



นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

- ผลลัพธ์ของการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการประสานรายการยาที่บ้านที่ดำเนินการโดยเภสัชกร209
นงนภัส ชันแก้ว, พิระพัฒน์ สิงห์จันทร์

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

- กรณีศึกษาภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากอริโคนาโซล221
รสสุคนธ์ ทาซัด

พิษวิทยา (Toxicology)

- ภาวะพิษจากก๊าซคาร์บอนมอนนอกไซด์229
วุฒิเชษฐ รุ่งเรือง, ฐิติพล เยาวลักษณ์

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

- อิเทลแคลซีไทด์ ทางเลือกใหม่ในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ237
พรชนก สายเชื้อ, ธัญรัตน์ เกษสิทธิ์

- ยารักษาโรคจิตเภท: อะมิซัลไพรด์251
อรรณพ ภูประดิษฐ์

บทความปริทัศน์ (Review Article)

- น้ำเกลือล้างจมูกชนิดไฮเปอร์โทนิกกับการรักษาโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้และโรคไซนัสอักเสบ268
กัณฑ์กนก ชัยผดุง

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

- การปรับขนาดยารักษาโรคติดเชื้อ coronavirus disease 2019 (COVID-19) ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและได้รับการบำบัดทดแทนไต.....278
ธนิยา เจริญเสรีรัตน์, วีรชัย ไชยจามร

- เดล นีโอ คาร์ดิโอพอลิเกีย สูตรดัดแปลง293
ธนิศ วิริยะธารากิจ

- Index306

Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล



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

วัตถุประสงค์

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

ที่ปรึกษา

(Consultants)

- : ญ.รศ. ธิดา นิงสานนท์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ญ. ปราณี ภิญโญวัฒนากร สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภก. อำนวย พฤกษ์ภาคภูมิ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

บรรณาธิการ

(Editor in Chief)

- : ญ.รศ.ดร. บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

รองบรรณาธิการ

(Associate Editors)

- : ญ. วิมล อนันต์สกุลวัฒน์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ญ. จันทิมา โยธาพิทักษ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี
ภก.รศ. ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

กองบรรณาธิการ

(Editorial Board)

- : ภก.รศ.ดร. จีรพงศ์ สุขศิริวรพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ภก.ผศ. ศุภพัทธ์ ชุมนุมวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ญ. เจนนิษฐ์ มินวัฒนา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ญ. ศยามล สุขชา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ญ.ศ. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ภก.รศ.ดร. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ญ.ผศ.ดร. สิริพรรณ พัฒนาฤดี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ภก.รศ.ดร. ชีระ ฤทธิรอด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ญ.รศ.ดร. นฤมล เจริญศิริพกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ญ.รศ.ดร. วีรวรรณ อุทัยภักดี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ภก.ผศ.ดร. เชิดชัย สุนทรภาส คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ญ.รศ.ดร. อัญชลี เพิ่มสุวรรณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ญ.ผศ.ดร. พัทธวีภา สุวรรณพรหม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ภญ.ผศ.ดร. ศิริตรี สุทธิจิตต์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ภก.ผศ. พีรวัฒน์ จินาทองไทย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ภก.ผศ.ดร. แสงว วัชรธนกิจ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ภญ.รศ.ดร. จุราพร พงศ์เวชรักษ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ภก.รศ.ดร. อรัณย์ เจษฎาญาณเมธา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ภก.ผศ.ดร. คณินท์ รังสาดทอง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ภญ.รศ. พรวลัย บุญเมือง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
ภญ.ผศ.ดร. อินทิรา กาญจนพิบูลย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
ภก.รศ.ดร. สุรศักดิ์ ไชยสงค์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม
ภญ. นวกรณ์ วิมลสารวงศ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
ภญ. มณวรัตน์ เลหาจรีพันธ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
ภญ.รศ.ดร. โปยม วงศ์ภูวรักษ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภญ. อัมพร อยู่บาง สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ผู้จัดการวารสาร : ภญ. มยุรี องค์กรเจริญ
(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 : บทความในวารสารเป็นความคิดเห็นและอยู่ในความรับผิดชอบของผู้พิมพ์ และถือเป็นลิขสิทธิ์ของ
สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (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. ต้นฉบับต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือเผยแพร่ที่ไหนมาก่อนและไม่อยู่ระหว่างการพิจารณาของวารสารอื่น จัดพิมพ์ในรูปแบบตามที่กำหนด หากไม่ถูกต้องต้นฉบับจะถูกส่งคืนผู้นิพนธ์หลักเพื่อแก้ไข หลังจากแก้ไขแล้วบทความนั้นจะเข้าสู่กระบวนการทบทวนและประเมินคุณภาพ (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 และเรียงลำดับด้วยเลขตามที่ย่อในเนื้อเรื่อง

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 ในบทคัดย่อแสดงหัวข้อย่อได้แก่
 - ความเป็นมา (Background)
 - วัตถุประสงค์ (Objectives)
 - วิธีวิจัย (Method)
 - ผลการวิจัย (Results)
 - สรุปผล (Conclusion)
- **เนื้อเรื่อง:** เขียนเป็นภาษาไทย หรือ ภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยหัวข้อย่อได้แก่
 - 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)

เป็นบทความที่เขียนในรูปแบบรายงานผู้ป่วยที่เภสัชกรพบการเกิดปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา 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 เกสัชวิทยาของยา กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ยา และอาการข้างเคียง
- **เนื้อเรื่อง:** ประกอบด้วย
 - ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย และประวัติการใช้ยา
 - อาการสำคัญ
 - ผลการตรวจร่างกาย
 - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
 - ยาที่ได้รับก่อนเข้าโรงพยาบาล
 - การรักษาที่ได้รับในโรงพยาบาล
- **อภิปราย:** แสดงการวิเคราะห์ปัญหาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย 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)
- **ชื่อผู้พิมพ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้พิมพ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (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
 - o ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย และประวัติการใช้ยา
 - o อาการ/เหตุการณ์ที่แสดงถึงความปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยานั้น
 - o ผลการตรวจร่างกาย
 - o ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
 - o ยาที่ได้รับก่อนเข้าโรงพยาบาล
 - o การรักษา/การจัดการแก้ไข ที่ได้รับในโรงพยาบาล
- **อภิปราย:** แสดงการวิเคราะห์เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย 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)
- **ชื่อผู้พิมพ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้พิมพ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (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:** แสดงการวิเคราะห์เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยนั้น 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)
- **ชื่อผู้พิมพ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้พิมพ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (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 การเปลี่ยนแปลงสภาพยา การกำจัดยา)
 - ปฏิกริยาระหว่างยา
 - การศึกษาทางคลินิก
 - ข้อบ่งใช้

- คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา
- ขนาดยาและวิธีการให้ยา (ขนาดยาในเด็ก ผู้ใหญ่ ผู้ที่มีภาวะตับ/ไตบกพร่อง)
- อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ
- ข้อห้ามใช้ (ข้อห้ามใช้ในเด็ก สตรีตั้งครรภ์และมารดาที่ให้นมบุตร)
- อื่นๆ เช่น การเก็บรักษา ยา 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)
- **ชื่อผู้พิมพ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้พิมพ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (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)
- **ชื่อผู้พิมพ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (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 (ใช้เลขอารบิก) ที่เป็นตัวยกขึ้น เรียงเป็นลำดับเลขที่จากบทนำเรื่อยไปจนจบบทความ และเขียนเรียงเอกสารอ้างอิงตามแบบ Vancouver

1. การอ้างอิงบทความประเภทวารสาร ให้เขียนเรียงลำดับดังนี้

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

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

จิรพงศ์ สุขศิริวรพงศ์, จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย, มณวรรตน์ เลหาจิรพันธุ์, ดวงใจ จันทรัตน์, 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. ชื่อวารสาร (ดูจาก Pubmed Journals Database)[อินเทอร์เน็ต]. ปีที่พิมพ์ พร้อมวันที่และเดือน หากมี [สืบค้นเมื่อวันเดือนปี];ปีที่(ฉบับที่):เลขหน้า. สืบค้นจาก: URL DOI ดังตัวอย่าง

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

3. การอ้างอิงหนังสือ ตำรา

3.1 ถ้าอ้างอิงทั้งเล่ม ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

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

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

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

4. การอ้างอิงเว็บไซต์ ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

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

Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; updated 2012 June 15; [cited 2012 Nov 5]. Available from: [http://www.diabetesaustralia.com.au/en/ Understanding-Diabetes/DiabetesGlobally/](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 3 กันยายน - ธันวาคม 2564

Vol 31 No 3 Sep - Dec 2021

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

ผลลัพธ์ของการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการประสานรายการยากลับบ้านที่ดำเนินการโดยเภสัชกร209
นงนภัส ชันแก้ว, พิระพัฒน์ สิงห์พันธ์

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

กรณีศึกษาภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากกอร์โคนาโซล221
รสสุคนธ์ ทาซัด

พิษวิทยา (Toxicology)

ภาวะพิษจากก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์229
วุฒิชัย รุ่งเรือง, ฐิติพล เยาวลักษณ์

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

อิเทิลแคลซีไทด์ ทางเลือกใหม่ในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ237
พรชนก สายเชื้อ, ธัญรัตน์ เกษสถิตย์

ยารักษาโรคจิตเภท: อะมิซัลไพรด์251
อรรณพ ภู่อประดิษฐ์

บทความปริทัศน์ (Review Article)

น้ำเกลือล้างจมูกชนิดไฮเปอร์โทนิกกับการรักษาโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้และโรคไซนัสอักเสบ268
กัณฑ์กนก ชัยผดุง

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

การปรับขนาดยารักษาโรคติดเชื้อ coronavirus disease 2019 (COVID-19) ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
และได้รับการบำบัดทดแทนไต278
ธนียา เจริญเสรีรัตน์, วีรชัย ไชยจามร

เดล นีโอ คาร์ดิโอพอลิเกีย สูตรดัดแปลง293
ธนิต วิริยะธารากิจ

Index306

บทบรรณาธิการ

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับส่งท้ายของปี พ.ศ. 2564 ประกอบด้วยบทความจำนวน 8 เรื่อง

เรื่องแรก เป็นนิพนธ์ต้นฉบับ เรื่อง ผลลัพธ์ของการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการประสานรายการยากลับบ้านที่ดำเนินการโดยเภสัชกร เป็นผลงานวิจัยที่แสดงให้เห็นการพัฒนางานที่ส่งผลให้ลดความคลาดเคลื่อนทางยาได้

เรื่องที่สองเป็นบทความรายงานผู้ป่วย เรื่อง กรณีศึกษาภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากวอร์โคนาโซล ในบทความแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับวอร์โคนาโซลในเลือดกับอาการที่เกิดขึ้น รวมทั้งปัจจัยที่ส่งเสริมให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น

เรื่องที่สาม เป็นบทความพิษวิทยา เรื่อง ภาวะพิษจากก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ บทความนี้ผู้อ่านจะได้ทราบว่าภาวะพิษนี้เป็นอันตรายกับผู้ป่วยได้โดยไม่รู้ตัวเนื่องจากก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ไม่มีคุณสมบัติเตือน กล่าวคือ ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น และ ไม่ระคายเคือง

เรื่องที่สี่และห้า เป็นบทความข้อมูลยา โดยเรื่องแรกคือ อิเทลแคลซีไทด์ ทางเลือกใหม่ในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ และเรื่องต่อมา คือ ยารักษาโรคจิตเภท: อะมิซัลไพรด์

เรื่องที่หก เป็นนิพนธ์ปริทัศน์ เรื่อง น้ำเกลือล้างจมูกชนิดไฮเปอร์โทนิกกับการรักษาโรคโพรงจมูกอักเสบ จากภูมิแพ้และโรคไซนัสอักเสบ ผู้อ่านจะทราบกลไกการออกฤทธิ์ของน้ำเกลือชนิดเข้มข้น และข้อควรระวังในการใช้

เรื่องที่เจ็ดและแปดเป็น บทความการศึกษาต่อเนื่อง เรื่องแรกยังคงเกี่ยวข้องกับโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 โดยเป็นเรื่องการปรับขนาดยารักษาโรคติดเชื้อ coronavirus disease 2019 (COVID-19) ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและได้รับการบำบัดทดแทนไต และเรื่องสุดท้ายคือเรื่อง เดล นีโอ คาร์ดิโอพัสเกีย สูตรดัดแปลง น่าสนใจทั้งสองเรื่อง เภสัชกรสามารถอ่านและเข้าไปที่ www.ccpe.pharmacycouncil.org ตอบคำถามเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิตได้

เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร. บุษบา จินดาวิจักษณ์

บรรณาธิการ

ผลลัพธ์ของการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการประสานรายการยากลับบ้านที่ดำเนินการโดยเภสัชกร

Outcomes of Utilizing Computer Program in Medication Reconciliation from Hospital to Home by Pharmacist

นงนภัส ชันแก้ว ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: nongnaphatkup@gmail.com

Nongnaphat Khankaew, B.Pharm.

Pharmacy Department, Sunpasitthiprasong Hospital
Corresponding author e-mail: nongnaphatkup@gmail.com

พีระพัฒน์ สิงห์จันทร์ ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์
e-mail: peerapat6645@gmail.com

Peerapat Singkan, B.Pharm.

Pharmacy Department, Sunpasitthiprasong Hospital
e-mail: peerapat6645@gmail.com

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ความคลาดเคลื่อนทางยาจากการสั่งจ่ายยาส่วนใหญ่พบในขั้นตอนส่งจ่ายยากลับบ้าน การใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์เป็นเครื่องมือช่วยเภสัชกรประสานรายการยาก่อนจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้าน โดยโปรแกรมฯ สามารถพิมพ์ใบสั่งยากลับบ้านที่มีรายการยาต่อเนื่องที่ผู้ป่วยได้รับได้

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลลัพธ์ของการประสานรายการยากลับบ้านด้วยการใช้โปรแกรมฯ และเปรียบเทียบความคลาดเคลื่อนทางยาจากการสั่งจ่ายยาที่บ้านที่พิมพ์จากโปรแกรมฯ กับการเขียนด้วยลายมือ

วิธีวิจัย: การวิจัยกึ่งทดลอง เก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าจากใบสั่งยากลับบ้านสำหรับผู้ป่วยในหอผู้ป่วยอายุรกรรมเป็นเวลา 3 เดือน ในเวลาราชการ วิเคราะห์ผลโดยสถิติเชิงพรรณนาและสถิติเชิงอนุมาน (Chi-square test, Fisher's exact test, และ t-test)

ผลการวิจัย: ใบสั่งยากลับบ้านทั้งหมด 2,428/14,338 (ใบ/รายการ) ประกอบด้วยใบสั่งยาเขียนด้วยลายมือ 2,367/13,890 (ใบ/รายการ) และใบสั่งยาพิมพ์จากโปรแกรมฯ 61/448 (ใบ/รายการ) พบความคลาดเคลื่อนทางยาทั้งหมด 139/150 (ใบ/รายการ) (ร้อยละ 5.7/1.0) เกิดจากการเขียนด้วยลายมือทั้งหมด ไม่พบความคลาดเคลื่อนในใบสั่งยาที่พิมพ์จากโปรแกรมฯ ซึ่ง

Abstract

Background: Most of the prescribing errors were found in the discharge process. A computer program was utilized as a tool for pharmacist to do medication reconciliation (MR) before discharging patients. The program will print prescription containing medications to be continued at home.

Objectives: To study the outcomes of MR at discharge process by using computer program and to compare medication errors (ME) from the discharge prescriptions that were printed from the program with those from handwritten prescriptions.

