้ด้วย[10]

อาการและอาการแสดง

อาการที่ผิวหนังจะพบลักษณะรอยโรคเพียงซีกเดียวของร่างกาย (รูปที่ 4) โดยผู้ป่วยที่เป็นซีกขวาพบเป็น 2 เท่าของซีกซ้าย รอยโรคที่ผิวหนังมีสีเหลืองคล้ายขี้ผึ้ง ผิวลอกเป็นสะเก็ด (ichthyosiform) เป็นผื่นแดงของผิวหนังอักเสบ (erythroderma) ที่มีขอบแบ่งซีกของร่างกายชัดเจน โดยอาการจะเกิดขึ้นตั้งแต่แรกคลอด (congenital) หรือ 2-3 สัปดาห์แรกหลังจากคลอด และจะคงอยู่ตลอดชีวิต รอยโรคมีหลายรูปแบบ อาจมีการกระจายทั่วร่างกายหรือเป็นเส้นตรงตาม Blaschko’s lines มักจะไม่ค่อยพบรอยโรคบนใบหน้า แต่พบส่วนใหญ่ที่คอ ลำตัว แขนขา และอวัยวะเพศ พบได้มากบริเวณข้อพับและผิวหนังที่มีรอยย่น (ได้แก่ ขาหนีบ รักแร้ และร่องก้น)[2] ซึ่งในบางครั้งเรียกลักษณะนี้ว่า ptychotropism (affinity for skin folds)[10]

ในส่วนความผิดปกติที่เล็บ สามารถพบได้ถึงร้อยละ 30–79 คือ มีสะเก็ดหนาที่เล็บ และส่วนใหญ่มีอาการผมร่วงแบบมีแผลเป็นในซีกของร่างกายที่เกิดความผิดปกติอีกด้วย

อาการที่กล้ามเนื้อและกระดูก ความผิดปกติที่พบได้แก่ การแบ่งเซลล์ของกระดูกนิ้วน้อยกว่าปกติ ไปจนถึงการไม่มีแขนขา (limb defects) โดยความผิดปกติเหล่านี้จะเกิดที่ซีกร่างกายเดียวกับรอยโรคบนผิวหนัง (hemidysplasia) หากการแบ่งเซลล์ที่น้อยกว่าปกติเกิดขึ้นกับโครงกระดูกแกนของศีรษะและลำตัว จะทำให้เกิดลักษณะกระดูกสันหลังคด (scoliosis) เมื่อศึกษาผู้ป่วยกลุ่มอาการ CHILD พบว่า ร้อยละ 80–90 มีลักษณะของการไม่แบ่งเซลล์หรือแบ่งเซลล์น้อยกว่าปกติของแขนขาและ epiphyseal stippling



รูปที่ 4 ลักษณะภายนอกของผู้ป่วยกลุ่มอาการ CHILD รายหนึ่ง[7]
(ภาพจาก: Porter FD, Herman GE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. J Lipid Res. 2011;52(1):6-34)[7]

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May - Aug 2021:177-194

อาการที่อวัยวะภายใน ได้แก่ ความพิการของหัวใจ (cardiac malformation) คือ ผนังกั้นระหว่างห้องหัวใจรั่ว และ complex congenital heart disease ซึ่งส่วนใหญ่จะพบในรายที่มีความผิดปกติที่ซีกซ้าย และการเจริญของเซลล์ที่น้อยกว่าปกติของสมอง ปอด ต่อมไทรอยด์ และช่องอวัยวะสืบพันธุ์ ในซีกเดียวกับที่พบรอยโรคบนผิวหนัง โดยอาการแสดงจากความผิดปกติของสมอง ได้แก่ อัมพาตครึ่งซีก ความพิการทางสมอง และการสูญเสียการได้ยินและประสาทรับรู้ความรู้สึก บางรายพบความผิดปกติที่ไตข้างเดียวอีกด้วย[2] นอกจากนี้พบว่า ระดับไขมันในเลือดจากผู้ป่วยเพศหญิงจะอยู่ในระดับปกติ[7]

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยกลุ่มอาการ CHILD ประกอบด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ การวิเคราะห์สเตอรอลของเลือด เนื้อเยื่อหรือเซลล์เพาะเลี้ยงโดยวิธี gas chromatography spectrometry ซึ่งจะตรวจพบการเพิ่มขึ้นของ C4-methylated sterol intermediate และ C4-carboxy sterol intermediate แต่ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดปกติ ร่วมกับการถ่ายภาพรังสีเอกซเรย์ (radiographic examination) ช่วยในการตรวจหาความผิดปกติที่โครงกระดูก การถ่ายภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerized tomography scanning) ช่วยในการตรวจหาการเจริญของเซลล์ที่ผิดปกติของสมองและอวัยวะภายใน

การตรวจอื่น ๆ ได้แก่ การตรวจอัลตร้าซาวน์อวัยวะภายใน คลื่นไฟฟ้าหัวใจ การถ่ายภาพตัดขวางของสมองทุกส่วนด้วย magnetic resonance imaging (MRI) และการตรวจเพื่อยืนยันการกลายพันธุ์ของยีน NSDHL ด้วยการวิเคราะห์ลำดับเบสในสาย DNA การทำหัตถการตัดชิ้นเนื้อมาตรวจ ทั้งซีกของร่างกายที่ผิดปกติและซีกที่ปกติ โดยการตรวจทางจุลกายวิภาค (histologic finding) พบความผิดปกติที่ผิวหนังชั้นนอกสุด ซึ่งบางครั้งอาจพบ verruciform xanthoma ปรากฏอย่างเด่นชัด เมื่อทำการตัดชิ้นเนื้อบริเวณข้อพับมาตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจะพบตุ่มนูนขนาดใหญ่ที่เกิดจากการสะสมของไขมันในซากเซลล์ที่ histiocyte (macrophage ชนิดหนึ่ง) กินเข้าไป[2]

การรักษากลุ่มอาการ CHILD

หลักการรักษาจะเป็นการดูแลรักษาไปตามอวัยวะต่าง ๆ ที่เกิดความผิดปกติ

- กรณีที่เป็นอวัยวะภายในที่สำคัญซึ่งอาจทำให้มีอันตรายถึงชีวิต อาจจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดทันที

- ความผิดปกติด้านโครงกระดูกและข้อต่อ สามารถรักษาโดยการใช้เครื่องพยุงหรือการผ่าตัด รวมทั้งการให้คำปรึกษาแนะนำด้านพันธุกรรม อันจะช่วยให้ผู้ป่วยและครอบครัว เกิดความเข้าใจและให้ความร่วมมือในการรักษา

- การรักษาอาการทางผิวหนัง มีทั้งวิธีศัลยกรรมและการใช้ยา โดยวิธีศัลยกรรม ได้แก่ การศัลยกรรมขัดเซลล์ผิวหนังเพื่อกำจัดรอยแผลเป็น การผ่าตัดเอาผิวหนังที่มีรอยโรคออกไป แล้วตามด้วยการปลูกถ่ายผิวหนังจากซีกร่างกายที่ปกติ สำหรับการรักษาด้วยยา มีทั้งการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน และชนิดใช้ภายนอก[2] หรือยาทายับยั้ง calcineurin (ได้แก่ tacrolimus และ pimecrolimus)[3] การใช้ยา methotrexate ชนิดรับประทาน อนุพันธ์ของกรดวิตามินเอชนิดรับประทาน[11] เสริมด้วยการใช้สารลอกเคราติน (keratolytic) สำหรับบรรเทาอาการแห้ง ผิวลอกเป็นสะเก็ด และช่วยขจัดเซลล์ผิวที่ตายแล้ว

สำหรับสารลอกเคราตินถูกนำมาใช้เป็นหลักในการรักษากลุ่มอาการ CHILD[2] ได้แก่

1. แอมโมเนียม แลคเตต

- ประกอบด้วย lactic acid คือ สาร alpha-hydroxy acid ที่มีฤทธิ์ช่วยดึงดูดความชุ่มชื้นให้กับผิวบริเวณที่ทา และ ammonium lactate

- ช่วยบรรเทาอาการคันและช่วยสมานผิวในผู้ป่วยที่มีผิวหนังอักเสบจากภูมิแพ้เล็กน้อย (mild eczema) และโรคผิวหนังอักเสบ (dermatoses)

- โดยปกติแนะนำให้ใช้ในเด็กอายุ 12 ปีขึ้นไป ด้วยครีมหรือโลชั่นความเข้มข้น 12% ให้ทาและถูทั่วบริเวณที่เป็น ทุก 12 ชั่วโมง

- อาการข้างเคียงที่พบ ได้แก่ ผิวหนังแดง ระคายเคือง ปวดแสบร้อนชั่วขณะ แต่มีอาการผิวลอกและผิวแห้งเกิดขึ้นได้เล็กน้อย ดังนั้น จึงควรหลีกเลี่ยงแสงแดดธรรมชาติหรือแสงแดดเทียมบริเวณผิวหนังที่ทายา

- ยาถูกจัดอยู่ใน pregnancy category B[2]

2. ยูเรียในรูปแบบครีมหรือโลชั่นสำหรับใช้ภายนอก

- ใช้ในการรักษาผิวแห้ง ด้วยฤทธิ์ส่งเสริมการดึงดูดความชุ่มชื้นไว้ที่ผิว ช่วยขจัดเคราตินส่วนเกินในสภาวะที่มีการสร้างเคราตินมากกว่าปกติ (hyperkeratosis) และมีฤทธิ์ลอกเคราติน (keratolytic effect) โดยใช้ในความเข้มข้น 10-40%

- มีข้อบ่งใช้ในสภาวะที่มีการสร้างเคราตินมากกว่าปกติ เช่น ผิวแห้งกร้าน โรคผิวหนังแห้ง ผิวลอกเป็นแผ่น ผิวแตกเป็นร่อง โรคผิวหนังอักเสบ ผิวหนังอักเสบจากภูมิแพ้ สะเก็ดเงิน โรคผิวหนังหนาและแข็ง และตาปลา

- วิธีใช้ คือ ถูตัวยาบริเวณที่เป็นจนกระทั่งถูกดูดซึมโดยสมบูรณ์ วันละ 1 ครั้ง หรือทุก 8-12 ชั่วโมง

- ข้อควรระวัง คือ ยูเรียมีฤทธิ์ลดการสร้างคอลลาเจน โดยการเพิ่มปฏิกิริยาเมแทบอลิซึม นอกจากนี้ ยูเรียจะส่งเสริมฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์ของยา vasopressin ในระดับเล็กน้อย

- อาการข้างเคียงที่พบ คือ เกิดอาการระคายเคืองเฉพาะที่ มีผื่นขึ้น มีอาการปวดแสบคันชั่วขณะ ห้ามใช้ในโรคติดเชื้อไวรัสที่ผิวหนัง

- ยาจัดอยู่ใน pregnancy category C[2]

3. อนุพันธ์ของกรดวิตามินเอ (retinoid) ในรูปแบบใช้ภายนอก

- ช่วยส่งเสริมกระบวนการผลัดเซลล์ผิวให้เป็นปกติของผิวชั้นหนังกำพร้า (epidermis) และมีฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบด้วย

- ทาบริเวณที่เป็น ก่อนนอนหลังล้างหน้า และซับแห้งแล้ว 20 นาที

- อาการข้างเคียง ได้แก่ ผิวแห้งมากกว่าปกติ ผิวลอกเป็นสะเก็ด คัน สีผิวเข้มหรืออ่อนกว่าปกติ ผิวไวต่อแสง สิวเห่อขึ้นในช่วงแรกที่ใช้ บวม เกิดแผลพุพอง ปวดแสบคัน ดังนั้น ควรหลีกเลี่ยงการถูกรังสียูวีหลังการทาและห้ามใช้บริเวณผิวเกรียมจากการถูกแสงแดด รวมถึงควรปกป้องผิวด้วยการทาสารกันแดดที่มีเอสพีเอฟอย่างน้อย 15 และปกคลุมผิวบริเวณดังกล่าวด้วยการสวมใส่เสื้อผ้าที่มิดชิด หากมีโอกาสต้องสัมผัสรังสียูวี

- ยาจัดอยู่ใน pregnancy category C[2]

การรักษาบนพื้นฐานพยาธิกำเนิด (pathogenesis-based therapy)