Method: The research was a quasi-experimental design. Data were prospectively collected from discharge prescriptions for the patients in medical wards over a three-month period during official hours. The data were analyzed by descriptive statistics and inferential statistics (Chi-square test, Fisher's exact test, and t-test).

Results: The total number of discharge

รับบทความ: 11 กรกฎาคม 2564

แก้ไข: 23 พฤศจิกายน 2564

ตอบรับ: 25 พฤศจิกายน 2564

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) ความคลาดเคลื่อนที่พบและแก้ไข ได้แก่ ขนาดได้รับมากเกินไป ขนาดได้รับน้อยเกินไป ผิดวิธีบริหารยา ผิดปริมาณ และได้รับยาไม่จำเป็น ร้อยละ 32.0, 19.3, 18.7, 10.7 และ 9.4 ตามลำดับ

สรุปผล: การประสานรายการยากลับบ้านด้วยการใช้โปรแกรมฯ สามารถป้องกันความคลาดเคลื่อนทางยาได้ และใบสั่งยากลับบ้านที่พิมพ์จากโปรแกรมฯ ที่มีรายการยาต่อเนื่องที่ผู้ป่วยได้รับ มีความคลาดเคลื่อนทางยาน้อยกว่าการเขียนด้วยลายมือ

prescriptions was 2,428/14,338 (prescriptions/items). This included handwritten prescriptions totaling 2,367/13,890 (prescriptions/items) and prescriptions that were printed from the program totaling 61/448 (prescriptions/items). ME were observed in 139/150 (prescriptions/items) (5.7/1.0 percent), all of which were from handwritten prescriptions but no errors were found in printed prescriptions, the difference was statistically significant ($p\text{-value} < 0.05$). ME that were found and corrected were dosage too high, dosage too low, inappropriate route of administration, incorrect quantity of medication, and unnecessary drug therapy at the incidence of 32.0%, 19.3%, 18.7%, 10.7% and 9.4%, respectively.

Conclusion: MR at discharge process by using the computer program is able to prevent ME, and the discharge prescriptions for home medication that printed from the program were observed to have less ME than those of the handwritten prescriptions.

คำสำคัญ: การประสานรายการยา; โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำหรับการประสานรายการยา; ความคลาดเคลื่อนทางยา; ความคลาดเคลื่อนทางยาจากการสั่งใช้ยา

การอ้างอิงบทความ:

นนท์ส ชันแก้ว, พิระพัฒน์ สิงห์พันธ์. ผลลัพธ์ของการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการประสานรายการยากลับบ้านที่ดำเนินการโดยเภสัชกร. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(3):209-220.

Keyword: medication reconciliation; medication reconciliation program; medication errors; prescribing errors

Citation:

Khankaew N, Singkan P. Outcomes of utilizing computer program in medication reconciliation from hospital to home by pharmacist. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(3):209-220.

บทนำ

ความคลาดเคลื่อนทางการแพทย์เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับสามในประเทศสหรัฐอเมริกา และความคลาดเคลื่อนทางยาเป็นอุบัติการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดเป็นอันดับ 2 โดยพบร้อยละ 18.3¹ ซึ่งมี

ปัจจัยด้านบุคลากรทางการแพทย์ และปัจจัยด้านระบบข้อมูลสารสนเทศ เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้อง² จากการทบทวนเวชระเบียน พบว่ากว่าครึ่งหนึ่งของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยานั้นเกิดขึ้นที่รอยต่อของการให้บริการ³ และประมาณร้อยละ 20 มีสาเหตุมาจากการสื่อสารหรือ

การส่งต่อข้อมูลไม่ครบถ้วนหรือคลาดเคลื่อน ซึ่งการส่งต่อข้อมูลเรื่องยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่หรือที่แพทย์ปรับเปลี่ยนชนิดหรือขนาดหรือความถี่นั้น มีความสำคัญมาก เพราะหากการสื่อสารในช่วงรอยต่อแต่ละช่วงไม่ดีก็อาจเกิดผลเสียกับผู้ป่วยได้⁴

การประสานรายการยาเป็นกระบวนการเปรียบเทียบรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่อย่างต่อเนื่องก่อนเข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลกับรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อแรกรับ ย้ายแผนก ย้ายหอผู้ป่วย หรือเมื่อถูกจำหน่ายกลับบ้าน ช่วยให้ผู้ป่วยได้รับยาที่ใช้อย่างต่อเนื่อง ลดความซ้ำซ้อนจากการใช้ยา และป้องกันความรุนแรงจากความเสี่ยงของการใช้ยาในผู้ป่วยได้ องค์การ The Joint Commission ของประเทศสหรัฐอเมริกาได้มีข้อกำหนดการประสานรายการยาสำหรับการรับรองคุณภาพโรงพยาบาล ไว้ในเป้าหมายความปลอดภัยของผู้ป่วยระดับชาติ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2005 จนถึงปัจจุบัน และประเทศไทยโดยสถาบันรับรองคุณภาพสถานพยาบาล (องค์การมหาชน) ได้ระบุกระบวนการนี้ไว้ในมาตรฐานโรงพยาบาลและบริการสุขภาพอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 จนถึงปัจจุบัน

มีรายงานการประสานรายการยาระหว่างรอยต่อของการดูแลรักษา ทำให้ค้นพบความคลาดเคลื่อนทางยา และสามารถแก้ไขปัญหามาได้ 3.5 ปัญหาต่อผู้ป่วยหนึ่งราย⁵ และการประสานรายการยาโดยเฉพาะเมื่อแรกรับและจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล เป็นกระบวนการที่ช่วยลดจำนวนผู้ป่วยที่มีความไม่สอดคล้องกันของรายการยาได้อย่างมีนัยสำคัญถึงร้อยละ 66⁶ กระบวนการประสานรายการยาโดยเภสัชกรขณะจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล ช่วยลดความไม่สอดคล้องของรายการยาได้ร้อยละ 52 และลดการสูญเสียค่าใช้จ่ายที่จะต้องนำไปกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่ป้องกันได้ที่เกิดขึ้นหลังจำหน่ายผู้ป่วยไปแล้ว เป็นมูลค่าถึง 266 ดอลลาร์ต่อราย⁷

การศึกษาในประเทศไทยจำนวนหลายฉบับแสดงให้เห็นว่า การประสานรายการยาสามารถลดความคลาดเคลื่อนทางยาได้ ยกตัวอย่าง เช่น การศึกษาผลของกระบวนการประสานรายการยาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม

โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ รายงานว่าความคลาดเคลื่อนทางยาที่พบสามารถป้องกันและแก้ไขได้ทั้งหมดจากจำนวนผู้ป่วย 144 คน คิดเป็นร้อยละ 100 โดยการประสานงานกับแพทย์ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการประสานรายการยาเป็นระบบงานที่สามารถสร้างความปลอดภัยให้ผู้ป่วยและลดความคลาดเคลื่อนทางยาได้⁸ การศึกษาการป้องกันความคลาดเคลื่อนทางยาโดยใช้กระบวนการประสานรายการยาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยอายุรกรรมที่โรงพยาบาลระยอง พบว่าการไม่ได้รับยาเดิมที่เคยได้รับเป็นปัญหาจำนวนมากที่สุด รองลงมา เป็นปัญหาการได้รับยาที่มีขนาดและวิธีใช้ที่แตกต่างจากเดิม การดำเนินการแก้ไขปัญหาดังกล่าวด้วยการดำเนินงานประสานรายการยาคิดเป็นร้อยละ 100 และการยอมรับจากการปรึกษาปัญหาที่เกี่ยวข้องยาคิดเป็นร้อยละ 95.93⁹

นอกจากนี้ ยังพบว่าการส่งจ่ายยาโดยระบบคอมพิวเตอร์สามารถลดความคลาดเคลื่อนทางยาได้ โดยพบว่าการเขียนใบสั่งยาด้วยมือมีความคลาดเคลื่อนร้อยละ 0.16 สูงกว่าการส่งจ่ายด้วยระบบคอมพิวเตอร์ซึ่งมีความคลาดเคลื่อนร้อยละ 0.14¹⁰ และมีการศึกษาเปรียบเทียบความคลาดเคลื่อนจากการส่งจ่ายยาผ่านคอมพิวเตอร์กับความคลาดเคลื่อนจากการเขียนคำสั่งจ่ายยา พบความคลาดเคลื่อนจากการส่งจ่ายยาผ่านคอมพิวเตอร์ร้อยละ 4.8 และความคลาดเคลื่อนจากการเขียนคำสั่งจ่ายยาพบร้อยละ 6.7 ความคลาดเคลื่อนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อใช้คอมพิวเตอร์เข้าช่วยแทนการเขียนใบสั่งยา¹¹

จากรายงานประจำปี พ.ศ. 2562 ห้างจ่ายยาอายุรกรรม งานบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยใน กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ข้อมูลความคลาดเคลื่อนทางยาจากการสั่งจ่ายยาของห้องจ่ายยาอายุรกรรม เมื่อเทียบกับความคลาดเคลื่อนจากการสั่งจ่ายยาทุกประเภทพบว่าร้อยละ 77.1 เป็นความคลาดเคลื่อนที่เกิดขึ้นในขั้นตอนการสั่งจ่ายยากลับบ้าน ซึ่งเป็นใบสั่งยาที่ควรได้รับการพัฒนาระบบเพื่อป้องกันและลดความคลาดเคลื่อนจากการสั่งจ่ายยา

งานบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยในร่วมกับงานวิชาการเภสัชกรรม กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาล

สรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ได้พัฒนาโปรแกรมคอมพิวเตอร์ด้านการประสานรายการยา (medication reconciliation program: IPServe) เพื่อใช้เป็นเครื่องมือประสานรายการยา ด้วยการเปรียบเทียบรายการยาเพื่อตรวจสอบความถูกต้องก่อนจ่ายยาให้ผู้ป่วย ซึ่งต่อไปในอนาคตนี้จะเรียกว่า โปรแกรมฯ โดยเดิมใช้เป็นเครื่องมือในการบันทึกรายการยา พิมพ์ฉลากยา ได้พัฒนาครั้งแรกให้เภสัชกรสามารถเข้าไปดูประวัติการใช้ยาที่ผู้ป่วยได้รับขณะนอนโรงพยาบาล ต่อมาพัฒนาให้สามารถเข้าไปดูรายการยาเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับก่อนมาโรงพยาบาล และพัฒนาให้สามารถพิมพ์ใบสั่งยาลงกลับบ้านโดยแสดงรายการยาต่อเนื่องที่ผู้ป่วยยังได้รับอยู่ขณะนอนโรงพยาบาลให้แก่ผู้ส่งยาได้ ซึ่งขั้นตอนการจำหน่ายผู้ป่วยนับได้ว่าเป็นขั้นตอนที่สำคัญมาก จำเป็นต้องมีการสอบสวนคำสั่งการจ่ายยาที่มีความถูกต้อง โดยในขั้นตอนนี้เภสัชกรจะเปรียบเทียบรายการยาลงกลับบ้านที่ผู้ส่งยาส่งกับรายการต่อเนื่องที่ผู้ป่วยได้รับขณะนอนโรงพยาบาล และรายการยาเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับก่อนมาโรงพยาบาลจากโปรแกรมฯ (รูปที่ 1) ซึ่งจะช่วยลดความคลาดเคลื่อนจากการสอบสวนรายการยา

และจะส่งผลให้สามารถช่วยลดความคลาดเคลื่อนทางยาจากการสั่งใช้ยาในด้านต่าง ๆ ได้แก่ การได้รับยาซ้ำซ้อน และปัญหาอื่น ๆ จากการสั่งใช้ยา (เช่น ผิดขนาดยา ผิดวิธีใช้ยา รายการยาขาด รายการยาเกิน ผิดจำนวน เป็นต้น) ผู้ส่งยาสามารถเลือกการส่งยาลงกลับบ้านด้วยการใช้โปรแกรมฯ พิมพ์ใบสั่งยาลงกลับบ้านหรือโดยการเขียนด้วยลายมือก็ได้

ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาผลลัพธ์การประสานรายการยาลงบ้านที่ดำเนินการโดยเภสัชกรด้วยการใช้โปรแกรมฯ และเปรียบเทียบความคลาดเคลื่อนทางยาจากการสั่งใช้ยาลงกลับบ้านด้วยการใช้โปรแกรมฯ พร้อมพิมพ์รายการยาต่อเนื่องที่ผู้ป่วยได้รับเปรียบเทียบกับ การเขียนด้วยลายมือ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาถูกต้องและปลอดภัย

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลลัพธ์ของการประสานรายการยาลงบ้านที่ดำเนินการโดยเภสัชกรด้วยการใช้โปรแกรมฯ และเปรียบเทียบความคลาดเคลื่อนทางยาจากการสั่งใช้ยาลงกลับบ้านด้วยการใช้โปรแกรมฯ พร้อมพิมพ์รายการยาต่อ

The screenshot shows the IPServe software interface. At the top, there's a patient information section with fields for Name (ชื่อ), ID (รหัส), Date of Birth (วันเกิด), Weight (น้ำหนัก), Height (ส่วนสูง), and Address (ที่อยู่). Below this is a section for 'รายการยาที่ได้รับก่อนมา ร.พ.' (Medications received before coming to the hospital) and 'รายการยาต่อเนื่องขณะนอน ร.พ.' (Continuous medications during hospital stay). The main part of the interface is a table with columns for 'เลือก' (Select), 'ชื่อยา' (Drug Name), 'ปริมาณ' (Dosage), 'จำนวน' (Quantity), and 'วันจ่ายยา' (Dispensing Date). The table lists various medications like FERROUS, POLIC ACID 5MG, FORTULM-L, METRONIDAZOLE, OSELTAMIVIR 75 MG, and PARACETAMOL 500 MG. There are also buttons for 'Diagnosis' and 'Drug Profile'. At the bottom, there's a section for 'รายการยาที่รับกลับบ้าน' (Medications received at home).

รูปที่ 1 โปรแกรมคอมพิวเตอร์ด้านการประสานรายการยา

เนื้อหาที่ผู้ป่วยได้รับเปรียบเทียบกับเขียนด้วยลายมือ

วัสดุและวิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยกึ่งทดลอง (Quasi-experimental design)

เครื่องมือการวิจัย

โปรแกรมคอมพิวเตอร์ด้านการประสานรายการยา เป็นโปรแกรมที่พัฒนาขึ้นโดยใช้โปรแกรม Delphi 7 ภาษา Pascal ปฏิบัติการด้วยระบบ Windows เขียนโดยนายธิตี ทุมเสน ตำแหน่งเภสัชกรปฏิบัติการ ร่วมกับเภสัชกรห้องจ่ายยาหอผู้ป่วยอายุรกรรม งานบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยใน โปรแกรมฯ มีการทำงาน คือ เมื่อกรอกข้อมูลหมายเลขประจำตัวผู้ป่วย (hospital number) เข้าไป หน้าจอจะแสดงข้อมูล 3 ส่วน (รูปที่ 1) ส่วนที่หนึ่งแสดงรายการยาที่เคยได้รับก่อนมาโรงพยาบาล ส่วนที่สองแสดงรายการยาต่อเนื่องขณะที่นอนโรงพยาบาล ส่วนที่สามแสดงรายการยาที่รับกลับบ้าน เภสัชกรจะเปรียบเทียบรายการยาที่บ้านที่ผู้ส่งใช้ยากับรายการยาต่อเนื่องที่ผู้ป่วยได้รับขณะนอนโรงพยาบาล และรายการยาเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับก่อนมาโรงพยาบาลจากโปรแกรมฯ กรณีที่มียาเดิมที่เคยได้รับก่อนมาโรงพยาบาล แต่ไม่ได้รับขณะนอนรักษาในโรงพยาบาล โปรแกรมฯ จะขึ้นเตือนเป็นอักษรสีแดง เพื่อให้มีการประสานรายการยาให้ครบถ้วนก่อนการจ่ายยาที่บ้าน ผู้ส่งใช้ยาสามารถพิมพ์ใบสั่งยารายการต่อเนื่องที่ได้รับล่าสุดเพื่อสั่งเป็นใบสั่งยาที่บ้านได้

วิธีการวิจัย

เก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าจากใบสั่งยาประเภทยากลับบ้าน ของหอผู้ป่วยอายุรกรรม ณ ห้องจ่ายยาหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ระหว่างวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2563 ถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2563 เฉพาะเวลาราชการ ตั้งแต่เวลา 8.00-16.00 น. ประเมินโดยเภสัชกรห้องจ่ายยาหอผู้ป่วยอายุรกรรม งานบริการผู้ป่วยใน จำนวน 9 คน กรณีพบข้อสงสัยหรือมีคำถามจะประสานไปยังผู้ส่งใช้ยาเพื่อยืนยันผลการประเมิน กรณีมีการเปลี่ยนแปลง

คำสั่งจะมีการส่งใบสั่งยาที่แก้ไขใหม่มาที่ห้องยาก่อนสรุปผลการประเมิน การศึกษาได้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ให้ดำเนินการวิจัยได้ เลขอนุมัติ 018/63 S

กลุ่มประชากร

- ใบสั่งยาประเภทยาที่บ้าน ของหอผู้ป่วยอายุรกรรม ณ ห้องจ่ายยาหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ระหว่างวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2563 ถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2563 เฉพาะเวลาราชการ ตั้งแต่เวลา 08.00-16.00 น.

- เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา: ใบสั่งยาประเภทยาจำหน่าย/ใบสั่งยาที่บ้าน (discharge prescription) ตั้งแต่ 1 รายการขึ้นไป ของหอผู้ป่วยอายุรกรรม

- เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา: ใบสั่งยาประเภทยาจำหน่าย/ใบสั่งยาที่บ้าน ของหอผู้ป่วยอื่น

วิเคราะห์ผล

เปรียบเทียบข้อมูลสองกลุ่ม ระหว่างใบสั่งยาที่บ้านที่พิมพ์จากโปรแกรมฯ ที่มีรายการยาต่อเนื่องที่ผู้ป่วยได้รับ และ ใบสั่งยาที่บ้านที่สั่งยาโดยการเขียนด้วยลายมือ ใช้สถิติเชิงพรรณนาและสถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ Chi-square test, Fisher's exact test, และ t-test

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลลักษณะทั่วไป

ใบสั่งยาที่บ้านทั้งหมดมีจำนวน 2,428 ใบ เป็นใบสั่งยาที่บ้านที่พิมพ์จากโปรแกรมฯ ที่มีรายการยาต่อเนื่องที่ผู้ป่วยได้รับ มีจำนวน 61 ใบ เป็นเพศชาย 33 คน มีอายุเฉลี่ย 62.1 ปี มีจำนวนรายการยาที่บ้านเฉลี่ย 7.3 รายการต่อใบ ส่วนใบสั่งยาที่บ้านโดยการเขียนด้วยลายมือ มีจำนวน 2,367 ใบ เป็นเพศชาย 1,238 คน มีอายุเฉลี่ย 58.7 ปี มีจำนวนรายการยาที่บ้านเฉลี่ย 5.9 รายการต่อใบ เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลลักษณะทั่วไประหว่างใบสั่งยาที่บ้านที่พิมพ์จากโปรแกรมฯ ที่มีรายการยาต่อเนื่องที่ผู้ป่วยได้รับ และ ใบสั่งยาที่บ้านที่สั่งยาโดยการเขียนด้วยลายมือ พบว่าปัจจัยเรื่องเพศและ

ปัจจัยเรื่องอายุ ความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มไม่มีนัย-
สำคัญทางสถิติ (p -value > 0.05) ดังแสดงในตารางที่ 1

2. ผลลัพธ์การป้องกันความคลาดเคลื่อนทาง ยาจากการประสานรายการยากลับบ้านที่ดำเนินการ โดยเภสัชกรด้วยการใช้โปรแกรมฯ

2.1 ผลลัพธ์การป้องกันความคลาดเคลื่อน
ทางยา จำแนกตามปัญหาจากการใช้ยา (drug-related
problems)

จากการศึกษา มีการสั่งใช้ยากลับบ้านทั้งหมด
2,428 ใบ (14,338 รายการ) สามารถป้องกันความคลาด
เคลื่อนทางยาจากการประสานรายการยากลับบ้านด้วย
โปรแกรมฯ ที่ดำเนินการโดยเภสัชกร ทั้งหมดจำนวน 139
ใบ (ร้อยละ 5.7 ของใบสั่งยากลับบ้านทั้งหมด) หรือ 150
รายการ (ร้อยละ 1.0 ของรายการยากลับบ้านทั้งหมด)
โดยการประสานผู้สั่งใช้ทำให้ได้รับการแก้ไขทั้งหมด 139
ใบ กล่าวคือสามารถป้องกันความคลาดเคลื่อนทางยา
ได้ร้อยละ 100 เมื่อแบ่งตามปัญหาจากการใช้ยาพบว่า
ปัญหาจากการใช้ยาที่พบมากที่สุด คือขนาดใช้ยาที่ผู้ป่วย
ได้รับมากเกินไป (48 รายการ ร้อยละ 32.0) รองลงมาคือ
ขนาดใช้ยาที่ผู้ป่วยได้รับน้อยเกินไป (29 รายการ ร้อยละ
19.3) ดังแสดงในตารางที่ 2

2.2 ระดับความรุนแรงของความคลาดเคลื่อน
ทางยา

จากการศึกษาพบความคลาดเคลื่อนทางยา

ทั้งหมด 150 รายการ โดยทั้งหมดเกิดความคลาดเคลื่อน
ขึ้น แต่ยังไม่ถึงตัวผู้ป่วย (category B)

2.3 จำนวนใบสั่งยาและร้อยละความคลาด
เคลื่อนทางยา จำแนกตามจำนวนรายการต่อบิลสั่งยา

ใบสั่งยากลับบ้านทั้งหมดมีจำนวน 2,428 ใบ เป็น
ใบสั่งที่มีความคลาดเคลื่อนทางยาจำนวน 139 ใบ โดย
พบว่า ใบสั่งยาที่มีจำนวนรายการต่อบิลสั่งยามากกว่า
13 รายการ เกิดร้อยละความคลาดเคลื่อนทางยาสูงสุด
คือ ร้อยละ 19.1 รองลงมาคือ ใบสั่งยาที่มีจำนวนรายการ
ต่อบิลสั่งยา 9-12 รายการ คือร้อยละ 10.0 และเมื่อ
เปรียบเทียบพบว่าใบสั่งยาที่มีจำนวนรายการต่อบิล
สั่งยาที่มากกว่าเกิดร้อยละความคลาดเคลื่อนทางยา
มากกว่าใบสั่งยาที่มีจำนวนรายการต่อบิลสั่งยาน้อย
กว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ดัง
แสดงในตารางที่ 3

2.4 ต้นทุนยา

จากการศึกษาใบสั่งยากลับบ้านที่มีความคลาด
เคลื่อนทางยาที่ป้องกันได้ ทำให้มีต้นทุนที่ประหยัดได้จาก
ใบสั่งยา จำนวน 63 ใบ 69 รายการ เมื่อนำมาคำนวณหา
ต้นทุนของโรงพยาบาลพบว่าต้นทุนที่ประหยัดได้จากการ
ป้องกันความคลาดเคลื่อนได้ มีทั้งหมด 3,392 บาท เฉลี่ย
54 บาทต่อบิลสั่งยา 49 บาทต่อรายการยา โดยต้นทุนที่
ประหยัดได้มาจากประเภทความคลาดเคลื่อนทางยาดัง
ต่อไปนี้ สั่งยากลุ่มเดียวกันซ้ำซ้อนกัน สั่งใช้ยาผิดชนิด ผิด

ตารางที่ 1 ข้อมูลลักษณะทั่วไปของประชากร

คุณลักษณะ	ใบสั่งยากลับบ้าน			p -value
	พิมพ์จากโปรแกรมฯ (n=61)	เขียนด้วยลายมือ (n=2,367)	รวม (n=2,428)	
เพศชาย (ร้อยละ)	33 (54.1)	1,238 (52.3)	1,271 (52.4)	0.782
อายุ (ปี) mean±SD	62.1±16.3	58.7±17.7	58.8±17.7	0.140
จำนวนรายการยาต่อ ใบสั่งยา mean±SD	7.3±3.3	5.9±3.5	5.9±3.5	0.001
รายการยาทั้งหมด	448	13,890	14,338	

ความแรงโดยสั่งยาความแรงสูงเกิน ผิดวิธีใช้ทำให้ขนาดยาสูงเกิน สั่งจำนวน/ปริมาณเกิน สั่งยามีประวัติแพ้ตรงตัว สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้กลุ่มเดียวกัน

3. ผลการศึกษาเปรียบเทียบความคลาดเคลื่อนทางยาจากการสั่งใช้ยากลับบ้านด้วยการใช้โปรแกรมฯ พร้อมพิมพ์รายการยาต่อเนื่อที่ผู้ป่วยได้รับเปรียบเทียบกับกรเขียนด้วยลายมือ

จากการศึกษา มีใบสั่งยากลับบ้านทั้งหมดจำนวน 2,428 ใบ 14,338 รายการ ใบสั่งยากลับบ้านที่พิมพ์จาก

โปรแกรมฯ ที่มีรายการยาต่อเนื่อที่ผู้ป่วยได้รับ (รูปที่ 2) มีจำนวน 61 ใบ 448 รายการ ไม่พบความคลาดเคลื่อนทางยา (ร้อยละ 0.0) และ ใบสั่งยากลับบ้านโดยการเขียนด้วยลายมือ มีจำนวนใบสั่งยา 2,367 ใบ 13,890 รายการ พบความคลาดเคลื่อนทางยาจำนวน 139 ใบ (ร้อยละ 5.9 ของใบสั่งยากลับบ้านที่เขียนด้วยลายมือทั้งหมด) 150 รายการ (ร้อยละ 1.1 ของรายการยากลับบ้านที่เขียนด้วยลายมือทั้งหมด) เมื่อเปรียบเทียบใบสั่งยาและรายการยาที่มีความคลาดเคลื่อนทางยา โดยใช้สถิติ Fisher's exact

ตารางที่ 2 จำนวนรายการยาที่เกิดความคลาดเคลื่อนทางยา จำแนกตามปัญหาจากการใช้ยา

ปัญหาจากการใช้ยา	จำนวนรายการยาที่เกิดความคลาดเคลื่อนทางยา (ร้อยละ)
1.ขนาดใช้ยาที่ผู้ป่วยได้รับมากเกินไป	48 (32.0)
2.ขนาดใช้ยาที่ผู้ป่วยได้รับน้อยเกินไป	29 (19.3)
3.ผิดวิธีบริหารยา	28 (18.7)
4.ผิดจำนวน/ปริมาณ	16 (10.7)
5.ผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่จำเป็น	14 (9.4)
6.ผู้ป่วยสมควรได้รับยาเพิ่มเติม	5 (3.3)
7.ผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ยา แต่มีการเลือกใช้ยาไม่เหมาะสม	5 (3.3)
8.อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	5 (3.3)
รวม	150 (100.0)

ตารางที่ 3 จำนวนใบสั่งยาและร้อยละความคลาดเคลื่อนทางยา จำแนกตามจำนวนรายการยาต่อใบสั่งยา

จำนวนรายการยาต่อใบสั่งยา	จำนวนใบสั่งยาที่เกิดความคลาดเคลื่อนทางยา (ร้อยละ)	จำนวนใบสั่งยาที่ไม่เกิดความคลาดเคลื่อนทางยา (ร้อยละ)	p-value
1-4 รายการ (n=965 ใบ)	24 (2.5)	941 (97.5)	<0.001
5-8 รายการ (n=915 ใบ)	50 (5.5)	865 (94.5)	<0.001
9-12 รายการ (n=438 ใบ)	44 (10.0)	394 (90.0)	<0.001
มากกว่า 13 รายการ (n=110 ใบ)	21 (19.1)	89 (80.9)	<0.001
รวม (N=2,428 ใบ)	139 (5.7)	2,289 (94.3)	<0.001

test พบว่าใบสั่งยากลับบ้านที่พิมพ์จากโปรแกรมฯ ที่มีรายการยาต่อเนื่องที่ผู้ป่วยได้รับ มีความคลาดเคลื่อนน้อยกว่าการเขียนด้วยลายมืออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 4

อภิปรายผล

ใบสั่งยากลับบ้านที่พิมพ์ด้วยโปรแกรมฯ ไม่พบว่ามี ความคลาดเคลื่อนทางยา ซึ่งน้อยกว่าการเขียนด้วยลาย-มือที่พบความคลาดเคลื่อนทางยาร้อยละ 5.7 ของจำนวน ใบสั่งยากลับบ้านทั้งหมด ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาของ อภิลักษณ์ นวลศรี ที่พบว่า การสั่งจ่ายยาจากหอผู้ป่วย โดยระบบคอมพิวเตอร์สามารถลดความคลาดเคลื่อนทาง

ยาได้ โดยพบว่า การเขียนใบสั่งยาด้วยมือมีความคลาด-เคลื่อนร้อยละ 0.16 สูงกว่าการสั่งจ่ายด้วยระบบคอมพิวเตอร์ซึ่งมีความคลาดเคลื่อนร้อยละ 0.14¹⁰ และใกล้เคียงกับการศึกษาของ Shulman R และคณะ ที่พบความ-คลาดเคลื่อนจากการสั่งจ่ายยาผ่านคอมพิวเตอร์ร้อยละ 4.8 และความคลาดเคลื่อนจากการเขียนคำสั่งจ่ายยา-พบร้อยละ 6.7 ความคลาดเคลื่อนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อใช้คอมพิวเตอร์เข้าช่วยแทนการเขียนใบสั่ง-ยา¹¹ จากผลการศึกษาดังกล่าว จะเห็นว่าการสั่งจ่ายยาด้วยระบบโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ช่วยลดความคลาดเคลื่อนทางยาได้มากกว่าการเขียนด้วยลายมือ หากระบบการ-สั่งจ่ายผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลสามารถปฏิบัติได้อย่าง

Discharge reconciliation						
SUNPASITTIPRASONG HOSPITAL						
DOCTOR'S ORDER SHEET						
FFM	PROGRESS NOTE	Date Time	Order for one day Date Time	Order for continue Date Time	Date off Sign	
HN			Home Medication 1). SIMVASTATIN 20 MG (ซิมวาสแตติน) 1 x hs 2). LOSSEC cao 20 MG (Omeprazole) 1 x 1 ac 3). 300 MG Aspirin 1 x 1 pc 4). (3B)-VITAMIN B 1-6-12 TAB-NH 1 x 3 pc 5). FOLIC ACID 5MG TAB 1 x 1 pc			

รูปที่ 2 ใบสั่งยากลับบ้านที่พิมพ์จากโปรแกรมฯ ที่มีรายการยาต่อเนื่องที่ผู้ป่วยได้รับ

ตารางที่ 4 ความคลาดเคลื่อนทางยาจากการสั่งจ่ายยากลับบ้าน ด้วยการใช้โปรแกรมฯ พิมพ์รายการยาต่อเนื่องที่ผู้ป่วยได้รับ กับ การเขียนด้วยลายมือ