กรณีศึกษาผู้ป่วยตลอดระยะเวลาที่ผ่านมาพบว่า การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มอาการ CHILD จะเป็นการบรรเทาอาการ และมุ่งเน้นอย่างมากไปที่การลดอาการผิวลอกเป็นสะเก็ด (ichthyoses) วิธีการเหล่านี้ไม่ค่อยมีประสิทธิภาพ และอาจเกิดอาการพิษจากยาควบคู่ไปด้วย เช่น การรับประทานอนุพันธ์กรดวิตามินเอ ให้ผลลัพธ์ตรงข้าม คือ การสร้างเคราตินและการแบ่งเซลล์มากกว่าปกติ อันเป็นผลสะท้อนจากการตอบสนองของภาวะสมดุลของผิวชั้นหนังกำพร้า (epidermis) ไปจนถึงการสร้างองค์ประกอบของเกราะป้องกันผิว[5]

ต่อมาเมื่อนักวิจัยค้นพบสาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติที่ผิวหนัง จึงมีการศึกษาวิธีการต่าง ๆ ในการรักษาบนพื้นฐานพยาธิกำเนิด เช่น การใช้วิธีทดแทนด้วยโปรตีนตัดต่อ (recombinant protein replacement) หรือยีนบำบัด (gene therapy) ซึ่งยังคงเป็นวิธีที่เป็นไปได้ยาก เนื่องจากอาการแสดงที่ผิวหนังมีการกระจายตัวในวงกว้าง การนำส่งยาโดยการแทรกเข้าไปในชั้นผิวหนังเป็นวิธีที่ทำได้ยาก เกราะป้องกันผิวหนังชั้นนอกสุดไม่ยอมให้สารส่วนใหญ่ผ่านเข้าไปได้ จึงต้องหลีกเลี่ยงกลไกเหล่านั้นด้วยวิธีฉีด ซึ่งเป็นการบริหารยาที่ไม่สะดวก และในระยะยาวไวรัสอาจแทรกเข้าไปได้ รวมทั้งมีต้นทุนสูงในการออกแบบการรักษา[5]

กรณีศึกษาของ Liu และคณะ[13] ในปี ค.ศ. 2015 พบว่า การรักษาด้วยการใช้ยารับประทาน และยาทาภายนอกของยาต้านเชื้อรากลุ่มเอโซล (azole antifungals) มีผลตอบสนองที่ดีจากยารับประทาน ketoconazole แต่ต้องหยุดรับประทานเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของระดับ

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May - Aug 2021:177-194

alkaline phosphatase (ALP) เมื่อเปลี่ยนการรักษาเป็นการใช้ยาทาภายนอกของ ketoconazole ทำให้อาการผิวลอกเป็นสะเก็ดที่มีมาแต่กำเนิด (congenital ichthyoses) ดีขึ้น เมื่อศึกษากลไกของยาพบว่า ketoconazole มีผลยับยั้ง CYP51 ซึ่งเร่งปฏิกิริยา demethylation ของสารตั้งต้นสเตอรอล (sterol) ที่ตำแหน่ง C_{14} และผลิตสารสเตอรอลที่ทำหน้าที่กระตุ้นให้เกิดการแบ่งเซลล์แบบไมโอซิส (meiosis) การยับยั้ง CYP51 ทำให้ลดสารที่เกิดขึ้นระหว่างกระบวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลได้ จึงเป็นการลดการสะสมสารพิษที่ส่วนปลายการเมแทบอลิซึมคอเลสเตอรอล กลไกอื่น ๆ คือ การเพิ่มระดับของกรดวิตามินเอในเลือดผ่านการยับยั้ง CYP26 ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนสภาพ all-trans retinoic acid อย่างไรก็ตามเนื่องจากเป็นกลุ่มอาการที่หายาก อาจเป็นไปไม่ได้ที่จะทดลองยาอย่างเป็นทางการ เพื่อยืนยันบทบาทของยาในการรักษากลุ่มอาการนี้[13]

นอกจากนี้ ได้มีการค้นหาวิธีในการรักษาโดยพิจารณาองค์ประกอบอื่นนอกเหนือจากการรักษาที่ผิวหนังเท่านั้น (extracutaneous component) โดยการให้ผู้ป่วยรับประทานยาร่วมกันของคอเลสเตอรอลและยากลุ่ม statin หรืออย่างใดอย่างหนึ่ง วิธีนี้ย่อมต้องผ่านการเปลี่ยนสภาพยาขั้นแรกที่ตับ (first-pass hepatic metabolism) และคอเลสเตอรอลจะเกิดการรวมตัวกับไลโพโปรตีนในเซลล์ตับ จึงทำให้ไม่สามารถผ่านเยื่อเลือกผ่านที่สมอง หรือเข้าไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ หรือเซลล์ผิวชั้นหนังกำพร้า (epidermis) ได้ เนื่องจากอวัยวะเหล่านั้นไม่มี low-density lipoprotein cholesterol receptor (LDL receptor) ในขณะที่การรักษาด้วยการนำคอเลสเตอรอลและยากลุ่ม statin มาผสมกันเพื่อใช้เป็นยาใช้ภายนอกให้ประสิทธิภาพที่ดี โดยมีความจำเพาะเจาะจงต่อกลไกการเกิดโรค เลี่ยงการเปลี่ยนสภาพยาขั้นแรกที่ตับ ออกฤทธิ์โดยตรงที่เนื้อเยื่อบริเวณผิวหนัง มีความปลอดภัย มีต้นทุนในการรักษาต่ำ ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาได้เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้วิธียีนบำบัด (gene therapy) หรือการทดแทนด้วยโปรตีนตัดต่อ (recombinant protein replacement) สามารถประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้อย่างชัดเจน[5] รวมทั้งมีความคุ้มค่า และเป็นวิธีที่ไม่ทำให้ผู้ป่วยบาดเจ็บ[11] โดยตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาใช้ภายนอกที่ผสมกันระหว่างคอเลสเตอรอลและยากลุ่ม statin แสดงในรูปที่ 5

ยากลุ่ม statin กับการรักษาความผิดปกติที่ผิวหนังของกลุ่มอาการ CHILD

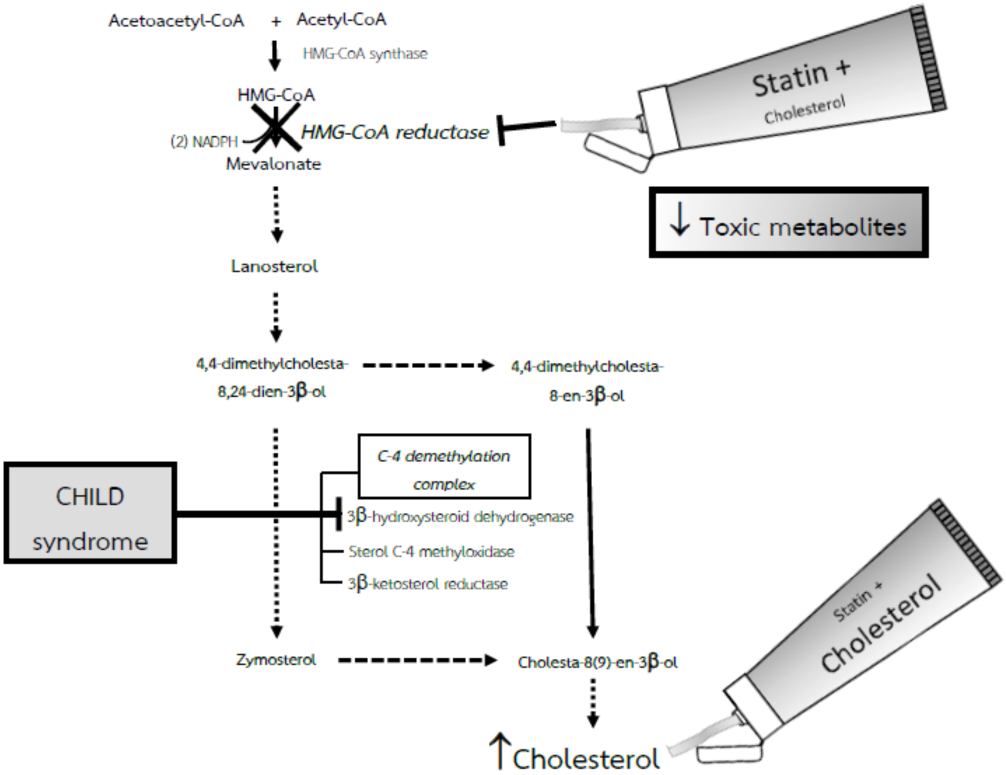
กลไกของยากลุ่ม statin

เนื่องจากโครงสร้างของยากลุ่ม statin คล้ายกับ HMG–CoA (รูปที่ 6) ซึ่งเป็นซับสเตรทของเอนไซม์ HMG–CoA reductase จึงออกฤทธิ์โดยการแย่งการจับของซับสเตรทกับเอนไซม์[14] ส่งผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HMG–CoA reductase ซึ่งเป็น rate-limiting step ในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลของร่างกาย ดังนั้น การนำยากลุ่ม statin มาใช้เป็นยาใช้ภายนอกในกลุ่มอาการ CHILD เพื่อให้มีผลยับยั้งการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลบริเวณผิวหนังที่เกิดรอยโรค ทำให้ไม่มีการสะสมของ toxic metabolite จึงช่วยป้องกันการเกิดความผิดปกติที่ผิวหนังได้

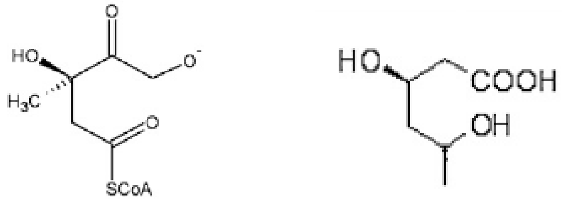
คุณสมบัติทางเคมีของยากลุ่ม statin

เมื่อศึกษาคุณสมบัติทางเคมีของยากลุ่ม statin พบว่า ยาที่เหมาะสมในการนำมาใช้เป็นยาทาผิวหนังเฉพาะที่จะต้องมีคุณสมบัติทางเคมี ได้แก่ ความชอบไขมัน (lipophilicity) น้ำหนักโมเลกุลต่ำ จุดหลอมเหลวต่ำ และไม่มีประจุ[17] โดยความชอบไขมันจะแสดงเป็นค่าสัดส่วนการละลายระหว่างในน้ำมันและน้ำ (partition coefficient between octanol and water, Log $P_{o/w}$)[16] โดยค่าที่สูงแสดงถึงความชอบไขมันมาก จึงทำให้ยาแพร่ผ่านเซลล์เมมเบรนของเซลล์ผิวหนังที่เป็นไขมันได้ดี ส่วนการไม่มีประจุของยาแสดงในค่าหมู่พันธะไฮโดรเจน (hydrogen bonding group)

คุณสมบัติและโครงสร้างทางเคมียากลุ่ม statin แสดงในตารางที่ 1 ซึ่งจะเห็นว่า simvastatin เป็นยาที่มีคุณสมบัติทางเคมีซึ่งเหมาะสมในการนำมาใช้เป็นยาทาผิวหนังเฉพาะที่มากที่สุด รองลงมา คือ lovastatin อย่างไรก็ตาม การพิจารณาแต่เพียงคุณสมบัติทางเคมีของตัวยาในการเลือกนำมาใช้เป็นยาทาที่ผิวหนังอาจไม่



รูปที่ 5 ตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาใช้ภายนอกซึ่งผสมกันระหว่างคอเลสเตอรอลและยากลุ่ม statin ที่ความบกพร่องการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลของเซลล์ผิวหนังในผู้ป่วยกลุ่มอาการ CHILD



รูปที่ 6 โครงสร้างของ HMG-CoA และโครงสร้างของยากลุ่ม statin ส่วนที่คล้ายกับ HMG-CoA (HMG-like portion หรือ HMG-CoA analogue)[15]

ถูกต้อง จำเป็นต้องพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องด้วย อาทิเช่น คุณสมบัติของสารอื่น องค์ประกอบและชนิด ปริมาณหรือความเข้มข้นของสารแต่ละชนิดในสูตรตำรับ ระยะเวลาในการทา ความคงอยู่ของสูตรตำรับบนผิวหนัง ความถี่ในการทา การถูนวด ตำแหน่งผิวหนังที่ใช้ยา อายุ เพศ ความชื้น อุณหภูมิของสภาวะแวดล้อมในขณะที่ทา[16] พยาธิวิทยาของผิวหนัง โดยพบว่าสภาวะผิวหนังที่ถลอกลอกทำให้ผิวด้านบนสุด (stratum corneum) บางลง การดูดซึมทางผิวหนังดีขึ้น[17]

เภสัชพลศาสตร์ของยากลุ่ม statin

จากตารางที่ 1 พบว่า โครงสร้างของยา rosuvastatin มีหมู่พันธะไฮโดรเจนมากที่สุด จึงสามารถจับ