การเกิดความคลาด เคลื่อนทางยา	พิมพ์จากโปรแกรมฯ (จำนวนใบสั่งยา=61) (จำนวนรายการยา=448)	เขียนด้วยลายมือ (ร้อยละ) (จำนวนใบสั่งยา=2,367) (จำนวนรายการยา=13,890)	p-value
ใบสั่งยาที่เกิด	0	139 (5.9)	0.047
ความคลาดเคลื่อนทางยา			
รายการยาที่เกิด	0	150 (1.1)	0.016
ความคลาดเคลื่อนทางยา			

ครอบคลุมทั้งโรงพยาบาล จะสามารถช่วยลดความคลาดเคลื่อนทางยาได้

ความคลาดเคลื่อนทางยาที่พบทั้งหมดมาจากใบสั่งยาเขียนด้วยลายมือ โดยสามารถป้องกันได้ร้อยละ 100 ความคลาดเคลื่อนส่วนใหญ่ที่พบ ได้แก่ ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่มากเกินไป ผู้ป่วยได้รับยาขนาดที่น้อยเกินไป ผู้ป่วยได้รับยาผิดวิธีบริหารยา ผู้ป่วยได้รับยาผิดจำนวน/ปริมาณ และผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่จำเป็น ตามลำดับ โดยพบว่าความคลาดเคลื่อนที่ผู้ป่วยได้รับในขนาดที่มากเกินไปพบมากที่สุดถึงร้อยละ 32 ซึ่งพบปัญหาทั้งยาทั่วไปและยาเสี่ยงสูง (high alert drugs; HADs) เช่น digoxin, warfarin ยกตัวอย่างเช่น 1) สั่งยา digoxin (0.5) ½ tab OD pc หลังปรึกษา เปลี่ยนเป็น digoxin (0.25) ½ tab OD pc เหมือนคำสั่งยาต่อเนื่องเดิมที่เคยได้รับขณะนอนในโรงพยาบาล 2) สั่งยา warfarin (2) ½ tab OD hs หลังปรึกษา เปลี่ยนเป็น warfarin (2) ½ tab OD hs เฉพาะวันจันทร์ถึงศุกร์ เหมือนคำสั่งยาต่อเนื่องเดิม จะเห็นว่าโปรแกรมฯ ทำให้สามารถเปรียบเทียบประสานรายการยาได้ดี และจะช่วยป้องกันความคลาดเคลื่อนทางยาได้ ส่งผลต่อความปลอดภัยจากการใช้ยาของผู้ป่วยได้ โดยเฉพาะในกลุ่มยาเสี่ยงสูง มีหลายการศึกษาที่พบปัญหาหรือความคลาดเคลื่อนจากการประสานรายการยาเช่นกันซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ จันทน์ ฉัตรวิริยวงศ์และสุรพงษ์ ตูลาพันธุ์ ที่พบความคลาดเคลื่อนในขั้นตอนจำหน่ายร้อยละ 17.8 โดยความคลาดเคลื่อนทางยาสามอันดับแรกได้แก่ ไม่ได้รับยาเต็มที่ควรจะได้รับ การเปลี่ยนแปลงขนาดยา ความถี่ และวิธีใช้ยา และการสั่งใช้ยาที่ไม่เหมาะสม โดยความคลาดเคลื่อนทางยาที่พบสามารถป้องกันและแก้ไขได้ทั้งหมด ร้อยละ 100 โดยการประสานงานกับแพทย์⁸ และคล้ายคลึงกับการศึกษาของนวรรตน์ ศรีโอฬาร ที่พบความแตกต่างระหว่างรายการยาที่เกิดจากความไม่ตั้งใจของผู้สั่งใช้ยาร้อยละ 9.56 ในขั้นตอนการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โดยปัญหาการไม่ได้รับยาเดิมที่เคยได้รับมากที่สุด รองลงมาเป็นปัญหาการได้รับยาที่มีขนาดและวิธีใช้ที่แตกต่างจากเดิม การดำเนินการแก้ไขปัญหาที่ได้จาก

การดำเนินงานประสานรายการยาคิดเป็นร้อยละ 100⁹

ระดับความรุนแรงของความคลาดเคลื่อนทางยาที่พบจากการศึกษานี้ พบทั้งหมดในระดับ B ซึ่งเป็นระดับความรุนแรงที่มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น แต่ยังไม่ถึงตัวผู้ป่วย ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ จันทน์ ฉัตรวิริยวงศ์และสุรพงษ์ ตูลาพันธุ์ ที่พบส่วนมากคือระดับ B รองลงมาคือระดับ C ซึ่งมีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น แต่ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย และระดับ D ซึ่งมีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น แต่ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย แต่ยังมีความจำเป็นต้องติดตามผู้ป่วยเพิ่มเติม⁸ และคล้ายคลึงกับการศึกษาของนวรรตน์ ศรีโอฬาร ที่พบส่วนมากระดับ B รองลงมาคือระดับ C, D และ E ซึ่งมีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยชั่วคราว รวมถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาหรือแก้ไขเพิ่มเติม⁹

ใบสั่งยาที่พบความคลาดเคลื่อนมากที่สุด คือ ใบสั่งยาที่มี 5-8 รายการต่อใบ รองลงมาคือใบสั่งยาที่มี 9-12 รายการต่อใบ โดยใบสั่งยาที่มีจำนวนรายการต่อใบสั่งยามากกว่ามีร้อยละการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยามากกว่าใบสั่งยาที่มีจำนวนรายการน้อยกว่า ซึ่งพบว่าใบสั่งยาที่มีมากกว่า 13 รายการต่อใบ เกิดความคลาดเคลื่อนทางยามากกว่าใบสั่งยาที่มี 9-12 รายการ ใบสั่งยาที่มี 5-8 รายการ และ ใบสั่งยาที่มี 1-4 รายการ ตามลำดับ จะเห็นว่าใบสั่งยาที่มีรายการยามากยิ่งพบโอกาสความคลาดเคลื่อนทางยา การสั่งใช้ยาอาจต้องระวัง โดยเฉพาะใบสั่งยาที่มีรายการยาตั้งแต่ 5 รายการขึ้นไปต่อใบสั่งยา

จากการศึกษานี้ ต้นทุนที่ประหยัดให้โรงพยาบาลจากความคลาดเคลื่อนที่ป้องกันได้ 3,392 บาท ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาของจันทน์ ฉัตรวิริยวงศ์ และสุรพงษ์ ตูลาพันธุ์ ที่สามารถสามารถลดค่าใช้จ่ายด้านยาให้โรงพยาบาลได้ 33,585 บาท จากการทำการประสานรายการยาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม ในขั้นตอนการจำหน่าย⁸ และการศึกษาของ Hung PL และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 ที่ทำการศึกษาค่าของการประสานรายการยาการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลผู้สูงอายุ ซึ่งพบว่าหลังการทำการประสานรายการยาสามารถประหยัดค่ายาได้สูงถึง

2,795.52 เหรียญสหรัฐต่อเดือน¹²

จากการวิจัย Hung PL และคณะ พบว่าการพัฒนาแพลตฟอร์มการประสานรายการยาอิเล็กทรอนิกส์แบบบูรณาการสามารถป้องกันจำนวนยาที่อาจซ้ำซ้อนสำหรับผู้ป่วยในได้อย่างมีนัยสำคัญ และลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่เกิดจากยาเป็นเวลา 30 วันสำหรับผู้ป่วยในหน่วยผู้สูงอายุ¹³ นอกจากนี้ยังมีการวิจัยของ Marien S และคณะ ที่ศึกษาการใช้เว็บแอปพลิเคชันในการทำการประสานรายการยาของผู้ป่วยโดยศึกษาการใช้งานและประโยชน์ของผู้ใช้เป็นศูนย์กลาง พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 69 ยอมรับแอปพลิเคชันและเห็นว่ามีประโยชน์สูง กล่าวคือแอปพลิเคชันของผู้ป่วยมีศักยภาพที่มีคุณค่าในการเพิ่มประสิทธิภาพของการประสานรายการยาได้¹⁴ ซึ่งเป็นการนำเทคโนโลยีสารสนเทศมาใช้ให้เกิดประโยชน์ในการประสานรายการยาเช่นเดียวกับการศึกษานี้ที่มีการใช้โปรแกรมฯ เป็นเครื่องมือช่วยในการประสานรายการยา ตรวจสอบความถูกต้องของการสั่งจ่ายยากลับบ้าน โดยผู้สั่งจ่ายที่สั่งจ่ายยากลับบ้านด้วยโปรแกรมฯ สามารถลดความคลาดเคลื่อนทางยาได้

การศึกษานี้ไม่มีการสุ่มตัวอย่างทำให้อาจมีปัจจัยที่มีผลต่อการศึกษาคือ โดยเฉพาะปัญหาความเที่ยงตรง ผู้วิจัยได้ควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อการศึกษาคือได้แก่ 1) ระบบการประสานรายการยาใช้ระบบเดียวกันทุกหอผู้ป่วย 2) ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากรไม่แตกต่างกัน ได้แก่ เพศ และอายุ สำหรับจำนวนรายการยาเฉลี่ยต่อใบสั่งยาทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกัน โดยพบว่ากลุ่มที่เกิดความคลาดเคลื่อนทางยามากกว่าได้แก่ ใบสั่งยากลับบ้านกลุ่มที่เขียนด้วยลายมือ ในขณะที่มีจำนวนรายการยาเฉลี่ยต่อใบสั่งยาน้อยกว่าใบสั่งยากลับบ้านกลุ่มที่พิมพ์ด้วยโปรแกรมฯ (6 รายการ และ 7 รายการตามลำดับ) ซึ่งจากข้อมูลดังกล่าวทำให้พิจารณาว่าทั้งสองกลุ่มมีคุณลักษณะที่คล้ายคลึงกัน ในส่วนของข้อมูลจำนวนใบสั่งยากลับบ้านที่พิมพ์จากโปรแกรมฯ มีจำนวนน้อย เนื่องจากพบข้อจำกัดเกิดจากเครื่องคอมพิวเตอร์และเครื่องพิมพ์ตั้งไกลเตียงผู้ป่วย ผู้สั่งจ่ายอาจไม่สะดวกในการรอพิมพ์ใบสั่งยา เนื่องจากความรีบเร่งและภาระ

งาน อย่างไรก็ตาม เพื่อความเที่ยงตรงของการศึกษาในอนาคต ควรมีการสุ่มใบสั่งยาที่มีจำนวนรายการยาเท่ากันมาเปรียบเทียบหรือการจับคู่ใบสั่งยาที่มีจำนวนรายการยาเท่ากันเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ

โดยภาพรวม การใช้โปรแกรมฯ เป็นเครื่องมือช่วยในการประสานรายการยา ตรวจสอบความถูกต้องของการสั่งจ่ายยากลับบ้านเป็นประโยชน์ต่อการปฏิบัติงานโดยผู้สั่งจ่ายที่สั่งจ่ายยากลับบ้านด้วยการใช้โปรแกรมฯ พิมพ์รายการยาต่อเนื่องที่ผู้ป่วยได้รับสามารถลดความคลาดเคลื่อนทางยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกรสั่งจ่ายยาโดยการเขียนด้วยลายมือ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีรายการยาจำนวนมากต่อใบสั่งยา ดังนั้นหากได้รับความร่วมมือจากผู้สั่งจ่ายตั้งแต่เชิงนโยบายด้านยาจนถึงการปฏิบัติ และการสั่งจ่ายได้รับการทบทวนการประสานรายการยาอีกครั้งจากเภสัชกรจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยจากการสั่งจ่ายยา

สรุปผลการวิจัย

การประสานรายการยากลับบ้านด้วยการใช้โปรแกรมฯ ที่ดำเนินการโดยเภสัชกรสามารถป้องกันความคลาดเคลื่อนทางยาได้ และใบสั่งยากลับบ้านที่พิมพ์จากโปรแกรมฯ ที่มีรายการยาต่อเนื่องที่ผู้ป่วยได้รับมีความคลาดเคลื่อนทางยาน้อยกว่าการเขียนด้วยลายมืออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ที่อนุญาตให้ทำการศึกษาในครั้งนี้ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม หัวหน้างานบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยใน หัวหน้าห้องจ่ายยาอายุรกรรม เภสัชกรและเจ้าหน้าที่ห้องจ่ายยาอายุรกรรม เภสัชกรนิติ ทุมนแสน เภสัชกรงานวิชาการและเภสัชสารสนเทศ คุณสุพจน์ สายทอง นักชีวสถิติ เภสัชกรงานบริหารเภสัชกรรมประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรม และทีมดูแลผู้ป่วยหอผู้ป่วยอายุรกรรมทุกท่าน ที่ให้การสนับสนุนส่งเสริมและความร่วมมือในการศึกษานี้จนสำเร็จลุล่วงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Patient safety: Making health care safer [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017. [cited 2020 Jan 12]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255507/WHO-HIS-SDS-2017.11-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 2. World Health Organization. Medication errors: Technical series on safer primary care [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016. [cited 2020 Jan 12]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252274/9789241511643-eng.pdf;sequence=1>
 3. ธิตา นิงสานนท์. Medication reconciliation. ใน: ปริชา มณฑานติกุล, สุวัฒนา จุฬารัตนพล, บรรณาธิการ. Medication reconciliation. กรุงเทพฯ: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); 2551:1-25.
 4. คชามาศ แซ่ฝ้าง. Medication reconciliation กับ มาตรฐานโรงพยาบาลและการบริการสุขภาพ. วารสารไทย โภชชนิพนธ์ [อินเทอร์เน็ต]. 2553 [สืบค้นเมื่อ 4 มกราคม 2563];5(1):99-107. สืบค้นจาก: <https://li01.tci-thaijo.org/index.php/TBPS/article/view/33020/28077>
 5. Nickerson A, MacKinnon NJ, Roberts N, Saulnier L. Drug-therapy problems, inconsistencies and omissions identified during a medication reconciliation and seamless care service. Healthc Q [Internet]. 2005 [cited 2020 Jan 4];8:65-72. Available from: <https://www.longwoods.com/content/17667/healthcare-quarterly/drug-therapy-problems-inconsistencies-and-omissions-identified-during-a-medication-reconciliation-a>
 6. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: A systematic review and meta-analysis. J Clin Pharm Ther [Internet]. 2016 [cited 2020 Jan 11];41(2):128-44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26913812/>
 7. Najafzadeh M, Schnippe JL, Shrank WH, Kymes S, Brennan TA, Choudhry NK. Economic value of pharmacist-led medication reconciliation for reducing medication errors after hospital discharge. Am J Manag Care [Internet]. 2016 [cited 2020 Jan 12];22(10):654-61. Available from: <https://www.ajmc.com/view/economic-value-of-pharmacist-led-medication-reconciliation-for-reducing-medication-errors-after-hospital-discharge>
 8. จันทน์ ฉัตรวิริยวงศ์, สุรพงษ์ ตูลาพันธุ์. ผลของกระบวนการประสานรายการยาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาล-สวรรค์ประชารักษ์. วารสารสวรรค์ประชารักษ์เวชสาร [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [สืบค้นเมื่อ 12 มกราคม 2563];15(3):95-102. สืบค้นจาก: <https://thaidj.org/index.php/SMJ/article/view/6071>
 9. นวรัตน์ ศรีโหวาร์. การป้องกันความคลาดเคลื่อนจากการสั่งจ่ายโดยใช้กระบวนการ medication reconciliation. วารสารโรงพยาบาลระยอง [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [สืบค้นเมื่อ 12 มกราคม 2563];15(30):1-11. สืบค้นจาก: <https://rayonghospital.go.th/images/webpage/f05a7e5aeb3b2.pdf>
 10. อภิสิทธิ์ นวลศรี. ความคลาดเคลื่อนจากการสั่งจ่ายกับการใช้ระบบสั่งยาทางคอมพิวเตอร์จากหอผู้ป่วย. สงขลานครินทร์เวชสาร [อินเทอร์เน็ต]. 2549 [สืบค้นเมื่อ 12 มกราคม 2563];24:1-8. สืบค้นจาก: http://medinfo.psu.ac.th/smj2/smj24_1/pdf24-1/01apirak.pdf
 11. Shulman R, Singer M, Goldstone J, Bellingan G. Medication errors: A prospective cohort study of handwritten and computerized physician order entry in the intensive care unit. Crit Care [Internet]. 2005 [cited 2020 Jan 12];9(5):R516-21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16277713/>
 12. Hung PL, Chen JY, Chen MT, Li PL, Li WC, Wang ZC, et al. The impact of a medication reconciliation programme at geriatric hospital admission: A pre-/postintervention study. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2019 [cited 2021 Oct 1]; 85(11):2614-22. Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.14095>
- Hung PL, Lin PC, Chen JY, Chen MT, Chou MY, Huang WC, et al. Developing an integrated electronic medication reconciliation platform and evaluating its effects on preventing potential duplicated medications and reducing 30-day medication-related hospital revisits for inpatients. J Med Sys [Inter-