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May - Aug 2021:177-194

กับเอนไซม์ HMG-CoA reductase เป็นสารประกอบเชิงซ้อนด้วยพันธะที่มีขั้วได้ดีที่สุด ซึ่งแตกต่างจากยาอื่นในกลุ่ม statin ทั้งนี้ การจับของยาต่อเอนไซม์ได้ดี มีผลเพิ่มผลการออกฤทธิ์ของยา[14] และสอดคล้องกับผลการศึกษาประสิทธิภาพของยากลุ่ม statin ในการลดระดับไขมันชนิดต่าง ๆ ในกระแสเลือดจากการยับยั้งการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่ตับ โดยพบว่า ยา rosuvastatin ลด LDL-cholesterol ได้มากที่สุด คือ ร้อยละ 63 รองลงมา คือ ยา atorvastatin ร้อยละ 50[14] และยา statin ชนิดอื่นให้ประสิทธิภาพดังแสดงในตารางที่ 1

จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยากลุ่ม statin ใช้ภายนอกในโรคหรือกลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่ผิวหนัง แต่จากการศึกษาของ Bracht และคณะ ในปี ค.ศ. 2010[18] เปรียบเทียบฤทธิ์ของยาลดไขมันในเลือดโดยใช้เป็นยาทาภายนอกในการลดการอักเสบผิวหนังที่หูของหนูซึ่งถูกกระตุ้นให้เกิดการอักเสบด้วยการทาน้ำมันฝ้ายพบว่า ยา simvastatin ลดการอักเสบได้มากที่สุด รองลงมา คือ ยา atorvastatin และยา pravastatin น้อยที่สุด ดังนั้น ยาที่ชอบไขมันมากกว่าจะสามารถแพร่ผ่านเซลล์ผิวหนังไปยังบริเวณเป้าหมายที่ต้องการออกฤทธิ์ในปริมาณที่มากกว่า และแสดงให้เห็นถึงผลการรักษา[18] อย่างไรก็ตาม ควรติดตามการศึกษาต่อไปในอนาคตเพื่อให้มีหลักฐานเชิงประจักษ์มากขึ้นในการนำมาพิจารณาเปรียบเทียบผลการออกฤทธิ์ของยาในการรักษาความผิดปกติทางผิวหนังของกลุ่มอาการ CHILD

กรณีศึกษาการใช้ยากลุ่ม statin เป็นยาใช้ภายนอกในกลุ่มอาการ CHILD

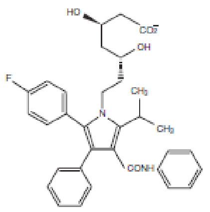
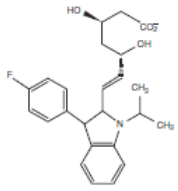
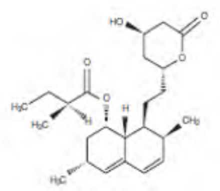
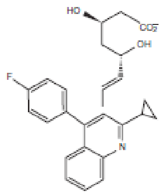
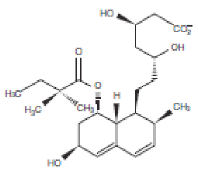
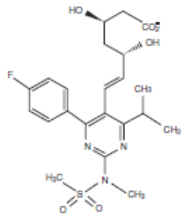
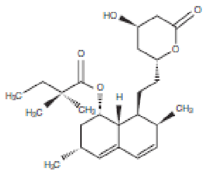
เนื่องจากกลุ่มอาการ CHILD เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบได้น้อยมาก การศึกษาที่มีรายงานในปัจจุบันจึงมีแต่กรณีศึกษาผู้ป่วย (case report) เท่านั้น ข้อมูลรายละเอียดกรณีศึกษาต่าง ๆ แสดงไว้ในตารางที่ 2 เมื่อทบทวนกรณีศึกษาที่มีพบว่า

- ข้อมูลประวัติครอบครัวของผู้ป่วยทุกรายไม่พบความผิดปกติของคนในครอบครัว บิดาและมารดาของผู้ป่วยไม่ได้มาจากเชื้อสายเดียวกัน มีเพียงมารดาของผู้ป่วย 1 รายที่มีประวัติแท้งบุตร 2 ครั้งก่อนคลอดพี่ชายของผู้ป่วยซึ่งปกติ[28]
- ก่อนเริ่มการรักษาอาการทางผิวหนัง ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาทาภายนอกใกล้เคียงกัน ได้แก่ สารให้ความชุ่มชื้น[3,4,5] สารลอกเคราติน corticosteroid, calcipotriol และยายับยั้ง calcineurin ซึ่งให้ผลเช่นเดียวกับยาอนุพันธ์กรดวิตามินเอชนิดรับประทาน[3,4] และยาต้านจุลชีพแบบไม่ต่อเนื่อง ซึ่งพบว่า มีประสิทธิภาพที่จำกัด[4] ยาต้านเชื้อรากลุ่มเอโซล ให้ผลการรักษาดีขึ้นช่วงแรก การรักษาด้วยการขจัดเซลล์ผิวบริเวณช่วงลำตัวให้ผลดี แต่ภายหลังกลับมามีสะเก็ดหนาเท่าเดิมอย่างสมบูรณ์เมื่อผ่านไป 8 เดือน[11]
- ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยส่วนใหญ่ ได้แก่ การตรวจองค์ประกอบเลือด ค่าการทำงานของตับ ครีอะตินิน ค่าไขมันในเลือด[3,5] ยูเรีย อิเล็กโทรไลต์[3] พบว่า มีค่าอยู่ในช่วงปกติก่อนและหลังการรักษา มีเพียงผู้ป่วย 1 รายเท่านั้นที่มีค่าคอเลสเตอรอลในเลือดต่ำกว่าระดับปกติเล็กน้อย[28]

ผลการรักษาด้วยการทายาใช้ภายนอกที่มีส่วนผสมหลักระหว่าง 2% ยากลุ่ม statin (lovastatin หรือ simvastatin) และ 2% คอเลสเตอรอล (เพื่อชดเชยที่ร่างกายไม่สามารถสร้างได้) พบว่า มีประสิทธิภาพที่ดีในผู้ป่วยทั้ง 8 ราย โดยส่วนใหญ่ทาวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลาอย่างน้อย 2-6 เดือน ตามด้วยการทา 1-3 ครั้ง ต่อสัปดาห์ ผลการรักษาดีขึ้นอย่างชัดเจน โดยอาการทางคลินิกดีขึ้นตั้งแต่ 3 สัปดาห์แรก เมื่อใช้ต่อเนื่องไม่พบการกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยทนต่อการใช้ยาได้ดี และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์

แม้ว่าจะมีผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับผลดีจากการทา 2% simvastatin เพียงอย่างเดียว แต่มีรายงานการศึกษาพบว่า การทาคอเลสเตอรอลร่วมด้วย ช่วยฟื้นฟูการทำงานของเกราะปกป้องผิว รวมทั้งช่วยลดอาการข้างเคียงที่เกิดจากการแบ่งเซลล์ผิวมากกว่าปกติจากการทา simvastatin ขนาดสูงในสัตว์ทดลอง[19] อย่างไรก็ตาม เนื่องจากกลุ่มอาการ CHILD เป็นความผิดปกติที่พบผู้ป่วยได้น้อยมาก

ตารางที่ 1 โครงสร้างทางเคมี คุณสมบัติ และการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดไขมันชนิดต่าง ๆ ในกระแสเลือดของยากลุ่ม statin[14,19,20-26,27]

ชื่อยา	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
โครงสร้างทางเคมี[14]							
น้ำหนักโมเลกุล (ดาลตัน)[19, 23]	604	433	404	421	446	500	418
ความชอบไขมัน (Log P)[27]	4.1	3.24	4.3	1.5	-0.2	-0.3	4.7
จุดหลอมเหลว (°C)[20-26]	176	194-197	174.5	138-139	171.2-173	155	135-138
จำนวนหมู่พันธะ H ให้, รับ[20-26]	4, 6	2, 5	1, 5	3, 6	4, 7	3, 10	1, 5
↓ LDL-C (%)	50	24	34	48	34	63	41
↑ HDL-C (%)	6	8	9	-	12	10	12
↑ Triglyceride (%)	29	10	16	23	24	28	18

ตารางที่ 2 กรณีศึกษาการใช้ยากลุ่ม statin เป็นยาใช้ภายนอกสำหรับรักษากลุ่มอาการ CHILD

กรณีศึกษา	ข้อมูลผู้ป่วย เพศ, อายุ	ซีกร่างกายและอวัยวะที่พบความผิดปกติ	ชนิดและรูปแบบยา	สูตรตำรับ	วิธีใช้ยา	ระยะเวลาติดตามสังเกตผลการรักษา	ผลการรักษาและอาการข้างเคียง
Paller et al. 2011[5]	หญิง, 13 ปี หญิง, 22 ปี	**ซีกซ้าย** กระดูกแขน ขา (ตัดขาส่วนล่างออก) และผิวหนัง **ซีกขวา** กระดูกขา (ตัดขาส่วนล่างออก) เล็บ หูหนวก กระดูกช่วงเอวคดและผิวหนัง	2% lovastatin + 2% cholesterol lotion	บด lovastatin tab 5 g ผสมกับ cholesterol NF 5 g ด้วยเครื่องผสมไฟฟ้าเป็นเวลาอย่างน้อย 3 นาที เติมน้ำที่มีพาราเบนเป็นสารกันเสียจนได้ปริมาตรรวม 240 mL	ทาวันละ 2 ครั้งใน 6 เดือนแรก จากนั้นลดความถี่ลงเมื่อสามารถควบคุมอาการได้คงที่	6-8 สัปดาห์ 3 เดือน และทุก 3 เดือน	มีการลดลงของการอักเสบ ความหนาของผิวหนังและสะเก็ด ช่วงต้นสัปดาห์ที่ 4-6 ของผู้ป่วยทั้ง 2 ราย การให้คะแนนความรุนแรงลดลงไปร้อยละ 72 ของผู้ป่วยรายที่ 1 และร้อยละ 79 ของผู้ป่วยรายที่ 2 ในระยะเวลา 3 เดือน ที่ 6 เดือน ผิวหนังที่ได้รับการรักษาส่วนใหญ่เป็นปกติ แต่ไม่มีขนขึ้น การติดตามผู้ป่วยรายที่ 1 ในระยะเวลามากกว่า 1 ปี ด้วยการทายาสัปดาห์ละ 2 ครั้ง และมีการควบคุมดูแลการรักษาที่ดีพบว่า ผู้ป่วยสามารถใส่ขาเทียมได้ การติดตามผู้ป่วยรายที่ 2 ในระยะเวลามากกว่า 17 เดือน ด้วยการทายาสัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง พบว่า ยังคงมีรอยจาง ๆ เหลืออยู่ โดยไม่มีการอักเสบหรือการตกสะเก็ด การหยุดใช้ยาเป็นเวลา 15 วันในช่วงวันหยุด ไม่พบอาการกำเริบ ผู้ป่วยทั้ง 2 รายสามารถทนต่อการใช้ยาโลชั่นได้เป็นอย่างดี
Christiansen et al. 2015[4]	หญิง, 33 ปี	**ซีกซ้าย** กระดูกนิ้วมือ เท้า ขา (ตัดขาส่วนล่างออก) หูหนวก และผิวหนัง	2% lovastatin + 2% cholesterol lotion	lovastatin 2 g, cholesterol 2 g, polysorbate80 450 mg, cetylan 4.5 g, paraffin oil 10 g, glycerol monostearate 40-55 5.4 g, glycerol 85% 3.6 g, sorbitol 6.3 g, disodium edetate 45 g และเติมน้ำบริสุทธิ์ให้มีปริมาตรสุทธิ 100 g	ช่วงแรกทาวันละ 1 ครั้ง หลังจากนั้น 6-8 สัปดาห์ ลดเหลือวันเว้นวัน	1-2 สัปดาห์ และ 6-8 สัปดาห์	หลังจากผ่านไป 1-2 สัปดาห์ เห็นผลการรักษาที่ดีขึ้นด้วยการลดการเกิดสะเก็ด ผื่นแดง และรอยแตกของผิว แต่อาการผิวคล้ำหลังจากกระบวนการอักเสบที่ไม่ต่อเนื่องยังคงอยู่ หลังจากนั้น 6-8 สัปดาห์ ลดเหลือทาวันเว้นวัน ยังคงให้ประสิทธิภาพดีเช่นเดียวกัน ผู้ป่วยหยุดการทายาระหว่างตั้งครรภ์ เนื่องจากไม่มีข้อมูลความปลอดภัยของยาในหญิงมีครรภ์ จึงทำให้อาการลอกเป็นสะเก็ดเกิดขึ้นอีก หลังจากคลอดและให้นมบุตร ผู้ป่วยกลับมาทายาพบว่า อาการดีขึ้นเร็วเหมือนกับในช่วงก่อนตั้งครรภ์ และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ใด
Mi et al. 2015[29]	หญิง, 9 ปี	**ซีกซ้าย** กระดูกเท้า แขน ขา และผิวหนัง	lovastatin + cholesterol ไม่ระบุรูปแบบยา	-	-	3 เดือน	หลังจาก 3 เดือน พบว่า ความหนาของผิวชั้นหนังกำพร้ากลับมาปกติ กระบวนการหลุดลอกของเซลล์ผิวเป็นขี้ไคลปกติ และชั้นของ granular layer กลับมาปกติ