- net]. 2021 [cited 2021 Oct 1];1;45(4):47. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10916-021-01717-8>
13. Marien S, Legrand D, Ramdoyal R, Nsenga J, Ospina G, Ramon V, et al. A web application to involve patients in the medication reconciliation process: A user-centered usability and usefulness study. *J Am Med Inform Assoc* [Internet]. 2018 [cited 2021 Oct 1];1;25(11):1488-500. Available from: <https://academic.oup.com/jamia/article/25/11/1488/5075876>

กรณีศึกษาภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากวอริโคนาโซล

Voriconazole-induced CNS Toxicity: A Case Study

รสสุคนธ์ ทาซัด ภ.บ.(การบริบาลทางเภสัชกรรม)
ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: PR008945@gmail.com

Rossukon Takhad Pharm.D.(Pharmaceutical Care)
Pharmacy Department, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University
e-mail: PR008945@gmail.com

บทคัดย่อ

ภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากวอริโคนาโซลเป็นฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย และมีความสัมพันธ์กับระดับวอริโคนาโซลในเลือดที่สูงเกินระดับปกติ ร่วมกับมีปัจจัยอื่นที่ทำให้มีการขจัดยาออกได้ลดลง ภาวะพิษนี้สามารถป้องกันได้โดยการเริ่มใช้ยาในขนาดที่แนะนำ (ขนาดยาตามน้ำหนักตัว) ตรวจสอบติดตามการทำงานของตับ ตรวจวัดระดับวอริโคนาโซลในเลือด ผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวสามารถหายได้โดยการหยุดยาหรือลดขนาดยา และแก้ไขปัจจัยร่วมที่เป็นสาเหตุของภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากวอริโคนาโซล บทความนี้เป็นกรณีศึกษาผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 40 ปี มีโรคประจำตัวเป็น B cell - acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) ได้รับวอริโคนาโซลชนิดรับประทานขนาด 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง (4.7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) เพื่อรักษาการติดเชื้อราที่ปอด หลังได้รับยา 3 วัน ผู้ป่วยมีอาการสับสน พูดเรื่อยเปื่อย หูแว่ว (ได้ยินเสียงคนพูด) เห็นภาพหลอน (เห็นนางฟ้าปลายเตียง) แพทย์คาดว่าผู้ป่วยเป็นภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากวอริโคนาโซล จึงสั่งให้เภสัชกรประเมิน ซึ่งจากผลตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและประวัติการรักษา พบว่าผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่สูงกว่าคำแนะนำเล็กน้อย และมีค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติ ซึ่งสาเหตุดังกล่าว ทำให้ระดับวอริโคนาโซลในเลือดเพิ่มสูงขึ้นจนเกิดภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง

จากกรณีศึกษาแสดงให้เห็นว่าการป้องกันพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากวอริโคนาโซลมีความสำคัญ

Abstract

Voriconazole-induced central nervous system (CNS) toxicity is a common adverse drug reaction (ADR). It is associated with voriconazole plasma level higher than normal trough concentrations and other factors decreasing elimination of voriconazole. This CNS toxicity can be prevented by prescribing the recommended dose of voriconazole, on weight-based dosing, monitoring liver function test, and monitoring therapeutic drug level of voriconazole. Reduction or discontinuation of voriconazole could alleviate this ADR. In addition, the co-precipitating factor of voriconazole-induced CNS toxicity should be resolved. This is a case study of a 40-years old woman with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) developing confusion, disorganized speech symptoms, and hallucinations after three days of oral administration of voriconazole at 200 mg every 12 hours (4.7 mg/kg) for treatment of invasive pulmonary aspergillosis. Voriconazole-induced CNS toxicity was diagnosed and pharmacist was consulted. On reviewing the physical examination, the laboratory tests, and the medication history, there were evidences of a little bit higher blood level of voriconazole than recommended level and

รับบทความ: 19 กรกฎาคม 2564

แก้ไข: 20 ตุลาคม 2564

ตอบรับ: 27 พฤศจิกายน 2564

เภสัชกรสามารถมีบทบาทในการป้องกันการเกิดภาวะดังกล่าว โดยการคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ทบทวนขนาดยาที่ได้รับ ยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย รวมถึงปฏิกิริยาระหว่างยา พร้อมทั้งให้คำปรึกษาแนะนำในการตรวจติดตามค่าการทำงานของตับและการตรวจวัดระดับยาในเลือด รวมถึงช่วยสืบค้นสาเหตุและปัจจัยร่วมในการเกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากวอริโคนาโซล

abnormal liver function test. These led to high blood level of voriconazole and induced CNS toxicity.

This report indicates the importance of preventing voriconazole-induced CNS toxicity. Pharmacist can play role in this prevention by screening high-risk patients, reviewing administered dose, and co-administered drugs, identifying drug interactions, consulting to monitor liver function test and therapeutic drug level, assessing for causes and co-precipitating factors leading to voriconazole-induced CNS toxicity.

คำสำคัญ: วอริโคนาโซล; พิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง; อาการไม่พึงประสงค์จากยา

Keyword: voriconazole; central nervous system toxicity; CNS toxicity; adverse drug reaction

การอ้างอิงบทความ:

รสสุคนธ์ ทาซัด. กรณีศึกษาภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากวอริโคนาโซล. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(3): 221-228.

Citation:

Takhad R. Voriconazole-induced CNS toxicity: A case study. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(3):221-228.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. เพื่อให้ทราบถึงกลไก สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจากวอริโคนาโซล
2. เพื่อให้ทราบถึงหลักการบริหารยา การตรวจติดตามระดับยาในเลือดและการปรับขนาดยาของวอริโคนาโซล
3. เพื่อให้สามารถประยุกต์ใช้ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และหลักฐานทางวิชาการของวอริ-

โคนาโซลในการพิจารณาเลือกขนาดยาสำหรับผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม

บทนำ

วอริโคนาโซล (voriconazole) เป็นยาต้านเชื้อราในกลุ่ม triazole รุ่นใหม่ ซึ่งออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อราได้กว้าง ตามคำแนะนำของ Infectious Diseases Society of America (IDSA 2016) แนะนำให้ใช้เป็นยาทางเลือกแรกในการรักษาการติดเชื้อรา *Aspergillus* spp. แบบลุกลาม รวมทั้งใช้รักษาและป้องกันการติดเชื้อรา *Candida*, *Scedosporium* spp. และ *Fusarium* spp. ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง cytochrome P-450-mediated 14-alpha-lanosterol demethylation ของเชื้อรา ยา มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 96 ยา

ถูกเปลี่ยนสภาพโดยกลุ่มเอนไซม์ cytochrome P-450 (CYP) ในตับ ได้แก่ CYP2C19 (major), CYP2C9 (minor), CYP3A4 (minor) ยาส่วนใหญ่ถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยการเมแทบอลิซึมที่ตับและมีขนาดยาน้อยกว่าร้อยละ 2 ถูกขับออกในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะ^{1,2} เนื่องจากยามีเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง มีความแตกต่างกันระหว่างแต่ละบุคคลและภายในบุคคล จึงมีคำแนะนำให้มีการตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือด เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันอาการข้างเคียงที่จะเกิดขึ้น^{1,2,3} อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบได้บ่อย ได้แก่ การมองเห็นบกพร่อง

ค่าการทำงานของตับผิดปกติ ใช้ ผื่น อาเจียน คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดศีรษะ บวมตามปลายมือปลายเท้า และ ปวดท้อง นอกจากนี้ยังพบผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ ระบบประสาท เช่น ประสาทหลอน ง่วงซึม เป็นต้น ปัจจุบันประเทศไทยมียาจำหน่าย 2 รูปแบบคือรูปแบบยาฉีดและยาเม็ดแบบรับประทาน ขนาดและวิธีใช้ในการรักษาเชื้อรา *Aspergillus* แบบลูกกลมคือเริ่มต้นด้วย 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้อาหารทุก 12 ชั่วโมง ใน 24 ชั่วโมงแรก หลังจากนั้นให้ 4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้อาหารทุก 12 ชั่วโมง สำหรับยาที่อยู่ในรูปแบบรับประทานแนะนำให้รับประทานยาตอนท้องว่าง (1 ชั่วโมงก่อนอาหารหรือ 1 ชั่วโมงหลังอาหาร) เพื่อเพิ่มการดูดซึมยา^{1,2}

ภาวะพิษต่อระบบประสาทจาก voriconazole เป็นภาวะที่พบได้บ่อย ประมาณร้อยละ 4-16 อาการแสดงได้แก่ ชาปลายประสาท ง่วงซึม ประสาทหลอน กระสับกระส่าย นอนไม่หลับ สับสน ชัก ตากระตุก หูแว่ว เป็นต้น ซึ่งส่วนใหญ่เป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง จากหลายการศึกษายังไม่พบกลไกในการเกิดอาการดังกล่าวที่ชัดเจนแต่พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับ voriconazole ที่เพิ่มสูงขึ้น^{2,4-9} ซึ่งปกติช่วงของการรักษาคือ 1-5.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรงหรือ MIC ของเชื้อ มีค่า 2 มิลลิกรัม/ลิตร ช่วงของการรักษาคือ 2-6 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และพบว่าที่ระดับยามากกว่า 5.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางและการมองเห็นบกพร่อง^{1,3,4,10} โดยระยะเวลาเฉลี่ยหลังเริ่มยาจนเกิดอาการทางระบบประสาทส่วนกลางคือ 7 วัน (3-22 วัน)^{5,9} ซึ่งอาการดังกล่าวสามารถหายได้โดยการหยุดยาหรือลดขนาดยา⁵⁻⁸ โดยอาการจะดีขึ้นหลังจากหยุดยา 24 ชั่วโมงถึง 2 สัปดาห์⁴

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 40 ปี น้ำหนัก 42 กิโลกรัม สูง 152 เซนติเมตร มาโรงพยาบาลตามนัดเพื่อรับยาเคมีบำบัดสูตร Hyper CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone)

ประวัติความเจ็บป่วยในอดีต

เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) with CNS involvement S/P allogeneic hematopoietic stem cell transplant

ปัจจุบันมี relapse B-ALL

ยาที่ได้รับก่อนเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

Acyclovir 400 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเข้า-เย็น

Trimethoprim 80 มิลลิกรัม/sulfamethoxazole 400 มิลลิกรัม รับประทานหลังอาหารเข้าเฉพาะ วันจันทร์ พุธ ศุกร์

ความเจ็บป่วยในปัจจุบัน

ผู้ป่วยหญิงอายุ 40 ปี น้ำหนัก 42 กิโลกรัม มารับยาเคมีบำบัดตามนัด สูตร Hyper CVAD หลังได้รับยาเคมีบำบัดไป 9 วัน ผู้ป่วยมีไข้ หนาวสั่นเล็กน้อย เจ็บใต้ชายโครงขวาเวลาหายใจเข้าเล็กน้อย แพทย์ส่ง CT chest with contrast พบ multiple air space consolidation of RUL, RLL and LLL with peripheral GGO and small cavity formation at RUL and RLL ผลตรวจ galactomannan ในเลือด (serum galactomannan: SGM) เท่ากับ 1.16 (positive, cut point ≥ 0.5)³ และน้ำล้างปอด (brochoalveolar lavage galactomannan: BAL GM) เท่ากับ 9.4 (positive, cut point $0.5-1$)³ แพทย์วินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น probable invasive pulmonary aspergillosis (probable IPA) และเริ่มให้ voriconazole ชนิดรับประทาน ขนาด 250 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 2 ครั้งและตามด้วย 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง หลังได้รับ voriconazole 3 วัน ผู้ป่วยมีอาการสับสน พูดเรื่อยเปื่อย หูแว่ว (ได้ยินเสียงคนพูด) นอนไม่หลับ ไม่ปวดศีรษะ ไม่อ่อนแรง ถามตอบรู้เรื่องบ้างในบางครั้ง แพทย์ให้ quetiapine 25 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเม็ดก่อนนอน เพื่อรักษาอาการดังกล่าว 3 วันต่อมาผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้นมีละเมอพูดคนเดียว สับสนมากขึ้น เห็นภาพหลอน (เห็นนางฟ้าปลายเตียง) บอก

ชื่อสถานที่ถูก มีสัปดาห์เวลา พุดนอกเรื่องตลอด แพทย์คาดว่าผู้ป่วยเป็นภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole แพทย์จึงสั่งให้เภสัชกรประเมินและสั่งเจาะระดับ voriconazole ในเลือดและตรวจติดตามค่าการทำงานของตับ พบว่าค่าการทำงานของตับผิดปกติ คือ ALP/GGT (208/141) เพิ่มขึ้นจากค่าปกติประมาณ 3 เท่า ระดับ voriconazole ในเลือด 8.38 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งเหนือกว่าช่วงของการรักษา (keep 1-5.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร³)

ประวัติการแพทย์

L-asparaginase ผื่นแดงบริเวณแขน ค้น ความดันโลหิตต่ำ

ผลการตรวจร่างกาย

Vital signs: T 38, BP 130/80, RR 20, P 100

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 8.9 g/dL, Hct 26.8 %, Platelet 31,000, WBC 120, Neutrophil 0 %,

Electrolyte: Na 134 mEq/L, K 4.06 mEq/L, Cl 112 mEq/L, HCO₃ 23.7 mEq/L

Renal function: BUN 6 mg/dL, Scr 0.44 mg/dL

รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในระหว่างที่นอนโรงพยาบาล

ระหว่างนอนโรงพยาบาล ผู้ป่วยได้รับยาตามรายการยาที่แสดงในตารางที่ 1 และมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการดังแสดงในตารางที่ 2

อภิปรายกรณีศึกษา

จากหลาย ๆ การศึกษา^{1,3-11} พบว่าอาการทางระบบประสาทจาก voriconazole จะสัมพันธ์กับระดับยาที่มากกว่า 5-6 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีการเพิ่มขึ้นของค่าเอนไซม์จากตับ มีความผิดปกติของ polymorphism (CYP2C19) การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา รวมทั้งการได้รับยาในขนาดที่สูงกว่าคำแนะนำ

เมื่อวิเคราะห์ถึงสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole

ในผู้ป่วยรายนี้พบว่า

1. ขนาดยาเริ่มต้น voriconazole 250 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง (6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ใน 24 ชั่วโมงแรกตามด้วย 200 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง (4.7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) จะเห็นว่าขนาดยาที่ได้รับสูงกว่าที่แนะนำเล็กน้อย ปกติแนะนำให้ใช้ในขนาด 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 2 ครั้งตามด้วย 4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง^{1,2}