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May - Aug 2021:177-194

ตารางที่ 2 กรณีศึกษาการใช้ยากลุ่ม statin เป็นยาใช้ภายนอกสำหรับรักษากลุ่มอาการ CHILD (ต่อ)

กรณีศึกษา	ข้อมูลผู้ป่วย เพศ, อายุ	ซีกร่างกายและอวัยวะที่พบความผิดปกติ	ชนิดและรูปแบบยา	สูตรตำรับ	วิธีใช้ยา	ระยะเวลาติดตามสังเกตผลการรักษา	ผลการรักษาและอาการข้างเคียง
Alexopoulos et al. 2015[3]	หญิง, 10 ปี	**ซีกขวา** เล็บมือ กระดูกนิ้วมือ แขน และผิวหนัง	simvastatin + cholesterol ointment	-	ทาวันละ 2 ครั้ง และลดเหลือสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ในระยะอาการคงที่	สัปดาห์ที่ 1, 2 และ 4, 3 เดือน และทุก 3 เดือน รวมทั้งสิ้น 8 เดือน	อาการคันน้อยลงในปลายสัปดาห์แรก ผื่นแดงและตกสะเก็ดดีขึ้นในปลายสัปดาห์ที่ 2 ผิวหนังหนาลดลงบริเวณผื่นลักษณะไลเคน แต่ยังคงเห็นรอยจาง ๆ ของผิวหนังอักเสบเป็นระยะเวลา 2 เดือน
Sandoval et al. 2018[10]	หญิง, 2 เดือน	**ซีกซ้าย** กระดูกนิ้วเท้า ขา และผิวหนัง	2% lovastatin + 2% cholesterol lotion	-	ทาวันละ 2 ครั้ง หลังจาก 8 สัปดาห์ ทาสัปดาห์ละ 3 ครั้ง	สัปดาห์ที่ 2 และหลังจาก 8 สัปดาห์	สัปดาห์ที่ 2 พบว่า อาการรอยโรคที่ผิวหนังดีขึ้นอย่างเห็นได้ชัด หลังจาก 8 สัปดาห์ โดยรวมรอยโรคหายไป และยังคงให้ผลที่ดีจากการทาเพียงสัปดาห์ละ 3 ครั้ง
Fackler et al. 2018[11]	**ชาย**, 24 ปี	**ซีกขวา** กระดูกขา (ตัดเหนือเข่าออก) และผิวหนัง	2% simvastatin + 2% choleste–rol ointment	-	ทาวันละ 2 ครั้ง	-	ผู้ป่วยมีรอยโรคที่ดีขึ้นต่อเนื่องอย่างเห็นผลชัดเจน
Bajawi et al. 2018[30]	หญิง, 1 เดือน	**ซีกขวา** กระดูกแขน ขา และผิวหนัง	2% simvastatin ointment	Simvastatin 2 g ในยาพื้นขี้ผึ้ง 98 g	ทาวันละ 2 ครั้งหลังจาก 6 สัปดาห์ ทาสัปดาห์ละ 2 ครั้ง	1-3 สัปดาห์, 6 สัปดาห์ และ 10 เดือน	การอักเสบ ความหนาของผิวหนัง และสะเก็ด ลดลงในช่วงต้น 3 สัปดาห์แรก ส่วนที่ 6 สัปดาห์ รอยโรคบริเวณกว้างหายเป็นปกติและยังคงเห็นรอยจาง ๆ ของผิวหนังอักเสบ หลัง 10 เดือนไม่พบการกำเริบ
Yu et al. 2018[28]	หญิง, 9 ปี	**ซีกซ้าย** กระดูกขา สมองซีกซ้ายและผิวหนัง	2% simvastatin + 2% choleste–rol lotion	-	ทาวันละ 2 ครั้ง	2 เดือน	หลังจาก 2 เดือน พบว่า รอยโรคดีขึ้นอย่างเห็นผลชัดเจน เมื่อรอยโรคที่ผิวฝ่าเท้าหายผู้ป่วยกลับมาเดินได้โดยไม่เจ็บปวด

g = gram, mL = milliliter, NF = national formulary

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May - Aug 2021:177-194

จึงไม่มีการศึกษาทดลองใดที่สามารถหาจำนวนผู้ป่วยได้มากเพียงพอเพื่อการทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาอย่างเป็นทางการ[13] อันจะนำไปสู่การสร้างแนวทางการรักษาที่ถูกต้องและชัดเจน ประกอบกับหลักจรรยาบรรณของการศึกษาทดลองในคนที่ไม่สามารถทำการทดสอบยาในกลุ่มผู้ป่วยก่อนขึ้นทะเบียนได้[31] ดังนั้น การนำยากลุ่ม statin มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มอาการ CHILD ยังคงเป็นการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ในอนาคตหากมีการศึกษาเพิ่มขึ้นอาจทำให้มีข้อมูลมากขึ้นในการพัฒนารูปแบบยา และขึ้นทะเบียนยากลุ่ม statin สำหรับใช้รักษากลุ่มอาการ CHILD ต่อไป

บทสรุป

กลุ่มอาการ CHILD พบผู้ป่วยได้น้อยมาก อาการแสดงที่ผิวหนัง ได้แก่ ผื่นผิวหนังอักเสบ ลอกเป็นสะเก็ดแห้งและคัน อาการจะเกิดขึ้นตลอดชีวิต เนื่องจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีมาแต่กำเนิด ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีความพิการซึ่งอาจเป็นปัจจัยหนึ่งทางเศรษฐานะที่ทำให้ผู้ป่วยไม่อาจเข้าถึงการรักษาด้วยวิธียีนบำบัด (gene therapy) หรือการทดแทนด้วยโปรตีนตัดต่อ (recombinant protein replacement) ซึ่งช่วยแก้ไขความผิดปกติทางพันธุกรรมบริเวณผิวหนังที่เกิดรอยโรคได้ ดังนั้น การรักษาบนพื้นฐานพยาธิกำเนิดด้วยยาใช้ภายนอกที่ผสมกันระหว่างยากลุ่ม statin (ยับยั้งการเกิด toxic metabolite) และคอเลสเตอรอล (ชดเชยที่ร่างกายไม่สามารถสร้างได้) ซึ่งให้ผลการรักษาดีขึ้นอย่างชัดเจน และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์นั้นจึงเป็นความหวังของผู้ป่วยกลุ่มอาการ CHILD ทุกราย

เอกสารอ้างอิง

1. Benjamin MM, Roberts WC. Facts and principles learned at the 39th annual Williamsburg conference on heart disease. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2013;26(2):124-36.
2. Moon AT, Rosenthal J. CHILD syndrome [Internet]. New York: Medscape; updated 2019 Aug 20 [cited 2020 May 10]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/1110427-overview.
3. Alexopoulos A, Kakourou T. CHILD syndrome: successful treatment of skin lesions with topical simvastatin/ cholesterol ointment-a case report. Pediatr Dermatol. 2015;32(4):e145-7.
4. Christiansen AG, Koppelhus U, Sommerlund M. Skin abnormalities in CHILD syndrome successfully treated with pathogenesis-based therapy. Acta Derm Venereol. 2015;95(6):752-3.
5. Paller AS, van Steensel MA, Rodriguez-Martin M, Sorrell J, Heath C, Crumrine D, et al. Pathogenesis-based therapy reverses cutaneous abnormalities in an inherited disorder of distal cholesterol metabolism. J Invest Dermatol. 2011;131(11):2242-8.
6. Thomas J, Shentu TP, Singh DK. Cholesterol: biosynthesis, functional diversity, homeostasis and regulation by natural products. Biochemistry. 2012;18:419-42.
7. Porter FD, Herman GE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. J Lipid Res. 2011;52(1):6-34.
8. Vaklavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A, Zamboulis C, Giannoglou GD. Molecular basis of statin-associated myopathy. Atherosclerosis. 2009;202:18-28.
9. Stottmann RW, Turbe-Doan A, Tran P, Kratz LE, Moran JL, Kelley RI, et al. Cholesterol metabolism is required for intracellular hedgehog signal transduction *In Vivo*. PLoS Genet. 2011;7(9):1-16.
10. Sandoval KR, Machado MCR, Oliveira ZNP, Nico MMS. CHILD syndrome: successful treatment of skin lesions with topical lovastatin and cholesterol lotion. An Bras Dermatol. 2019;94(3):341-3.
11. Fackler N, Zachary C, Kim DJ, Smith J, Sarpa HG. Not lost to follow-up: a rare case of CHILD syndrome in a boy reappears. JAAD Case Rep. 2018;4(10):1010-3.
12. วิมล ศิริมหาราช. Basal cell carcinoma. ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ [สืบค้น

เมื่อ 17 พฤษภาคม 2563]. สืบค้นจาก: https://w1.med.cmu.ac.th/surgery/index.php?Option=com_content& view=article&id=234&Itemid=419.

13. Liu T, Qian G, Wang XX, Zhang YG. CHILD syndrome: effective treatment of ichthyosiform naevus with oral and topical ketoconazole. Acta Derm Venereol. 2015;95(1):91-2.
14. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. Fundam Clin Pharmacol. 2005;19(1):117-25.
15. Sarr FS, André C, Guillaume YC. Statins (HMG-coenzyme A reductase inhibitors) - biomimetic membrane binding mechanism investigated by molecular chromatography. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2008;868(1-2):20-7.
16. อังคนา วิชิต. การดูดซึมเข้าสู่ผิวหนัง [อินเตอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์; 2560 [สืบค้นเมื่อ 14 มิถุนายน 2563]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=398.
17. คัทลียา เมฆจรัสกุล. การดูดซึมทางผิวหนัง [อินเตอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์; 2560 [สืบค้นเมื่อ 14 มิถุนายน 2563]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=390.
18. Bracht L, Caparroz-Assef SM, Magon TF, Ritter AM, Cuman RK, Bersani-Amado CA. Topical anti-inflammatory effect of hypocholesterolaemic drugs. J Pharm Pharmacol. 2011;63:971-5.
19. Jia S, Xie P, Hong SJ, Galiano RD, Mustoe TA. Local application of statins significantly reduced hypertrophic scarring in a rabbit ear model. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2017;5(6):1-8.
20. Atorvastatin [Internet]. In PubChem® (database on the internet) Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information; updated 2019 March [cited 2020 June 14]. Available from: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.
21. Fluvastatin [Internet]. In PubChem® (database on the internet) Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information; updated 2019 March [cited 2020 June 14]. Available from: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.
22. Lovastatin [Internet]. In PubChem® (database on the internet) Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information; updated 2019 March [cited 2020 June 14]. Available from: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.
23. Pitavastatin [Internet]. In PubChem® (database on the internet) Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information; updated 2019 March [cited 2020 June 14]. Available from: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.
24. Pravastatin [Internet]. In PubChem® (database on the internet) Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information; updated 2019 March [cited 2020 June 14]. Available from: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.
25. Rosuvastatin [Internet]. In PubChem® (database on the internet) Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information; updated 2019 March [cited 2020 June 14]. Available from: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.
26. Simvastatin [Internet]. In PubChem® (database on the internet) Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information; updated 2019 March [cited 2020 June 14]. Available from: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.
27. Wiggins BS, Saseen JJ, Pagell RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2016;134(21):e 468-95.
28. Yu X, Zhang J, Gu Y, Deng D, Wu Z, Bao L, et al. CHILD syndrome mimicking verrucous nevus in a Chinese patient responded well to the topical the–rapy of compound of simvastatin and cholesterol. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(7):1209-13.
29. Mi XB, Luo MX, Guo LL, Zhang TD, Qiu XW. CHILD syndrome: case report of a Chinese patient and

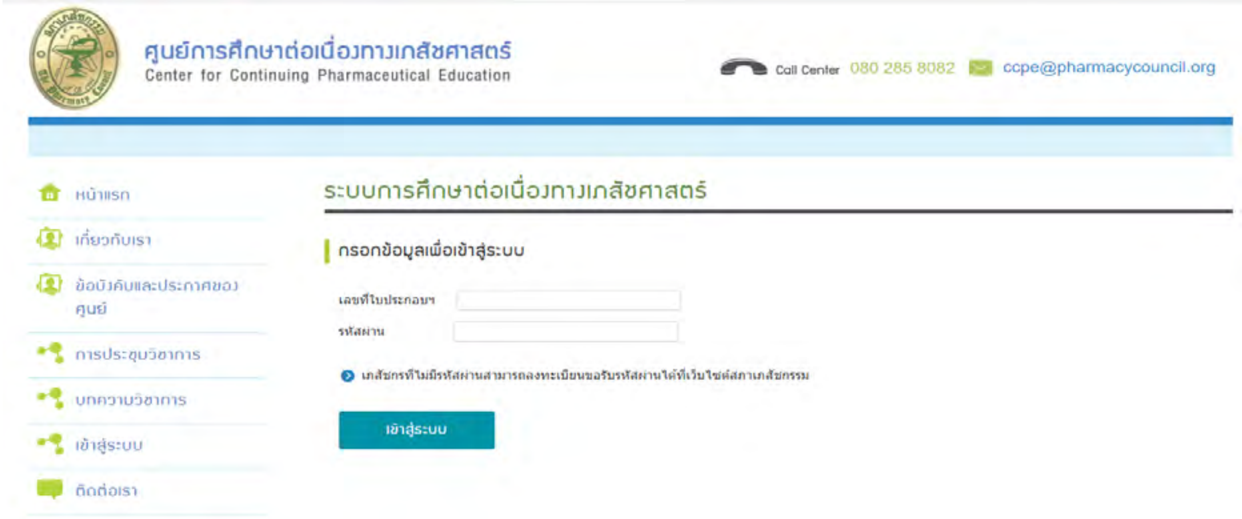
literature review of the NAD[P]H steroid dehydrogenase-like protein gene mutation. Pediatr Dermatol. 2015;32(6):e277-82.
30. Bajawi SM, Jafarri SA, Buraik MA, Attas KMA, Hannani HY. Pathogenesis-based therapy: cutaneous abnormalities of CHILD syndrome successfully treated with topical simvastatin monotherapy. JAAD case Rep. 2018;4(3):232-4.
31. ระพีพรรณ ฉลองสุข. การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ในประเทศไทย. วารสารมหาวิทยาลัยศิลปากร. 2561;38(3):170-98.

คำชี้แจง

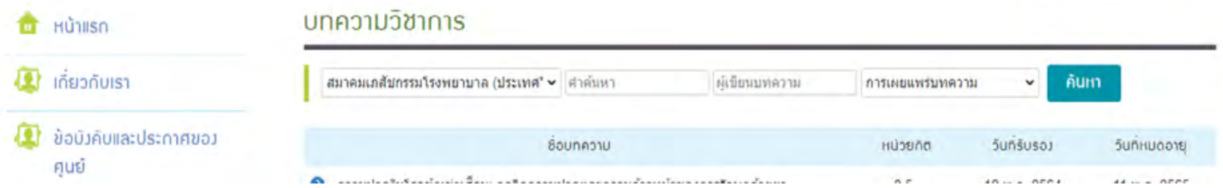
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

1. ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
   สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: https://www.thaihp.org

2. ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่เว็บไซต์ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



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



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป

3. ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May-Aug 2021:196-207

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ

Efficacy and Safety of New Direct Oral Anticoagulants for The Treatment of Venous Thromboembolism

การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-007-08-2564
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2564
วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2565

กันต์ศักดิ์ บุญภัทรฐิติ, ภ.บ.
ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
e-mail: e-mail: kansakb58@nu.ac.th

มัณฑนา วิจิตขะจี, ภ.บ.
ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
e-mail: manthanav58@nu.ac.th

ธีรพล ทิพย์พะยอม, ภ.บ., Ph.D.
ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
e-mail: teerapond@nu.ac.th

ปัทมวรรณ โกสุมา, ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด), BCPS
ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: pattamawank@nu.ac.th

Kansak Boonpattharatthiti, Pharm.D.
Department of Pharmacy Practice,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University
e-mail: e-mail: kansakb58@nu.ac.th

Mantana Vichitkajee, Pharm.D.
Department of Pharmacy Practice,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University
e-mail: manthanav58@nu.ac.th

Teerapon Dhippayom, Pharm.D., Ph.D.
Department of Pharmacy Practice,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University
e-mail: teerapond@nu.ac.th

Pattamawan Kosuma, Pharm.D., BCP, BCPS
Department of Pharmacy Practice,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University
Corresponding author; e-mail: pattamawank@nu.ac.th

บทคัดย่อ

ยากลุ่ม direct oral anticoagulants (DOAC) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ factor ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดโดยตรง โดยยากลุ่มนี้ถูกพัฒนามาเพื่อลดข้อจำกัดของยา warfarin ที่ต้องมีการติดตามค่า international normalized ratio โดยหนึ่งในข้อบ่งใช้หลักของยากลุ่ม DOAC คือ การใช้รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (venous thromboembolism, VTE) ที่มี

Abstract

Direct oral anticoagulants (DOAC) are oral anticoagulants that act by directly inhibiting specific coagulation factors. This drug class was developed to overcome the limitation of warfarin that requires routine monitoring of international normalized ratio. One of the main indications of DOAC is for the treatment of venous thromboembolism (VTE) caused by abnormali-

รับบทความ: *12 พฤษภาคม 2564* ***แก้ไขบทความ:*** *27 มิถุนายน 2564* ***ตอบรับบทความ:*** *13 กรกฎาคม 2564*

สาเหตุมาจากการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ การไหลเวียนเลือดที่ช้าลง หรือความเสียหายของเยื่อบุหลอดเลือด โดยภาวะ VTE แบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา (deep vein thrombosis) และลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอด (pulmonary embolism) ยา DOAC ทุกตัวจะมีระยะเวลาในการดูดซึมจนความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดอยู่ในระดับสูงสุด 1-6 ชั่วโมง มีการเมแทบอลิซึมที่ตับแล้วขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ ในการใช้ยา DOAC ต้องมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่น ภาวะเลือดออก รวมถึงต้องติดตามการทำงานของไต เนื่องจากต้องทำการปรับขนาดยากลุ่ม DOAC ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง การเปรียบเทียบผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากลุ่ม DOAC ในการรักษาผู้ป่วย VTE พบว่า DOAC ลดการเกิด recurrence VTE, major bleeding และ clinically relevant non-major bleeding ได้ไม่แตกต่างจาก warfarin อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาผลของ DOAC แต่ละชนิดพบว่า apixaban และ rivaroxaban สามารถลดความเสี่ยงการเกิด major bleeding ได้ ยากลุ่ม DOAC ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยได้แก่ apixaban, dabigatran, edoxaban และ rivaroxaban โดยยาทุกชนิดในกลุ่มนี้จัดเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ทั้งนี้ แนวทางการรักษา VTE ของประเทศไทย ได้แนะนำให้ใช้ยา heparin และ warfarin โดยไม่มีการกล่าวถึงการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดอื่น

ties of blood coagulation, declined blood flow, or damaged blood vessel epithelial cells, and VTE can be divided into two types: deep vein thrombosis, and pulmonary embolism (PE). Time to maximum concentration of DOAC in blood ranges from 1 to 6 hours. The drug is metabolized in liver, and excreted in urine and feces. Adverse effects of DOAC such as major bleeding must be closely monitored. Renal function should also be evaluated as doses of DOAC must be adjusted in renal failure. Comparison of efficacy and safety of DOAC in the treatment of VTE suggested that DOAC can reduce VTE recurrence, major bleeding, and clinically relevant non-major bleeding, although these effects were not different from warfarin. On considering the effect of specific DOAC, it was found that apixaban and rivaroxaban can reduce the risk of major bleeding. DOAC that have been approved to be used in Thailand are apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban, which are all categorized as non-essential drugs in the national drugs lists. Thai practice guideline for VTE has recommended heparin and warfarin as the first line treatment, without inclusion of other DOAC.

คำสำคัญ: ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน; ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา; ลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอด; ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ

Keyword: direct oral anticoagulants; deep vein thrombosis; pulmonary embolism; venous thromboembolism

การอ้างอิงบทความ:

กันต์ศักดิ์ บุญภัทรฐิติ, มัณฑนา วิจิตขะจี, ธีรพล ทิพย์พะยอม, ปัทมวรรณ โกสุมา. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(2):196-207.

Citation:

Boonpattharatthiti K, Vichitkajee M, Dhippayom T, Kosuma P. Efficacy and safety of new direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(2):196-207.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายข้อมูลพื้นฐานของยากลุ่ม direct oral anticoagulants (DOAC) ได้
2. เปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกและความปลอดภัยในการใช้ยากลุ่ม DOAC ในผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) ได้

บทนำ

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (venous thromboembolism, VTE) เกิดจาก 3 สาเหตุ ซึ่งอธิบายโดย Virchow triad ได้แก่ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (hypercoagulability), การไหลเวียนเลือดที่ช้าลงซึ่งจะไปกระตุ้นการเกิดลิ่มเลือด (stasis of flow) และการฉีกขาดหรือความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับเยื่อบุหลอดเลือด (endothelial injury) โดย VTE แบ่งได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ 1) ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึกที่ขา (deep vein thrombosis, DVT) และ 2) ลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณปอด (pulmonary embolism, PE) โดยอาการและอาการแสดงที่พบของ DVT ได้แก่ ปวด บวม ผิวหนังเกิดการเปลี่ยนสี หลอดเลือดใต้ชั้นผิวหนังที่ขาขยายตัว ปวดด้านหลังหัวเข่า (Homan's sign) ส่วนอาการและอาการแสดงของ PE ได้แก่ ไอ หอบเหนื่อย เจ็บหน้าอก หัวใจเต้นเร็ว เส้นเลือดที่คอโป่งพอง ความดันโลหิตต่ำ และบางครั้งอาจมีไอเป็นเลือดร่วมด้วย[1]

ในทางคลินิกมักแบ่งผู้ป่วย VTE เป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่มีปัจจัยกระตุ้น (provoked VTE) ซึ่งได้แก่ การผ่าตัด อุบัติเหตุ การไม่ได้เคลื่อนไหวเป็นเวลานาน การนั่งโดยสารเป็นเวลานาน การได้รับฮอร์โมน ตั้งครรภ์ มะเร็ง ภาวะ nephrotic syndrome และกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยกระตุ้น (unprovoked VTE)[2] โดยอุบัติการณ์การเกิด VTE เฉลี่ยทั่วโลกอยู่ในช่วง 115-269 คนต่อประชากร 100,000 คน และมีอัตราการเสียชีวิตประมาณ 60,000-100,000 คนต่อปี[3]

ยาที่ใช้รักษา VTE คือ ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในรูปแบบยาฉีด ได้แก่ heparin และ low-molecular-weight heparin และในรูปแบบรับประทาน ได้แก่ warfarin, factor Xa inhibitors และ direct thrombin inhibitor การรักษา VTE ในปัจจุบันแบ่งเป็นการรักษาในระยะเฉียบพลันและการรักษาในระยะยาว ซึ่งการเริ่มต้นการรักษาในระยะเฉียบพลันสามารถใช้ยากลุ่ม direct oral anticoagulants (DOAC) หรือใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดแล้วเปลี่ยนเป็นรูปแบบรับประทานได้ โดยในอดีตมีการใช้ยากลุ่ม vitamin K antagonists คือ warfarin เพียงชนิดเดียว แต่ในปัจจุบันมีการใช้ยากลุ่ม non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) หรือ DOAC เพิ่มมากขึ้น โดยยากลุ่มนี้ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อลดข้อจำกัดของยา warfarin ที่ต้องมีการติดตามค่า international normalized ratio (INR) ซึ่งยากลุ่ม DOAC มีการบริหารยาโดยใช้ขนาดยาแบบ fixed dose และไม่จำเป็นต้องติดตามค่าการแข็งตัวของเลือด

ยากลุ่ม DOAC มีข้อบ่งใช้ในการรักษา VTE, การป้องกันการเกิด stroke ในผู้ป่วย atrial fibrillation (AF) และการป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยผ่าตัดสะโพกหรือเข่า[4] สำหรับบทความการศึกษาต่อเนื่องนี้จะกล่าวถึงการใช้ DOAC สำหรับข้อบ่งใช้ในการรักษา VTE เป็นหลัก เนื่องจากการรักษา VTE มีแนวโน้มที่จะเกิดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกได้มากกว่าจากขนาดยาที่ใช้ในการรักษาซึ่งสูงกว่าการใช้เพื่อป้องกันการเกิด VTE