2. มีระดับยาในเลือดสูงกว่าช่วงของการรักษา (8.38 มิลลิกรัมต่อลิตร) (keep 1-5.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร³)

3. เมื่อพิจารณาถึงยาอื่นที่ได้รับร่วมด้วย ไม่พบปฏิกิริยาระหว่างยาที่สามารถเพิ่มระดับ voriconazole ในเลือด และไม่พบว่ายาลเหล่านั้นมีผลทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง

4. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของระดับอิเล็กโทรไลต์เป็นปกติ

5. ผลตรวจ MRI brain: no abnormal leptomeningeal enhancement, focal mass, acute infarction, hydrocephalus จึงไม่คิดถึงภาวะแทรกซ้อนจากโรค B-ALL หรือความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง

6. เนื่องจากยาส่วนใหญ่ถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยการเมแทบอลิซึมที่ตับ มีการอิมิตัวของการเมแทบอลิซึม พบรายงานการเกิดพิษต่อตับ ร้อยละ 18 (ไม่จำเป็นต้องเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร่วมด้วย)² และพบว่าเมื่อระดับยาที่เพิ่มขึ้นทุก 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับ ได้ร้อยละ 7-17¹² จากการศึกษาพบว่าคนที่ระดับยามีค่าสูงขึ้นร่วมกับมีการทำงานของตับที่ผิดปกติจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อระบบประสาทมากขึ้น^{2,4-9} ในผู้ป่วยรายนี้มีการเพิ่มขึ้นของค่าเอนไซม์ตับประมาณ 3 เท่า และมีระดับยาในเลือดที่สูงกว่าค่าปกติ จึงคิดว่าน่าจะเป็นสาเหตุของการเกิดพิษต่อระบบประสาทได้

7. Voriconazole ถูกเปลี่ยนสภาพผ่านเอนไซม์ CYP ในตับ ได้แก่ CYP2C19 (major), CYP2C9 (minor), CYP3A4 (minor) ซึ่งปกติคนเอเชียจะพบ polymor-

ตารางที่ 1 รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับในระหว่างที่นอนโรงพยาบาล

รายการยา	วันที่เริ่ม voriconazole											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tazocin® 4.5 g IV q 6 hr	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Neutromax® 300 µg sc เย็น	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Acyclovir 400 mg 1 x 2 pc	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Bactrim® 400/80 mg 1 x 1 pc จ, พ, ศ	/	-	-	/	-	/	-	/	-	-	/	-
Voriconazole 250 mg 1 x 2 PO ac	/											
Voriconazole 200 mg 1 x 2 PO ac ^A	/	/	/	/	/	/	/	hold	hold			
Voriconazole 100 mg 1 x 2 PO ac										/	/	/
Dextromethorphan 1 x 3 pc		/	/	/	/	/	/	/	off			
KCl 500 mg 1 x 2 pc				/	/	/	2x3	/	/	/	/	/
Quetiapine 25 mg ½ x 1 hs				/	/	/	/	/	/	/	/	/
NAC long® 600 mg 1 x 2									/	/	/	/

/: ได้รับยา

-: ไม่ได้รับยา

A: เวลารับประทานยา คือ 7.00, 19.00 น เวลารับประทานอาหาร คือ 8.00, 17.00 น

ตารางที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างที่ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล

การตรวจ ทางห้องปฏิบัติการ	วันที่เริ่ม voriconazole											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
BAL GM	0.57			9.4								
SGM	1.16			0.1								
Voriconazole level (mcg/ml)						8.13				0.1		
AST (5-34 U/L)	24				20				28		34	
ALT (0-55 U/L)	51				20				18		44	
ALP (40-150 U/L)	62				208				173		154	
GGT (9-36 U/L)	50				141				120		102	
TB (0.2-12 mg/dl)	0.6				1.1				1.1		0.7	
DB (0-0.5 mg/dl)	0.3				0.7				0.7		0.4	
PT (sec)					11							
INR					1.1							

phism CYP2C19 poor metabolizer ร้อยละ 14-19 ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ทำการตรวจ polymorphism ดังกล่าวซึ่งหากผู้ป่วยรายนี้เป็นแบบ poor metabolizer ก็อาจส่งผลให้การกำจัดยาลดลง ซึ่งส่งผลให้มีระดับยาในเลือดที่สูงขึ้นได้¹¹⁻¹²

8. ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อระดับ voriconazole ในเลือด ได้แก่ ยาที่มีผลต่อระบบเอนไซม์ตับที่มีความแตกต่างกันระหว่างแต่ละบุคคลและภายในบุคคล ซึ่งอาจส่งผลต่อระดับยาที่ต่างกันได้ นอกจากนี้ยังพบว่าอาหารมีผลต่อการดูดซึมของยา ยาที่อยู่ในรูปแบบรับประทานแนะนำให้รับประทานยาตอนท้องว่าง (1 ชั่วโมงก่อนอาหารหรือ 1 ชั่วโมงหลังอาหาร) เพื่อเพิ่มการดูดซึมยา^{1,2} ผู้ป่วยรายนี้รับประทานยาตอนท้องว่างตามคำแนะนำ จึงคิดว่าปัจจัยนี้ไม่มีผลต่อระดับยาในเลือดของผู้ป่วย

ดังนั้นจากข้อมูลดังกล่าวจึงคิดว่า ภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole ในผู้ป่วยรายนี้เกิดได้จากหลายปัจจัย ได้แก่ ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่สูง

กว่าคำแนะนำ ค่าการทำงานของตับที่เพิ่มสูงขึ้น ระดับยาในเลือดที่สูงกว่าช่วงของการรักษา ร่วมกับผู้ป่วยอาจมีความผิดปกติของ polymorphism CYP2C19

การรักษาภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole พบว่ามีการศึกษาที่แนะนำแนวทางเมื่อเกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole ดังแสดงในตารางที่ 3¹⁰ โดยปกติอาการพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole สามารถหายได้โดยการหยุดยาและปรับลดขนาดยาตามระดับยาที่วัดได้⁵⁻⁸ เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น (ประเมิน child-pugh score = B) จึงคิดว่าค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของการกำจัดยาน่าจะนานขึ้นกว่าปกติ (ปกติประมาณ 6 ชั่วโมง) มีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มี child-pugh score A, B และ C มีค่าครึ่งชีวิตของยาเพิ่มขึ้นเป็น 24.4, 29.1 และ 60.7 ชั่วโมง ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าค่าการกำจัดยา (clearance) มีค่าลดลงในผู้ป่วย child-pugh score A, B และ C คือ 3.31, 2.54 และ 2.04 ลิตร/ชั่วโมง มีคำแนะนำการปรับ

ตารางที่ 3 แนวทางการปรับขนาด voriconazole (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 10)

ระดับ voriconazole ต่ำสุดในเลือด (trough level: ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)	แนวทางการปรับขนาดยา
0.0 - 0.6	เพิ่มขนาดยา 100 มิลลิกรัม ตรวจวัดระดับยาวันที่ 5 หลังเริ่มขนาดยาใหม่
0.7 - 0.9	เพิ่มขนาดยา 50 มิลลิกรัม ตรวจวัดระดับยาวันที่ 5 หลังเริ่มขนาดยาใหม่
1.0 - 4.0	ให้ขนาดยาเท่าเดิม
4.1 - 5.5	ลดขนาดยา 50 มิลลิกรัม ตรวจวัดระดับยาวันที่ 5 หลังเริ่มขนาดยาใหม่
5.6 - 7.9	หยุดยา เจาะวัดระดับยาทุกวัน และเริ่มให้ยาอย่างน้อยในขนาด 100 มิลลิกรัม เมื่อระดับยาต่ำสุดในเลือด ≤ 2.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และตรวจวัดระดับยาวันที่ 5 หลังเริ่มขนาดยาใหม่
≥ 8	หยุดยา เจาะวัดระดับยาทุกวัน และเริ่มให้ยาในขนาดครึ่งหนึ่ง (ลดร้อยละ 50) ของขนาดยาเดิม เมื่อระดับยาต่ำสุดในเลือด ≤ 2.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และตรวจวัดระดับยาวันที่ 5 หลังเริ่มขนาดยาใหม่

ขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง (child-pugh score A, B) โดยให้ใช้ขนาดยาเริ่มต้นเท่ากับผู้ที่ไม่มีปัญหาในการทำงานของตับแต่แนะนำให้ลดขนาดยาเพื่อรักษาต่อเนื่องลงร้อยละ 50^{2,13} ผู้ป่วยรายนี้แพทย์ได้ทำการรักษาโดยการหยุด voriconazole เป็นเวลา 2 วัน และเจาะวัดระดับยาก่อนเริ่มขนาดยาใหม่เท่ากับ 0.1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และเริ่มขนาดยาใหม่เป็น 100 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง (ลดขนาดยาลงร้อยละ 50) และสั่งเจาะวัดระดับยาที่ 5 วัน หลังเริ่มขนาดยาใหม่ เท่ากับ 0.3 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร จึงปรับขนาดยาเป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ตามคำแนะนำจากตารางที่ 3 ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาจนหายจากภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole อาการทางระบบประสาทเริ่มดีขึ้น 2 วันหลังหยุดยาและไม่มีอาการทางระบบประสาทส่วนกลางหลังเริ่มขนาดยาใหม่ ค่าการทำงานของตับดีขึ้นภายใน 2 สัปดาห์หลังจากหยุดยาและลดขนาดยา หลังจากนั้นมีการตรวจติดตามระดับ voriconazole ในเลือดที่ 3 สัปดาห์หลังเริ่มยา เท่ากับ 1.24 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ที่ 6 สัปดาห์ เท่ากับ 2.93 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ไม่พบความผิดปกติของค่าการทำงานของตับและระบบประสาท ผลตรวจ CT chest: decrease multifocal consolidation at RUL and both lower lobe แพทย์จึงทำการรักษาต่อให้ครบ 3 เดือน แต่เนื่องจากผู้ป่วยมีการพยากรณ์ของโรคมะเร็งที่ไม่ดี ไม่ตอบสนองต่อยาที่รักษา ผู้ป่วยขอรับการรักษาแบบประคับประคอง แพทย์จึงหยุด voriconazole หลังได้รับยาไป 8 สัปดาห์ และผู้ป่วยเสียชีวิตในที่สุดหลังรักษาด้วย voriconazole ไป 10 สัปดาห์

เภสัชกรมีบทบาทในการป้องกันการเกิด รวมถึงค้นหาสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อระบบประสาท โดยเมื่อมีการสั่งใช้ voriconazole เภสัชกรทบทวนขนาดยาและรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ดูเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาให้เหมาะสม (ยาที่อยู่ในรูปแบบรับประทาน

แนะนำให้รับประทานยาตอนท้องว่าง (1 ชั่วโมงก่อนอาหารหรือ 1 ชั่วโมงหลังอาหาร)) เพื่อเพิ่มการดูดซึมยา ดูปฏิกริยาระหว่างยา ให้คำแนะนำแพทย์ตรวจวัดระดับยาในเลือดที่สภาวะคงที่ (steady state) 5-7 วันหลังเริ่มยาหรือปรับขนาดยา และแนะนำให้เจาะวัดระดับยาซ้ำเมื่อสภาวะของผู้ป่วยและปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับยามีการเปลี่ยนแปลง หรือมีสภาวะที่สงสัยอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยเจาะเลือดก่อนรับประทานยา 15-30 นาที³ แนะนำแพทย์ตรวจติดตามระดับการทำงานของตับก่อนได้รับยาและขณะได้รับยา เพื่อให้พิจารณาปรับขนาดยาที่เหมาะสม และให้คำแนะนำเพิ่มเติมเรื่องการใช้ยาพร้อมชนิดอื่น อาหารเสริมและสมุนไพร และการดูแลตัวเอง แก่ผู้ป่วย อาการแสดงของภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้ หากผู้ป่วยมีอาการผิดปกติระหว่างการให้ยาให้รีบแจ้ง แพทย์ พยาบาล และเภสัชกรทันที

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

จากกรณีศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าภาวะพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจาก voriconazole สามารถเกิดได้จากหลายปัจจัยที่ส่งเสริมกัน โดยมักพบในผู้ป่วยที่อายุมาก ได้รับยาในขนาดที่ไม่เหมาะสม มีการทำงานของตับที่ลดลง มีปฏิกริยาระหว่างยา การทำงานของเอนไซม์ cytochrome P-450 ในตับลดลง รูปแบบของยาและเวลาการให้ยาไม่เหมาะสม นอกจากนี้ยังมีเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง มีความแตกต่างกันระหว่างแต่ละบุคคลและภายในบุคคล ซึ่งจากปัจจัยที่หลากหลายเหล่านี้สามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์แก่ผู้ป่วยและทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับประสิทธิภาพจากการรักษาได้ ดังนั้นการตรวจติดตามระดับยาในเลือด (therapeutic drug monitoring: TDM) จึงมีความจำเป็นเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย voriconazole เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยามากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63:20-3.
2. Vfend™ [package insert]. Pfizer (Thailand) limited; 2016.
3. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdogan S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002. PMID: 29544767.
4. Bayhan GI, Garipardic M, Karaman K, Akbayram S. Voriconazole-associated visual disturbances and hallucinations. *Cutan Ocul Toxicol*. 2015;35(1):80-2.
5. Demir SÖ, Atici S, Akkoç G, Yakut N, Ekizolu NB, Eralp EE, et al. Neurologic adverse events associated with voriconazole therapy: report of two pediatric cases. *Case Rep Infect Dis*. 2016;2016:3989070. doi: 10.1155/2016/3989070. PMID: 27313918.
6. Levine MT, Chandrasekar PH. Adverse effects of voriconazole: over a decade of use. *Clin transplant*. 2016;30:1377-86.
7. Jansen JW, Sen SK, Moenster RP. Elevated voriconazole level associated with hallucinations and suicidal ideation: a case report. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):ofw215. doi: 10.1093/ofid/ofw215. PMID: 28480228.
8. Zonios DI, Banacloche JG, Childs R, Bennett JE. Hallucinations during voriconazole therapy. *Clin infect dis*. 2008;47(1):e7– e10.
9. Imhof A, Schaer DJ, Schneemann M, Laffer R, Schanz U. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring [Abstract]. *Int J Infect Dis*. 2006;10(s1):S62.
10. Perreault S, McManus D, Anderson A, Lin T, Ruggero M, Topal JE. Evaluating a voriconazole dose modification guideline to optimize dosing in patients with hematologic malignancies. *J Oncol Pharm Practice*. 2019;25(6):1305–11.
11. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak SR, Henning S, Scot SA. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):45-51.
12. อภรณ์ ไชยคำ, เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐนันท์, ศิริลักษณ์ ใจเชื้อ, บรรณาธิการ. การประยุกต์เภสัชจลนศาสตร์ทางคลินิก. พิมพ์ครั้งที่ 1. ขอนแก่น: โรงพิมพ์คณานันทวิทยา; 2556.
13. Lin XB, Huang F, Tong L, Xia YZ, Wu JJ, Li J, et al. Pharmacokinetics of intravenous voriconazole in patients with liver dysfunction: A prospective study in the intensive care unit. *Int J Infect Dis*. 2020;93:345–52.