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม DOAC

ยากลุ่ม DOAC ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ factor ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด โดยกระบวนการแข็งตัวของเลือดเกิดขึ้นผ่าน intrinsic pathway และ extrinsic pathway ทำให้เกิด platelet plug และ fibrin mesh ส่วนการเกิด clot มาจาก 2 กระบวนการ คือ 1) primary hemostasis ทำให้เกล็ดเลือดเกิดการรวมกลุ่มเป็น platelet plug ไปคลุมบริเวณที่หลอดเลือดเสียหายแล้วจะเกิด 2) secondary hemostasis ทำให้เกิด fibrin

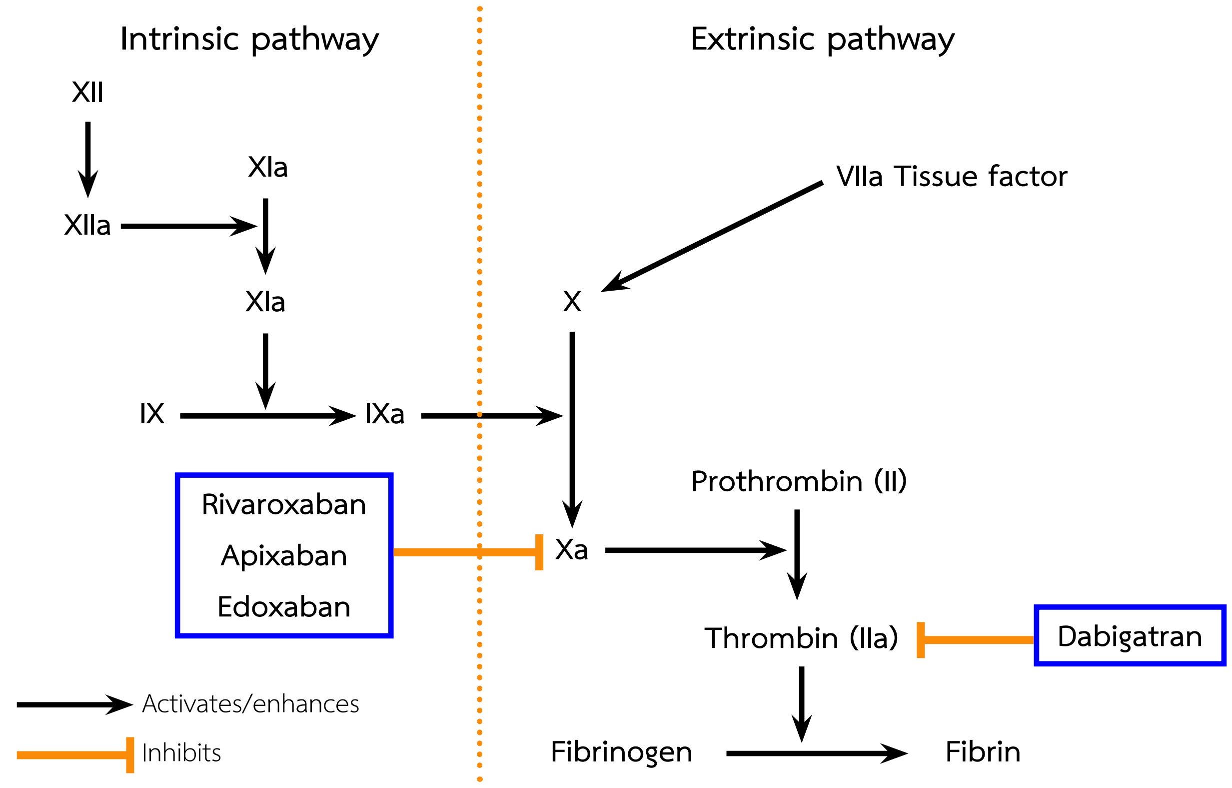
network เกิดเป็น clot เกิดขึ้นซึ่งเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นปกติในร่างกาย[5] ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของยา DOAC จะไปยับยั้งการทำงานของ factor โดยตรง (รูปที่ 1) แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม[1, 6] คือ

1. Direct thrombin (factor IIa) inhibitor ยาออกฤทธิ์ยับยั้ง thrombin โดยตรง ซึ่ง thrombin ทำหน้าที่เปลี่ยน fibrinogen ให้เป็น fibrin และทำให้เกิดกระบวนการแข็งตัวของเลือด ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ dabigatran

2. Direct factor Xa inhibitors ยาออกฤทธิ์ยับยั้ง factor Xa อย่างจำเพาะเจาะจงและผันกลับได้ ทำให้ prothrombin ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น thrombin ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ rivaroxaban, apixaban และ edoxaban

เภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม DOAC

DOAC ทุกตัวจะมีระยะเวลาในการดูดซึมจนความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดอยู่ในระดับสูงสุด (T_{max}) ตั้งแต่ 1-6 ชั่วโมง ยากลุ่ม direct factor Xa inhibitors ส่วนใหญ่มีค่า bioavailability มากกว่าร้อยละ 50 ยกเว้น dabigatran ที่มี bioavailability เพียงร้อยละ 3-7 เท่านั้น ยามีปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution, Vd) ระหว่าง 21-107 ลิตร โดย edoxaban มี Vd สูงที่สุดในกลุ่ม ด้านการเปลี่ยนสภาพและกำจัดยาพบว่ายาในกลุ่ม DOAC ทุกชนิดผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับ และถูกจำกัดออกจากร่างกายโดยผ่านทางไตและอุจจาระ[7] คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละชนิดในกลุ่ม DOAC สรุปในตารางที่ 1



กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม Direct Oral Anticoagulants (DOAC) ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิง[6]

รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม DOAC

การศึกษาต่อเนื่อง (CPE)

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May-Aug 2021:196-207

ขนาดยา DOAC ในข้อบ่งใช้รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำและข้อบ่งใช้อื่น[4]

ขนาดและความถี่ในการใช้ยากลุ่ม DOAC ขึ้นกับข้อบ่งใช้ในการรักษา (ตารางที่ 2) โดยส่วนใหญ่จะมีขนาดในการใช้รักษา VTE สูงกว่าการใช้เพื่อป้องกันการเกิด VTE ในผู้ป่วย AF หรือผู้ป่วยหลังผ่าตัดเข่าและสะโพก (thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty) และเนื่องจาก DOAC มีการขับออกทางไต จึงต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องด้วย

ตารางที่ 1 เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยากลุ่ม direct oral anticoagulants (DOAC)[7]

กลุ่มยา	Direct factor Xa inhibitors			Direct thrombin inhibitors
	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Absorption				
T_{max} (hr)	3-4	1-2	2-4	1-6
Bioavailability (%)	50	63.1-72.3	66-100	3-7
ผลของอาหารต่อการดูดซึม	อาหารที่มีไขมันสูงเพิ่ม T_{max} 1 ชั่วโมง แต่ไม่มีผลต่อ C_{max}, AUC, และ $t_{1/2}$	อาหาร เพิ่ม C_{max} 6-22% เพิ่ม T_{max} 1.5 ชั่วโมง	อาหาร เพิ่ม bioavailability 39%	อาหาร ทำให้การดูดซึมยาเกิดขึ้นช้าลง
Distribution				
V_d (L)	21	107	50	50-70
Plasma protein binding (%)	87	55	92-95	35
Metabolism				
	ตับ: ผ่าน CYP3A4 เป็น substrate ของ CYP3A4 และ P-glycoprotein	ตับ: ผ่านน้อย เป็น substrate ของ CYP 3A4 และ P-glycoprotein	ตับ: ผ่าน CYP3A4/5, CYP2J2 และ hydrolysis	ตับ: Hydrolysis ไม่ผ่าน CYP450
Excretion				
Cl (L/hr)	3.3	21.8	6.6-10	-
$t_{1/2}$ (hr)	11.1-12	11.5	5-11.7	12-17
Route	ขับออกผ่านทางอุจจาระในรูปไม่เปลี่ยนแปลงเป็นส่วนใหญ่ และขับผ่านทางไตร้อยละ 27 ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง	ขับออกทางไตในรูปไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 24 และขับออกทางอุจจาระในรูปไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 49	ขับออกทางไตในรูปไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 36 และขับออกทางอุจจาระในรูปไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 7	ขับออกทางไตในรูป active ร้อยละ 80

AUC = area under the curve; Cl = clearance; C_{max} = maximum concentration; CYP = cytochrome P450; hr = hour; L = Liter; V_d = volume of distribution; T_{max} = time to maximum plasma concentration; $t_{1/2}$ = half-life

ตารางที่ 2 ขนาดยากลุ่ม direct oral anticoagulants ในข้อบ่งใช้รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำและข้อบ่งใช้อื่น[4]

ข้อบ่งใช้ และขนาดยา	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Venous thromboembolism	10 mg BID 7 วัน ตามด้วย 5 mg BID	60 mg OD	15 mg BID 21 วัน ตามด้วย 20 mg OD	150 mg BID
Atrial fibrillation	5 mg BID	60 mg OD	15 mg OD	110 หรือ 150 mg BID
Thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty	2.5 mg BID	ไม่มีข้อบ่งใช้	10 mg OD	220 mg OD
การปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตบกพร่อง	*VTE:* ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา *AF:* creatinine ≥1.5 mg/dL: 2.5 mg BID *Thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty:* ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา[8]	*VTE:* CrCl 15–50 mL/min: 30 mg OD *AF:* CrCl 15–50 mL/min: 30 mg OD[9]	*VTE:* CrCl ≥30 ml/min: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา *AF:* CrCl 15–50 mL/min: 15 mg OD *Thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty:* ≥30 mL/min ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา[10]	*VTE, AF:* CrCl 30–50 mL/min: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา *Thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty:* ไม่มีข้อมูล[11]

AF = atrial fibrillation; BID = bis in die (วันละ 2 ครั้ง); CrCl = creatinine clearance; dL = deciliter; mg = milligram; min = minute; OD = ommi die (วันละครั้ง); VTE = venous thromboembolism

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่ม DOAC

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบได้บ่อย (มากกว่าร้อยละ 10) ซึ่งเป็นผลจากคุณสมบัติในการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดนั้น สามารถพบได้เหมือนกันในยาทุกชนิด คือ อาการเลือดไหลไม่หยุด นอกจากนี้ ยังพบอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ แตกต่างกันไป เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร ประจำเดือนมามากผิดปกติ เลือดออกใต้ผิวหนัง ภาวะโลหิตจาง ไม่สบายท้อง ปวดท้อง (ตารางที่ 3)

ปฏิกิริยาระหว่างยาของยากลุ่ม DOAC

ปฏิกิริยาระหว่างยาที่พบบ่อยของยากลุ่ม DOAC กับยาอื่น ๆ สามารถแบ่งได้ 3 ลักษณะ คือ[12]

1. ยาที่มีผลต่อ renal clearance ได้แก่ ยากลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), diuretics, angiotensin converting enzyme inhi–bitors (ACEIs), angiotensin II receptor blockers (ARBs) และ immunosuppressants (cyclosporine, tacrolimus, sirolimus และ everolimus) ซึ่งการใช้ยาดังกล่าวนี้ร่วมกับยากลุ่ม DOAC พบว่า ไม่จำเป็นต้องทำการปรับขนาดยากลุ่ม DOAC แต่แนะนำให้ติดตามการทำงานของไตเมื่อใช้ยาร่วมกัน หากพบการทำงานของไตบกพร่องก็ให้ทำการปรับขนาดยากลุ่ม DOAC ตามค่าการทำงานของไตดังแสดงในตารางที่ 2

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 31 No 2 May-Aug 2021:196-207

ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่ม direct oral anticoagulants

อาการไม่พึงประสงค์	Apixaban[8]	Edoxaban[9]	Rivaroxaban[10]	Dabigatran[11]
มากกว่าร้อยละ 10	อาการเลือดไหลไม่หยุด	อาการเลือดไหลไม่หยุด	อาการเลือดไหลไม่หยุด	อาการเลือดไหลไม่หยุด
ร้อยละ 1-10	ประจำเดือนมามากผิดปกติ เลือดออกตามไรฟัน ปัสสาวะมีเลือดปน ภาวะโลหิตจาง เลือดออกทวารหนัก แผลฟกช้ำ เลือดดำเดาไหล ไอเป็นเลือด	เลือดออกใต้ผิวหนัง ผื่น เลือดออกในทางเดินอาหาร เลือดออกในช่องคลอด เลือดออกในทางเดินปัสสาวะ เลือดกำเดาไหล เลือดออกคอหอย	อาการคัน แผลปริแตก ปวดท้อง เลือดออกในทางเดินอาหาร เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นผิดปกติ นอนไม่หลับ กระวนกระวาย เหนื่อย ปวดหลัง	ไม่สบายท้อง ปวดท้อง อาหารไม่ย่อย กรดไหลย้อน เลือดออกในทางเดินอาหาร
น้อยกว่าร้อยละ 1	Allergic angioedema, anaphylaxis, hyper-sensitivity reaction	Interstitial pulmonary disease, อาการเลือดออกในกะโหลกศีรษะ	Agranulocytosis, anaphylactic shock, angioedema	กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน allergic angioedema, anaphylactic shock