ภาวะพิษจากก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ Carbon Monoxide Poisoning

วุฒิชัย รุ่งเรือง, ภ.บ., ว.ม.(การจัดการการสื่อสารองค์กร)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: wuttichet.run@mahidol.ac.th

ฐิติพล เยาวลักษณ์, ภ.บ., ภ.ด.(เภสัชวิทยาและพิษวิทยา)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: thitipon.bt@gmail.com

Wuttichet Rungruang, B.Sc. in Pharm.,
M.A.(Corporate Communication Management)
Pharmacy Department,
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
Corresponding author e-mail: wuttichet.run@mahidol.ac.th

Thitipon Yaowaluk, B.Sc. in Pharm.,
Ph.D.(Pharmacology and Toxicology)
Pharmacy Department,
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
e-mail: thitipon.bt@gmail.com

บทคัดย่อ

คาร์บอนมอนอกไซด์ เป็นก๊าซที่เกิดจากการเผาไหม้อย่างไม่สมบูรณ์ของเชื้อเพลิงที่มีคาร์บอนเป็นองค์ประกอบ พบได้ในควันจากไฟไหม้ อุตสาหกรรมต่าง ๆ ที่มีการใช้เครื่องจักรหรือเครื่องยนต์ รวมถึงท่อไอเสียรถยนต์ ก๊าซนี้ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น และไม่ระคายเคือง จึงทำให้ผู้ที่ได้รับคาร์บอนมอนอกไซด์เข้าไปจะไม่ทราบว่าตนเองกำลังสัมผัสก๊าซอยู่ กลไกการเกิดพิษของคาร์บอนมอนอกไซด์เกิดจากการที่คาร์บอนมอนอกไซด์มีความสามารถในการจับกับฮีโมโกลบินมากกว่าออกซิเจนประมาณ 200-250 เท่า ซึ่งเมื่อจับแล้วจะกลายเป็นสารประกอบคาร์บอกซีฮีโมโกลบิน ทำให้มีฮีโมโกลบินที่จับกับออกซิเจนในเลือดน้อยลง ส่งผลให้เม็ดเลือดแดงขนส่งออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อส่วนปลายได้ลดลง เนื้อเยื่อในร่างกายจึงเกิดภาวะขาดออกซิเจน อาการพิษจากก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ที่พบได้บ่อย คือ ปวดศีรษะ และเวียนศีรษะ อาการอื่น ๆ ที่พบได้ ได้แก่ คลื่นไส้ อ่อนเพลีย สับสน และอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ การวินิจฉัยภาวะพิษจากคาร์บอนมอนอกไซด์ใช้อาการร่วมกับการซักประวัติการสัมผัส แนวทางการรักษา คือ ให้นำผู้ป่วยออกมาจากจุดที่มีการสัมผัส และให้อยู่ในสถานที่ที่มีอากาศถ่ายเท ถอดเสื้อผ้าผู้ป่วยที่สัมผัสก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ดังกล่าว เปลี่ยนเป็นเสื้อผ้า

Abstract

Carbon monoxide is originated from incomplete combustion of carbon-containing fuel. It is found in smoke from fires, industry with running machine or engine, and automobile exhaust fumes. This gas is colorless, odorless, and non-irritating. Therefore, patients who exposed to carbon monoxide were unable to detect this poisoning exposure by themselves. The mechanism of carbon monoxide toxicity is the binding of carbon monoxide to hemoglobin at higher affinity (approximately 200-250 times) than oxygen, resulting in carboxyhemoglobin and less hemoglobin binding to oxygen. The oxygen carrying capacity of red blood cells is diminished and consequently causes a decrease in oxygen delivery to peripheral tissue that leads to tissue hypoxia. The common symptoms of toxicity are headache and dizziness. Other symptoms are nausea, fatigue, confusion and flu-like symptoms. The diagnosis of carbon monoxide poisoning is based on

รับบทความ: 11 กรกฎาคม 2564

แก้ไข: 30 ตุลาคม 2564

ตอบรับ: 21 พฤศจิกายน 2564

ที่สะอาด ร่วมกับการให้ออกซิเจน 100% โดยเร็ว และให้การรักษาแบบประคับประคองอย่างใกล้ชิด ในผู้ป่วยบางรายอาจพิจารณาการให้ออกซิเจนความดันบรรยากาศสูงตามความเหมาะสม

symptoms and history of exposure. The general management is to bring patients from environment of exposure to fresh air, remove carbon monoxide-contaminated clothes and change to new one, administer 100% oxygen, and closely supportive care. In some patients, hyperbaric oxygen therapy may be useful.

คำสำคัญ: คาร์บอนมอนอกไซด์; ภาวะขาดออกซิเจน; ออกซิเจน

Keyword: carbon monoxide; asphyxiants; oxygen

การอ้างอิงบทความ:

วุฒิชัย รุ่งเรือง, ฐิติพล เยาวลักษณ์. ภาวะพิษจากก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(3):229-236.

Citation:

Rungruang W, Yaowaluk T. Carbon monoxide poisoning. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(3):229-236.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. ผู้อ่านทราบข้อมูลเกี่ยวกับก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ ได้แก่ แหล่งกำเนิด คุณสมบัติ กลไกการเกิดพิษ
2. ผู้อ่านมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับภาวะพิษเฉียบพลันจากก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์

บทนำ

คาร์บอนมอนอกไซด์ (carbon monoxide; CO) เป็นก๊าซที่ทำให้ร่างกายของผู้ที่สูดดมเกิดภาวะขาดออกซิเจน โดยที่อากาศที่หายใจเข้าไปยังมีความเข้มข้นของออกซิเจนอยู่ในระดับปกติ (systemic asphyxiants) ทั้งนี้มีความแตกต่างจากคาร์บอนไดออกไซด์ (carbon dioxide; CO₂) ซึ่งเป็นก๊าซที่ทำให้เกิดภาวะขาดออกซิเจนโดยการแทนที่ออกซิเจนในอากาศ ทำให้ระดับความเข้มข้นของออกซิเจนในอากาศต่ำกว่าระดับปกติที่ใช้ในการหายใจ (simple asphyxiants)

จากรายงานผู้ป่วยที่ได้รับภาวะพิษเฉียบพลันจากก๊าซ CO ของศูนย์พิษวิทยาศิริราช ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2560 – เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2564 พบว่า มีรายงานผู้ป่วยทั้งหมด 3 ราย ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับภาวะพิษดังกล่าวเป็นผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ต้งใจนำเตาถ่านที่มีการเผาไหม้ไปตั้งไว้ในสถานที่ที่อับอากาศ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ถูกนำ

ส่งโรงพยาบาลด้วยอาการหมดสติ

CO ทำให้เกิดภาวะพิษโดยการจับกับฮีโมโกลบิน กลายเป็นคาร์บอกซีฮีโมโกลบิน ส่งผลให้ฮีโมโกลบินจับกับออกซิเจนในเลือดได้ลดลง ทำให้เม็ดเลือดแดงขนส่งออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ลดลง อาการที่พบได้บ่อยคือ ปวดศีรษะ และเวียนศีรษะ¹⁻²

แหล่งกำเนิด

CO เป็นก๊าซที่เกิดจากการเผาไหม้อย่างไม่สมบูรณ์ของเชื้อเพลิงที่มีคาร์บอนเป็นส่วนประกอบ เช่น น้ำมันเบนซิน เป็นต้น ดังนั้นแหล่งกำเนิดของ CO จึงสามารถพบได้ในอุตสาหกรรมต่าง ๆ ที่มีการใช้เครื่องจักรหรือเครื่องยนต์ เช่น อุตสาหกรรมผลิตเหล็ก อุตสาหกรรมผลิตเตาหลอม อุตสาหกรรมผลิตเมทานอล ท่อไอเสียรถยนต์ และพบได้ในควันจากไฟไหม้ นอกจากนี้ CO ยังเกิดจากสาร methylene chloride (dichloromethane)

ที่พบในอุตสาหกรรม ซึ่งเมื่อเข้าสู่ร่างกาย สารดังกล่าว จะถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับ โดยระบบ mixed function oxidase เกิดเป็น CO อาชีพที่พบว่ามีความเสี่ยงในการสัมผัส CO เช่น วิศวกรเครื่องกล ตำรวจจราจร พนักงานขับรถ ช่างซ่อมเครื่องยนต์ พนักงานดับเพลิง

ปัจจัยที่มีผลต่อการรับสัมผัส CO ได้แก่

1. แหล่งกำเนิด CO พบว่า ก๊าซจากแหล่งกำเนิด แต่ละชนิดจะให้ความเข้มข้นของ CO ที่แตกต่างกัน เช่น ก๊าซจากเตาถ่านหิน มีความเข้มข้นของ CO 7-16% ในขณะที่มีน้ำมันหรือก๊าซปิโตรเลียมเหลวของยานพาหนะ มีความเข้มข้นของ CO ที่ 1-10% และเครื่องยนต์ดีเซลมีความเข้มข้นของ CO ที่ 0.1-0.5%

2. สภาพแวดล้อม เช่น ผู้ที่อาศัยในตัวเมืองอาจมีระดับ CO ในเลือดที่สูงกว่าผู้ที่อาศัยตามชนบท เป็นต้น หรือในสถานที่ที่ขาดการระบายอากาศที่ดี และมีการใช้เครื่องยนต์ เช่น โกดังที่จอดรถและอาคารจอดรถยนต์ อาจทำให้มีโอกาสสูงที่จะเกิดภาวะพิษจาก CO

3. ปัจจัยอื่น ๆ เช่น การสูบบุหรี่ จะทำให้ระดับคาร์บอกซีฮีโมโกลบิน (carboxyhemoglobin) ในเลือดสูงขึ้นโดยเฉลี่ย 5-6% รวมถึงลักษณะการประกอบอาชีพ เช่น อาชีพที่มีโอกาสสัมผัสกับสาร methylene chloride ในสถานที่ที่มีการระบายอากาศไม่ดีนาน 2-3 ชั่วโมง อาจมีระดับของ carboxyhemoglobin สูงมากกว่า 20% ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดโรคหัวใจขาดเลือดได้²⁻⁴

ทั้งนี้การปฏิบัติงานในพื้นที่ที่มีความเสี่ยงต่อการรับสัมผัส CO ควรมีการดำเนินการทางด้านอาชีวอนามัย เช่น มีระบบการระบายอากาศที่เหมาะสมในสถานที่ปฏิบัติงาน ติดตั้งระบบการตรวจจับ CO รวมถึงมาตรการป้องกันเมื่อจำเป็นต้องเข้าไปในพื้นที่ที่มีความเข้มข้นของ CO เกินค่ามาตรฐาน (50 ส่วนในล้านส่วน) โดยใช้อุปกรณ์ป้องกันอันตรายส่วนบุคคล เช่น หน้ากากกรองก๊าซ CO⁴

คุณสมบัติ

CO เป็นก๊าซที่ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น ไม่มีรส สามารถติดไฟได้แต่ไม่ค่อยไวในการทำปฏิกิริยา และไม่ทำให้เกิด

อาการระคายเคืองทางเดินหายใจ สามารถแพร่กระจายในอากาศได้ดี จึงทำให้ผู้ที่ได้รับ CO ไม่ทราบว่าตนเองกำลังสัมผัสก๊าซอยู่ จึงได้รับชื่อว่าเป็นฆาตกรเงียบ (silent killer) ก๊าซ CO ดูดซึมผ่านเข้าทางปอดอย่างรวดเร็ว โดยปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณ CO ที่เข้าสู่ร่างกาย ได้แก่ ระยะเวลาที่สัมผัส ปริมาตรอากาศที่หายใจเข้าไป ความเข้มข้น CO และออกซิเจนในอากาศ ร่างกายจับ CO ออกได้ทางการหายใจ ประมาณ 10-15% จับกับไมโอโกลบิน (myoglobin) และ cytochrome-c oxidase และประมาณ 1% ถูกเปลี่ยนเป็น CO₂⁵⁻⁶

กลไกการเกิดพิษ

CO มีความสามารถในการจับ (affinity) กับฮีโมโกลบินสูงกว่าออกซิเจนประมาณ 200-250 เท่า ซึ่งเมื่อจับแล้วจะกลายเป็นสารประกอบที่มีชื่อว่า carboxyhemoglobin ทำให้เหลือฮีโมโกลบินจับกับออกซิเจนในเลือดน้อยลง แล้วเป็นผลให้เม็ดเลือดแดงขนส่งออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อส่วนปลายได้ลดลง

นอกจากนี้ CO ยังสามารถจับกับไมโอโกลบิน ซึ่งพบในกล้ามเนื้อลายและกล้ามเนื้อหัวใจ รวมถึงยับยั้งเอนไซม์ cytochrome oxidase ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการหายใจระดับเซลล์ ดังนั้นอาจกล่าวโดยรวมได้ว่า กลไกการเกิดพิษคือการใช้พลังงานจากการหายใจแบบใช้ออกซิเจนลดลง^{1,5,7}

อาการและอาการแสดง

อาการแบบเฉียบพลันเกิดจากการที่ออกซิเจนไม่สามารถจับกับฮีโมโกลบินได้ ทำให้การขนส่งออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ลดลง อาการแสดงจึงเป็นอาการของภาวะขาดออกซิเจน โดยทั่วไปอาการที่พบได้บ่อย คือ ปวดศีรษะ และเวียนศีรษะ สำหรับอาการอื่น ๆ ที่พบได้คือ คลื่นไส้ อ่อนเพลีย สับสน และอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (flu-like symptoms) ในกรณีที่มีอาการรุนแรงอาจเกิดอาการหมดสติชั่วคราว (syncope) ชัก (seizures) ความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง (altered mental status) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia) และกล้ามเนื้อ

เนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือด (myocardial infarction) ได้ ซึ่งอาการเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่จำเพาะเจาะจง ทำให้วินิจฉัยค่อนข้างยาก นอกจากนี้อาจพบภาวะที่ผิวหนังมีสีแดงสดคล้ายสีของผลเชอร์รี่ (bright red cherry) ที่ผิวหนังและริมฝีปากได้แต่พบไม่บ่อย มีการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ carboxyhemoglobin ในเลือดกับอาการและอาการแสดง ดังแสดงในตารางที่ 1

สำหรับผลระยะยาวจากการสัมผัส CO อาจมีผลแทรกซ้อนที่ตามมาเกี่ยวกับระบบการรับรู้ด้านระบบประสาท (neurocognitive function) เช่น ภาวะสมองเสื่อม (dementia) ความผิดปกติของความจำเพียงอย่างเดียว (amnesic syndromes) โรควิตกกังวล (psychosis) กลุ่มอาการพาร์กินสัน (parkinsonism) ซึ่งสามารถเกิดได้ตั้งแต่ 2-40 วันหลังจากการสัมผัสครั้งแรก ในปัจจุบันยังไม่มี predictive marker ที่ใช้ในการคาดการณ์ผลแทรกซ้อนดังกล่าว^{1,6-9}

การวินิจฉัยและการตรวจร่างกาย

1. เนื่องจากผู้ป่วยที่สัมผัส CO มีอาการแสดงที่ไม่จำเพาะเจาะจง ดังนั้นการวินิจฉัยจึงต้องอาศัยข้อมูลจากการซักประวัติ เช่น สภาพแวดล้อมที่สัมผัส ประวัติการ

ประกอบอาชีพ ร่วมกับการพิจารณาอาการแสดงของผู้ป่วยเป็นสำคัญ^{1,6,7,8}

2. การวัดระดับ carboxyhemoglobin ในเลือด มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัย โดยระดับที่ทำให้เกิดพิษมีความแตกต่างกัน กล่าวคือ ระดับ carboxyhemoglobin มากกว่า 5 และ 25% ในคนปกติที่ไม่สูบบุหรี่และคนที่สูบบุหรี่ ตามลำดับ การตรวจวัดระดับ carboxyhemoglobin มีข้อควรระวัง คืออาจเกิดผลบวกปลอม (false positive) ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา hydroxocobalamin ซึ่งใช้เป็นยาต้านพิษของไซยาไนด์ (cyanide) และในกรณีที่ทำการตรวจพบฮีโมโกลบินเอพ^{1,6,7,8}