2. ยาที่มีผลต่อ hepatic clearance ผ่าน cytochrome P450 (CYP) 3A4 และ p-glycoprotein (P-gp) ซึ่งควรระมัดระวังการใช้ยาดังกล่าวนี้ร่วมกับยากลุ่ม DOAC (ตารางที่ 4) โดยเฉพาะห้ามใช้หรือไม่แนะนำให้ใช้ยาต่อไปนี้ร่วมกับยากลุ่ม DOAC ได้แก่ HIV protease inhibitors, itraconazole และ ketoconazole (ยกเว้น edoxaban ที่สามารถใช้ร่วมกับ itraconazole และ ketoconazole ได้ แต่ต้องปรับลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่ง)

3. ยาที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือด เช่น antiplatelets (aspirin, $P2Y_{12}$ inhibitors) รวมถึงยาที่มีฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดด้วย (เช่น NSAIDs, systemic corticosteroids) จึงควรระมัดระวังการใช้ยากลุ่ม DOAC ร่วมกับยากลุ่มดังกล่าวนี้ เนื่องจากจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด bleeding ดังนั้น หากจำเป็นต้องใช้ยาร่วมกัน จำเป็นต้องติดตามผลข้างเคียงในการเกิด bleeding ด้วย

แนวทางการใช้ยาในผู้ป่วย venous thromboembolism

แนวทางเวชปฏิบัติของ American College of Chest Physicians (CHEST) ได้รวบรวมแนวทางการรักษาทั้ง DVT และ PE เข้าไว้ด้วยกัน[14] ซึ่งต่างจากแนวทางเวชปฏิบัติของ European Society of Cardiology (ESC) ที่ได้แยกแนวทางการรักษา DVT[15] และ PE[16] ออกจากกัน (ตารางที่ 5) อย่างไรก็ตาม ทั้งสองแนวทางมีหลักการใกล้เคียงกัน คือ พิจารณาให้การรักษาเป็น 3 ระยะ ได้แก่ initial treatment (5-21 วัน), long-term treatment (3-6 เดือน) และ extended treatment (มากกว่า 3-6 เดือน) โดย CHEST แนะนำการรักษาในระยะ long term ด้วยยากลุ่ม DOAC มากกว่า vitamin K antagonists (VKA) แต่ ESC แนะนำให้ใช้ได้ทั้ง DOAC และ VKA ซึ่งโดยทั่วไป ผู้ป่วยจะต้องใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเป็นระยะเวลา 3 เดือน หากต้องการใช้ในระยะเวลาที่นานกว่านี้ ต้องพิจารณาโรคร่วมของผู้ป่วย ความเสี่ยงในการเกิด VTE ซ้ำ รวมทั้งประโยชน์และโทษที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยร่วมด้วย

ผลลัพธ์ทางคลินิกของการใช้ยา DOAC

ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานที่ทำการศึกษาข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากลุ่ม DOAC จำนวน 12 การศึกษา โดยเป็นการศึกษาที่เกี่ยว

ตารางที่ 4 ปฏิกิริยาระหว่างยาต่อระดับยา direct oral anticoagulants แต่ละชนิดในพลาสมา (area under the curve)[13]

ยา	กลไก	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
ยารักษาการเต้นของหัวใจผิดจังหวะ					
Amiodarone	แย่งจับกับ P-gp ปานกลาง	+12 ถึง 60%	ไม่มีข้อมูล	+40%	มีผลน้อย
Diltiazem	แย่งจับกับ P-gp และยับยั้ง CYP3A4 อย่างอ่อน	ไม่มีผล	+40%	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Dronedarone	แย่งจับกับ P-gp และยับยั้ง CYP3A4 อย่างอ่อน	+70 ถึง 100%*	ไม่มีข้อมูล	+85%†	มีผลปานกลาง*
Quinidine	แย่งจับกับ P-gp	+53%	ไม่มีข้อมูล	+77%	ไม่มีข้อมูล
Verapamil	แย่งจับกับ P-gp และยับยั้ง CYP3A4 อย่างอ่อน	+12 ถึง 180%†	ไม่มีข้อมูล	+53%	ไม่มีผล
ยาปฏิชีวนะ					
Clarithromycin และ erythromycin	แย่งจับกับ P-gp ปานกลาง และยับยั้ง CYP3A4 สูง	+15 ถึง 20%	+60%	+90%†	+34% (erythromycin)/ +54% (clarithromycin)
Rifampicin	กระตุ้น P-gp/BCRP และ CYP3A4/CYP2J2	-66%‡	-54%‡	-35% (แต่มี active metabolite เพิ่มขึ้น)	ลดได้ถึง 50%‡
ยาต้านไวรัส					
HIV protease inhibitors	กระตุ้นหรือยับยั้ง P-gp/ BCRP และยับยั้งCYP3A4	ไม่มีข้อมูล*	เพิ่มขึ้นมาก*	ไม่มีข้อมูล*	เพิ่มได้ถึง 153%*
ยาต้านเชื้อรา					
Fluconazole	ยับยั้ง CYP3A4	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	+42% (กรณีให้แบบทั่วร่างกาย)
Itraconazole และ ketoconazole	แย่งจับกับ P-gp/BCRP อย่างแรง และยับยั้ง CYP3A4	+140 ถึง 150%*	+100%*	+87 ถึง 95%†	เพิ่มได้ถึง 160%*
อื่น ๆ					
Naproxen	แย่งจับกับ P-gp	ไม่มีข้อมูล	+55%	ไม่มีผล	ไม่มีข้อมูล

* ห้ามใช้หรือไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน; † พิจารณาปรับขนาดยาหรือเปลี่ยนไปใช้ DOAC ชนิดอื่น;
‡ ห้ามใช้ เนื่องจากระดับยา DOAC ในพลาสมาลดลง
+ ระดับยา DOAC ในพลาสมาเพิ่มขึ้น; - ระดับยา DOAC ในพลาสมาลดลง
BCRP = breast cancer resistance protein; CYP = cytochrome P450; P-gp = p-glycoprotein

ตารางที่ 5 แนวทางการใช้ยารักษา deep vein thrombosis และ pulmonary embolism จาก American College of Chest Physicians (CHEST) และ European Society of Cardiology (ESC)

American College of Chest Physicians (CHEST)[14]	European Society of Cardiology (ESC)
การรักษา DVT และ PE 1. ในผู้ป่วยที่เป็น proximal DVT หรือ PE แนะนำให้รักษาแบบ long-term (3 เดือน) ในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงจากการผ่าตัด 2. ในผู้ป่วยที่เป็น DVT ที่ขา หรือเป็น PE: • ไม่เป็นมะเร็ง การรักษาแบบ long-tern: แนะนำ dabigatran, rivaroxaban, apixaban, หรือ edoxaban มากกว่า VKA • เป็นมะเร็ง การรักษาแบบ long-term: แนะนำ LMWH • ผู้ที่ได้รับการรักษาใน extended therapy: แนะนำให้ใช้ยาชนิดเดิมที่เคยใช้ตอน 3 เดือนแรก 3. ในผู้ป่วยที่เป็น unprovoked DVT ที่ขา* หรือเป็น PE ที่มีปัจจัยเสี่ยงจากการผ่าตัดหรือปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวกับการผ่าตัด: แนะนำให้ใช้ยาเพียง 3 เดือน 4. ในผู้ป่วยที่เป็น unprovoked proximal DVT ที่ขา หรือเป็น PE ที่ได้รับวินิจฉัยครั้งแรก: • ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกต่ำถึงปานกลาง: แนะนำให้ใช้ยาแบบ extended therapy (ไม่มีกำหนดหยุดใช้ยา) • ผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกสูง: แนะนำให้ใช้ยาในระยะเวลา 3 เดือน 5. ในผู้ป่วยที่เป็น secondary unprovoked VTE (เป็น VTE ซ้ำโดยไม่มีปัจจัยกระตุ้น): • ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกต่ำและปานกลาง: แนะนำให้ใช้ยาแบบ extended therapy (ไม่มีกำหนดหยุดใช้ยา) • ผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกสูง: แนะนำให้ใช้ยาในระยะเวลา 3 เดือน 6. ในผู้ป่วยที่เป็น DVT ที่ขา หรือเป็น PE และเป็นมะเร็ง ทั้งผู้ที่มีและไม่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกสูง: แนะนำให้ใช้ยาแบบ extended therapy (ไม่มีกำหนดหยุดใช้ยา)	**การรักษา DVT** [15] 1. Initial treatment: แนะนำ parenteral anticoagulant แล้วเปลี่ยนไปใช้ VKA หรือเริ่มต้นให้ยากลุ่ม DOAC ในขนาดสูง[#] 2. Long-term treatment: แนะนำ DOAC หรือ VKA[#] 3. Extended phase: การตัดสินใจรักษาขึ้นกับผู้ป่วยเฉพาะราย **การรักษา PE: ระยะสั้น**[16] 1. ให้ parenteral anticoagulant ทันทีในระหว่างรอผลการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงถึงปานกลางในการเกิด PE: แนะนำให้ใช้ LMWH หรือ fondaparinux มากกว่า UFH^ 2. การใช้ยากลุ่ม VKA เมื่อใช้ร่วมกับ UFH, LMWH, หรือ fondaparinux ควรใช้ควบคู่ไปร่วมกันอย่างน้อย 5 วันและจนกระทั่งค่า INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0 เป็นเวลาสองวัน[%] **การรักษา PE: ระยะยาวและการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ**[16] 3. ควรให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วย PE ทุกคนเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน 4. สำหรับผู้ป่วยที่เป็น PE ครั้งแรก หรือเป็น VTE ซ้ำที่เกิดจากปัจจัยเสี่ยงหลักที่สามารถกำจัดได้: แนะนำให้หยุดยาหลัง 3 เดือน 5. สำหรับผู้ป่วยที่เป็น VTE ซ้ำ และไม่มีปัจจัยเสี่ยงหลักที่สามารถกำจัดได้: แนะนำให้ใช้ยาเกิน 3 เดือน และไม่มีกำหนดการหยุดใช้ยา 6. ผู้ป่วยที่เป็น PE ครั้งแรก และไม่สามารถระบุปัจจัยเสี่ยงได้ หรือมีปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถกำจัดได้ที่นอกเหนือจาก antiphospholipid antibody syndrome หรือมี minor transient หรือปัจจัยเสี่ยงที่ผันกลับได้ อาจจะพิจารณาใช้ยานานเกินกว่า 3 เดือน และไม่มีกำหนดการหยุดใช้ยา 7. การใช้ DOAC ระยะยาวในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นมะเร็ง ควรใช้ DOAC ในขนาดยาที่ลดลง เช่น apixaban 2.5 mg BID หรือ rivaroxaban 10 mg OD ทั้งนี้ ควรพิจารณาใช้หลังรักษาไปแล้ว 6 เดือน

* isolated distal or proximal; # ผู้ป่วย DVT ทุกคนจำเป็นต้องได้รับการรักษาใน initial และ long-term treatment;

^ แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีค่า CrCl ≤30 mL/min หรือผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนมาก โดยขนาดยาของ UFH จะปรับตามค่า activated partial thromboplastin time;

% อาจเริ่มต้นใช้ยา warfarin ในขนาด 10 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี หรือขนาดต่ำกว่า 5 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยสูงอายุ

BID = twice daily; CrCl = creatinine clearance; DOAC = direct oral anticoagulants; DVT = deep vein thrombosis; LMWH = low-molecular-weight heparin; mg = milligram; OD = once daily; PE = pulmonary embolism; UFH = unfractionated heparin; VKA = vitamin K antagonists

ข้องกับการรักษา VTE ซึ่งอยู่ในขอบเขตของบทความนี้ จำนวน 3 การศึกษา แบ่งเป็นการศึกษาที่รวบรวมผลของ DOAC ทั้งกลุ่มจำนวน 2 การศึกษา[17, 18] และเป็นการศึกษาที่เปรียบเทียบผลของ DOAC แต่ละชนิดอีก 1 การศึกษา[19]

การศึกษาของ Elsbaie และคณะ[17] เป็นการรวบรวมการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) จำนวน 10 การศึกษา เป็นการศึกษาผลของ DOAC เทียบกับ VKA ในผู้ป่วยที่เป็น thrombophilia ผลลัพธ์รวมของการเกิด recurrent VTE และ major/clinically relevant non-major bleeding คือ relative risk (RR) 0.70 (95% confidence interval [CI] 0.34–1.44, I^2=0%) และ RR 0.92 (95%CI 0.62-1.36, I^2=23%) ตามลำดับ

อีกการศึกษาของ Elshafei และคณะ[18] เป็นการรวบรวมผลของ DOAC เทียบกับ warfarin จากการศึกษารูปแบบ observational study จำนวน 4 การศึกษา ในผู้ป่วยที่เป็นโรคอ้วน โดยพบผลลัพธ์รวมของการเกิด recurrent VTE และ major bleeding คือ odd ratio (OR) 1.07 (95%CI 0.93–1.23, I^2=0%) และ OR 0.80 (95%CI 0.54–1.17, I^2=0%) ตามลำดับ ซึ่งผลลัพธ์ของทั้งสองการศึกษาสอดคล้องกัน คือ ผลของ DOAC ต่อการเกิด recurrent VTE และ major bleeding ไม่แตกต่างจาก VKA หรือ warfarin

การศึกษาของ Sterne และคณะ[19]เป็นการรวบรวมการศึกษารูปแบบ RCT จำนวน 9 การศึกษาในแบบการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย โดยเป็นการศึกษาผลของ DOAC แต่ละชนิดเปรียบเทียบกับ warfarin พบว่า DOAC ทุกชนิดไม่ได้ลดความเสี่ยงในการเกิด symptomatic VTE, symptomatic DVT หรือ symptomatic PE แต่พบว่า apixaban (5 mg bid) และ rivaroxaban (15 mg bid then 20 mg od) สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด major bleeding ได้ โดยมี OR 0.33 (95%CI 0.18–0.56) และ OR 0.55 (95%CI 0.37-0.80) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับยา warfarin

การใช้ยากลุ่ม DOAC ในประเทศไทย

ยากลุ่ม DOAC ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยซึ่งมีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาและป้องกันทั้ง DVT และ PE ได้แก่ apixaban, dabigatran, edoxaban และ rivaroxaban[20] ยาทุกตัวในกลุ่มนี้จัดเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ เนื่องจากมีราคาสูง หากผู้ป่วยมีความจำเป็นที่ต้องใช้ยาดังกล่าว จะต้องเสียค่าใช้จ่ายเองหรือขึ้นอยู่กับสิทธิการรักษาพยาบาลที่สามารถเบิกจ่ายได้[21]

ตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน โดยสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ ได้แนะนำการรักษา DVT หรือ PE ด้วย heparin 5-10 วัน ตามด้วยยา warfarin ติดต่อกันเป็นเวลา 3 เดือน โดยกำหนดค่า target INR ให้อยู่ในช่วง 2.0-3.0 หากมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิด DVT หรือ PE หลงเหลืออยู่ ควรให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานต่ออีกอย่างน้อย 6 เดือน ส่วนยาในกลุ่ม DOAC นั้น ยังไม่มีการกล่าวถึงในแนวทางการรักษา DVT หรือ PE ของประเทศไทย[22]

นอกจากนี้ ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ DOAC สำหรับรักษา VTE แต่มีการศึกษาที่เป็นการทบทวนรูปแบบและความเหมาะสมของขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ในผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังเป็นเวลา 1 ปีหลังจากได้รับยา ผลการศึกษาในผู้ป่วย 103 ราย (475 ใบสั่งยา) พบการใช้ยากลุ่ม DOAC สำหรับป้องกันโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด (ischemic stroke/systemic embolism) ในผู้ป่วย non-valvular atrial fibrillation (NVAF) จำนวน 75 ราย, รักษา VTE จำนวน 20 ราย และป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ VTE จำนวน 8 ราย โดยยากลุ่ม DOAC ที่มีการสั่งใช้ ได้แก่ rivaroxaban 229 ใบสั่งยา, dabigatran 162 ใบสั่งยา และ apixaban 84 ใบสั่งยา ผู้ป่วยร้อยละ 76 ได้รับการตรวจวัดค่าการทำงานของไตก่อนได้รับยา และร้อยละ 66 ได้รับการติดตามค่าการทำงานของไตอย่างน้อย 1 ครั้งในระหว่างที่

ได้รับยา พบการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ DOAC ในผู้ป่วย 48 ราย และพบใบสั่งยาร้อยละ 22 มีขนาดยาที่ไม่เหมาะสม โดยเป็นการใช้ยาขนาดต่ำเกินไป ขนาดยาสูงเกินไป และสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ เท่ากับร้อยละ 10, 8 และ 4 ตามลำดับ จากการศึกษาการสั่งใช้ยากลุ่ม DOAC ในผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลศรีนครินทร์ แสดงให้เห็นว่า การสั่งใช้ยา DOAC ส่วนใหญ่มีความเหมาะสมทั้งในด้านข้อบ่งใช้ ขนาดยา และการตรวจวัดค่าการทำงานของไตก่อนและระหว่างการใช้ยา อย่างไรก็ตาม ก็ยังพบว่ามีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ได้รับการติดตามดังกล่าวไม่เพียงพอ และได้รับยาในขนาดที่ไม่เหมาะสมด้วย[23]

บทสรุป

ยากลุ่ม DOAC เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มีข้อบ่งใช้สำหรับ AF, VTE และป้องกันการเกิด VTE ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเข่าและสะโพก ซึ่งขนาดยาและความถี่ของการใช้ยาขึ้นกับการรักษาในแต่ละข้อบ่งใช้ ยากลุ่มนี้ต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จึงต้องติดตามการทำงานของไตเพื่อปรับขนาดยา และติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา คือ การเกิดภาวะเลือดออก หลักฐานเชิงประจักษ์ในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่า ยากลุ่ม DOAC ลดการเกิด recurrence VTE, major bleeding และ clinically relevant non-major bleeding ได้ไม่แตกต่างจาก warfarin แต่เมื่อพิจารณาผลของ DOAC แต่ละชนิดพบว่า apixaban และ rivaroxaban สามารถลดความเสี่ยงการเกิด major bleeding ได้ดีกว่า warfarin สำหรับในประเทศไทย DOAC จัดเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ และแนวทางการรักษา VTE ของประเทศไทยได้แนะนำให้ใช้ยา heparin และ warfarin ยังไม่มีการกล่าวถึงการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดตัวอื่น ๆ อย่างไรก็ตามในทางเวชปฏิบัติยังพบการใช้ยากลุ่ม DOAC ตามข้อบ่งใช้ข้างต้น ดังนั้น ความรู้ความเข้าใจคุณสมบัติด้านต่าง ๆ ของยาจึงมีความสำคัญสำหรับเภสัชกรเพื่อส่งเสริมการใช้ยาอย่างเหมาะสมและปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

เอกสารอ้างอิง

1. Daniel MW, Nathan PC, Sara RV. Venous thromboembolism. In: Joseph TD, Robert LT, Gary CY, Gary RM, Barbara GW, Michael PL (eds). Pharmacotherapy: a pathophysiological approach. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2017. p. 231-60.
2. ยิ่งยง ชินธรรมมิตร์. การหาสาเหตุของภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในผู้ใหญ่. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2560;27(4):433-7.
3. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis. Circ Res. 2016;118(9):1340-7.
4. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(5):1056-65.
5. Garmo C, Bajwa T, Burns B. Physiology, clotting mechanism. 2020. [cited 2020 July 11]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507795/.
6. Ann KW, Edith AN. Thrombosis. In: Koda-Kimble MA, Alldredge BK, editors. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. p. 345-76.
7. Micromedex® (electronic version). Truven Health Analytics, Inc. Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2020 July 9]. Available from: https://www.micromedexsolutions.com.
8. Diane MFS, Jonathan MZ. Apixaban: Drug information. [cited 2020 June 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/apixaban-drug-information?search=Apixaban&source=panel_search_result&selectedTitle=1~149&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
9. Diane MFS, Jonathan MZ. Edoxaban: Drug information. [cited 2020 June 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/edoxaban-drug-information?search=edoxaban%20drug%20

information&source=panel_search_result&selectedTitle=1~102&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.

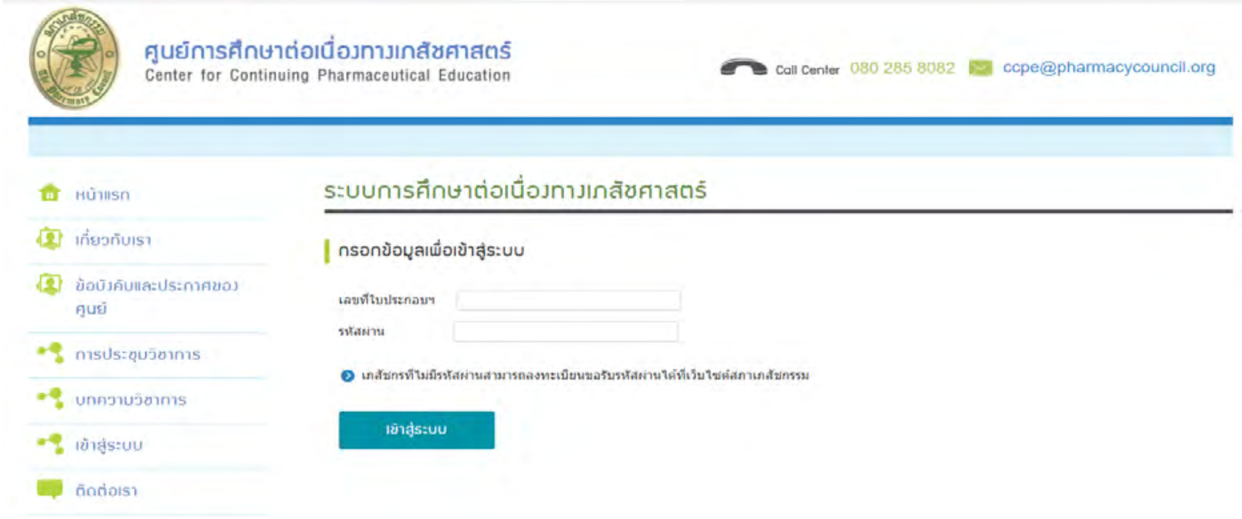
10. Diane MFS, Jonathan MZ. Rivaroxaban: Drug information. [cited 2020 June 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/rivaroxaban-drug-information?search=rivaroxaban%20drug%20information&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
11. Diane MFS, Jonathan MZ. Dabigatran: Drug information.[cited 2020 June 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/dabigatran-drug-information?search=dabigatran%20drug%20information&source=panel_search_result&selectedTitle=1~143&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
12. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev. 2017;31(4):193-203.
13. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39:1330-93.
14. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2016;149(2):315-52.
15. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur Heart J. 2017;39(47):4208-18.
16. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019;41(4):543-603.
17. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Büller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2019;17(4):645-56.
18. Elshafei MN, Mohamed MFH, El-Bardissy A, Ahmed MB, Abdallah I, Elewa H, et al. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in morbidly obese patients with acute venous thromboembolism: systematic review and a meta-analysis. J Thromb Thrombolysis. 2021;51(2):388-96.
19. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, López-López JA, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2017;21(9):1-386.
20. สำนักคณะกรรมการอาหารและยา. ตรวจสอบการอนุญาต. [สืบค้นเมื่อ 20 กรกฎาคม 2563]. สืบค้นจาก: http://porta.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_ALL/MAIN/SEARCH_CENTER_MAIN.aspx.
21. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. ประกาศคณะกรรม–การพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๖๒. [สืบค้นเมื่อ 11 กรกฎาคม 2563]. สืบค้นจาก: http://dmsic.moph.go.th/index/dataservice/97/0.

คำชี้แจง

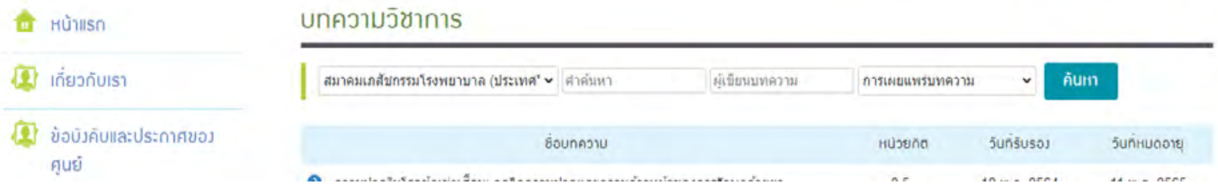
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

1. ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
   สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: https://www.thaihp.org

2. ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่เว็บไซต์ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



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



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป

3. ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์