3. การวัด pulse oximetry มีประโยชน์น้อย เพราะการวัด carboxyhemoglobin และออกซิฮีโมโกลบิน มีความยาวคลื่นเท่ากัน ดังนั้นจึงทำให้ oxygen saturation ที่วัดได้มีค่าสูง เกิดการวินิจฉัยผิดพลาดได้^{1,6,7,8}

4. การตรวจร่างกายอื่นๆ ได้แก่ การวิเคราะห์ก๊าซจากหลอดเลือดแดง (arterial blood gas) ระดับอิเล็กโทรไลต์ (electrolyte) เพื่อประเมินภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) ทั้งนี้อาจพบค่า pH ใน arterial blood gas น้อยกว่า 7.35, HCO₃ น้อยกว่า 24 mEq/L

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ carboxyhemoglobin กับลักษณะอาการ⁹

ระดับ carboxyhemoglobin (%)	ลักษณะอาการ
< 5	ไม่แสดงอาการ
5-10	อาจทำให้อาการปวดเค้นหัวใจ (angina pectoris) กำเริบได้
10-20	ปวดศีรษะ หายใจลำบากเมื่อออกแรง
20-30	ปวดศีรษะตื้อ ๆ หงุดหงิด อ่อนเพลีย
30-40	ปวดศีรษะรุนแรง อ่อนแรง คลื่นไส้ เวียนศีรษะ สับสน
40-50	สับสนมากขึ้น ประสาทหลอน อาการเซรูนแรง (severe ataxia) หายใจเร็ว
50-60	หมดสติชั่วคราว (syncope) อาจมีอาการชัก หัวใจเต้นเร็วร่วมกับชีพจรอ่อน
60-70	ไม่รู้สีกตัวเต็มที่ (deep coma) กลั้นปัสสาวะหรืออุจจาระไม่ได้
70-80	กตการหายใจ ไม่มีรีเฟล็กซ์ (reflex)
> 80	เสียชีวิตอย่างรวดเร็วและการหายใจล้มเหลว

และ PaCO_2 น้อยกว่า 40 mmHg รวมถึงการตรวจระดับน้ำตาลในเลือด (ภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูง อาจพบในผู้ป่วยที่มีระดับ carboxyhemoglobin มากกว่า 25%), BUN, creatinine, CPK และคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (อาจพบความผิดปกติ เช่น QT prolongation) อาจมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัย^{1,6,7,8}

5. การตรวจสมองด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerized tomography) อาจใช้ในกรณีเพื่อวินิจฉัยแยกโรคของระบบประสาทได้^{1,6,7,8}

การรักษาภาวะพิษเฉียบพลันจากก๊าซ CO

เมื่อทำการวินิจฉัยจากการซักประวัติร่วมกับการพิจารณาอาการแสดงของผู้ป่วย และสรุปว่าเกิดภาวะพิษจากการสัมผัส CO แล้ว ให้เริ่มการรักษาที่เหมาะสมตามอาการแสดงของผู้ป่วย โดยไม่จำเป็นต้องพิจารณาถึงระดับ carboxyhemoglobin ในเลือด ทั้งนี้หลักสำคัญของการรักษามีดังต่อไปนี้

1. รีบเคลื่อนย้ายผู้ป่วยออกจากสถานที่ที่มีการสัมผัสกับ CO มายังสถานที่ที่มีอากาศถ่ายเท

2. การชำระสิ่งปนเปื้อน (decontamination) ถอดเสื้อผ้าผู้ป่วยที่สัมผัสก๊าซพิษดังกล่าว เปลี่ยนเป็นเสื้อผ้าที่สะอาด

3. การรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) ได้แก่

3.1 ให้ดูแลตามหลัก ABC (A=airway, B=breathing, C= circulation) ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องพิจารณาการใส่ท่อช่วยหายใจ (early intubation)

3.2 กรณีที่มีความดันโลหิตต่ำ สามารถพิจารณาให้ iv fluid และในกรณีที่พบกล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือด อาจพิจารณาให้ยากระตุ้นหัวใจ (inotropic drugs) ได้ตามความเหมาะสม

3.3 ในบางกรณีอาจต้องมีการประเมินภาวะหัวใจขาดเลือด (cardiac ischemia) จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และ cardiac marker โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีลักษณะดังต่อไปนี้¹⁰

- เป็นผู้ป่วยเพศชาย

- มีการสัมผัสกับ CO มากกว่า 2 ชั่วโมง

- มีระดับความรู้สึกตัวที่เปลี่ยนไป

3.4 ควรมีการตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือดด้วย เพราะระดับน้ำตาลในเลือดที่ต่ำอาจทำให้เกิดอันตรายได้มากกว่า

3.5 กรณีผู้ป่วยมีอาการชัก หรือหมดสติสามารถให้การรักษาแบบประคับประคองได้

3.6 ในกรณีที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) ไม่แนะนำให้ใช้ยา sodium bicarbonate เพื่อแก้ไขภาวะดังกล่าว เนื่องจากอาจทำให้การขนส่งออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ แย่ลง

4. ยาต้านพิษจำเพาะ (specific antidotes) การให้ออกซิเจน 100% แก่ผู้ป่วย มีประโยชน์ ดังนี้

4.1 ช่วยให้อาการขาดออกซิเจนของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ดีขึ้น

4.2 ออกซิเจน 100% จะช่วยกำจัด CO ออกจากฮีโมโกลบิน โดยจากการศึกษาพบว่าออกซิเจน 100% จะช่วยให้เวลาที่ใช้กำจัด CO ออกจากฮีโมโกลบิน เหลือเพียง 1 ชั่วโมง (36-137 นาที) เมื่อเทียบกับกรณีไม่ให้ออกซิเจน 100% จะใช้เวลานานถึง 5 ชั่วโมง (2-7 ชั่วโมง)¹⁰

ทั้งนี้การให้ออกซิเจน 100% แนะนำให้ใช้ positive pressure mask จะทำให้ได้ความเข้มข้นของออกซิเจนที่สูงกว่าการให้แบบปกติ (non-rebreathing mask) ซึ่งจะขนส่งออกซิเจนได้เพียง 70-90%

ในกรณีที่ให้การรักษาที่กล่าวมาทั้งหมดแล้วแต่อาการผู้ป่วยไม่ดีขึ้น อาจต้องนึกถึงสาเหตุอื่น ๆ ด้วย เช่น ภาวะพิษจากไซยาไนด์ ภาวะเมธฮีโมโกลบินมีเมีย (methemoglobinemia) หรือการสัมผัสก๊าซที่ระคายเคือง (irritant gases)

5. การเร่งการขับออก (enhanced elimination) โดยการให้ออกซิเจนความดันบรรยากาศสูง (hyperbaric oxygen, HBO) ซึ่งเป็นการให้ออกซิเจน 100% ภายใต้ความดันบรรยากาศ 2-3 atm (atmospheric pressure) ส่งผลให้ค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของ CO ลดลงเหลือ 20-30 นาที ในปัจจุบันประโยชน์ทางคลินิกของ hyperbaric oxygen ยังไม่ชัดเจน อาจเนื่องจากสถาน

พยาบาลหลายแห่งยังไม่มี hyperbaric oxygen และผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการดีขึ้นหลังจากการให้ออกซิเจน 100% จึงมีการใช้ hyperbaric oxygen ในวงจำกัด การให้ hyperbaric oxygen แนะนำให้ทำภายใน 6 ชั่วโมงแรก เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด อย่างไรก็ตามการให้ hyperbaric oxygen อาจมีผลข้างเคียง เช่น ชักจากการมีระดับออกซิเจนสูง (hyperoxic seizure), เยื่อแก้วหูทะลุ (ruptured tympanic membrane) เป็นต้น^{1,6,7,10,11}

มีการศึกษาถึงประโยชน์ของการใช้ hyperbaric oxygen พบว่าสามารถลดผลแทรกซ้อนที่ตามมาเกี่ยวกับระบบการรับรู้ด้านระบบประสาท (neurocognitive function) ได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับการให้ออกซิเจน 100% แบบปกติ (normobaric 100% oxygen) การศึกษาในหนู rat พบว่า hyperbaric oxygen สามารถป้องกันการเกิด lipid peroxidation และ การบาดเจ็บจากการไหลย้อนของเลือดภายหลังการขาดเลือดเฉพาะที่ (ischemic reperfusion injury) ซึ่งสามารถลดการบาดเจ็บของระบบประสาท (neuronal damage) ได้ แม้ว่าประโยชน์จะยังไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม The Underwater and Hyperbaric Medical Society (UHMS) แนะนำให้ใช้ hyperbaric oxygen ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง¹⁰

นอกจากนี้ยังมีคำแนะนำให้ใช้ hyperbaric oxygen ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ (อย่างน้อย 1 ข้อ) ดังแสดงในตารางที่ 2

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงอายุ 55 ปี ถูกนำส่งโรงพยาบาลชุมชน ด้วยอาการหมดสติ สามีของผู้ป่วยเป็นผู้นำส่งและให้ประวัติ วันนั้นเวลา 05.30 น. พบภรรยาอนอนอยู่ในรถยนต์ที่ปิดกระจกและจอดติดเครื่องทิ้งไว้ ทั้งนี้พบเตาถ่านอยู่ในรถยนต์ด้วย ผู้ป่วยเริ่มซึมมากขึ้นเมื่อเวลาประมาณ 07.00 น. Glasgow Coma Score: E₄V₃M₅ แพทย์ประจำโรงพยาบาลชุมชนจึงใส่ท่อช่วยหายใจและส่งต่อผู้ป่วยมารักษาที่โรงพยาบาลประจำจังหวัด

ผลการตรวจร่างกายแรกรับ:

Glasgow Coma Score: E₄V₃M₅, BP 130/80 mmHg, HR 88 beats/min, RR 20 times/min, T 37.2 °C, Oxygen saturation: 98% on bird, Pupil 3 mm RTL both eyes

ผู้ป่วยเริ่มรู้สึกตัวดีขึ้น ไม่มีอาการอื่น ไม่ชัก ผลตรวจร่างกายอื่น ๆ ปกติดี

Arterial blood gas (ABG):

pH 7.26, PaO₂ 100 mmHg, PaCO₂ 29 mmHg,

ตารางที่ 2 ข้อบ่งชี้ของการรักษาด้วย hyperbaric oxygen^{7,10}

หมดสติชั่วคราว (syncope)
ไม่รู้สีกตัว (coma)
มีระดับการรู้ตัวที่เปลี่ยนแปลง (Glasgow Coma Score น้อยกว่า 15) หรือมีภาวะสับสน (confusion)
ระดับของ carboxyhemoglobin มากกว่า 25% โดยไม่ขึ้นกับอาการ
อายุมากกว่า 36 ปี
ภาวะเลือดเป็นกรดอย่างรุนแรง (severe metabolic acidosis)
สมองน้อยผิดปกติ (cerebellar dysfunction)
ระบบหัวใจและหลอดเลือดผิดปกติ (cardiovascular dysfunction)
หญิงตั้งครรภ์ที่มีระดับของ carboxyhemoglobin ตั้งแต่ 15% ขึ้นไป
การสัมผัส CO มากกว่า 24 ชั่วโมง

CO = carbon monoxide

HCO₃ 22 mEq/L, oxygen saturation 98%

Venous blood gas (VBG):

pH 7.25, PvO₂ 69 mmHg, PvCO₂ 38 mmHg,
HCO₃ 20 mEq/L, oxygen saturation 70%

การรักษา:

- ให้ออกซิเจน 100% และให้การรักษาระดับประคับประคอง (supportive treatment)
- ให้ monitor oxygen saturation
- ให้สังเกตอาการความเป็นพิษที่เกิดจาก CO โดยเฉพาะอาการทางระบบประสาทและภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือด

การติดตามผลการรักษา:

วันต่อมาผู้ป่วยเริ่มมีอาการง่วงซึมตอนกลางวัน แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยจึงปรึกษามาที่ศูนย์พิษวิทยาศิริราช และได้รับคำแนะนำให้ตรวจสอบผู้ป่วยด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) และส่งวัดระดับ carboxyhemoglobin เพื่อประเมินความผิดปกติทางระบบประสาทที่อาจตามมาในภายหลัง (neurologic sequelae) อย่างไรก็ตามการส่งวัดระดับ carboxyhemoglobin มีข้อจำกัดที่ต้องใช้เวลารอผลนานประมาณ 10 วัน จึงจะทราบผล

ผู้ป่วยได้รับการรักษาระดับประคับประคอง อาการของผู้ป่วยค่อย ๆ ดีขึ้นตามลำดับ สามารถถอดท่อช่วยหายใจได้ และจำหน่ายกลับบ้านได้หลังจากให้การรักษาระดับประคับประคองจนครบ 5 วัน

อภิปรายกรณีศึกษา

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการหมดสติ และจากประวัติพบผู้ป่วยนอนอยู่ในรถยนต์ที่ปิดกระจกและจอดติดเครื่องทิ้งไว้ (พบเตาถ่านอยู่ในรถยนต์ด้วย) เมื่อพิจารณาจากข้อมูลดังกล่าวคาดว่าน่าจะเกิดภาวะพิษจากคาร์บอนมอนนอกไซด์ ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยรายนี้ สิ่งที่ต้องทำเป็นอันดับแรก คือ การดูแลระบบทางเดินหายใจของผู้ป่วย ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ ให้ออกซิเจน 100% ร่วมกับการติดตามอย่างใกล้ชิด ส่งผลให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นตามลำดับ นอกจากนี้ผู้ป่วยรายนี้ยังได้รับการตรวจ arterial blood gas และ

venous blood gas เพื่อช่วยในการวินิจฉัยภาวะพิษจากไซยาไนด์ (สาเหตุที่ต้องนึกถึงไซยาไนด์ เนื่องจากมีควันไฟเกิดขึ้น) ผลการตรวจพบว่า oxygen saturation ใน arterial blood gas และ venous blood gas แตกต่างกันมากกว่า 10 จึงช่วยยืนยันได้ว่า ไม่ใช่ภาวะพิษจากไซยาไนด์¹² ต่อมาผู้ป่วยมีอาการง่วงซึมตอนกลางวัน ทำให้นึกถึงผลของ CO ต่อระบบประสาท ดังนั้นศูนย์พิษวิทยาศิริราชจึงแนะนำให้แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยตรวจสอบผู้ป่วยด้วย MRI เพื่อประเมินเรื่อง abnormal cerebral หรือ cerebellar dysfunction หากผล MRI ออกมามีลักษณะความผิดปกติดังกล่าวอาจพิจารณาส่งตัวผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่สามารถให้การรักษาดด้วย hyperbaric oxygen ได้ เพื่อช่วยลดโอกาสที่จะเกิดความผิดปกติทางระบบประสาทที่อาจตามมาในภายหลัง⁷ โดยไม่ได้หวังผลเพื่อลดค่าครึ่งชีวิตของ CO เนื่องจากไม่ได้ให้การรักษาดด้วย hyperbaric oxygen ภายใน 6 ชั่วโมงแรก ทั้งนี้แม้จะยังไม่ทราบผลของระดับ carboxyhemoglobin และผล MRI แต่เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์การให้การรักษาดด้วย hyperbaric oxygen (ตารางที่ 2) ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่บ่งชี้ได้ว่าผู้ป่วยอาจมีอาการที่รุนแรงจากการสัมผัส CO พบว่าผู้ป่วยรายนี้เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 2 ข้อ ได้แก่ อายุมากกว่า 36 ปี และมีระดับการรู้ตัวที่เปลี่ยนแปลง (Glasgow Coma Score น้อยกว่า 15) เนื่องจากก่อนใส่ท่อช่วยหายใจผู้ป่วยมี Glasgow Coma Score: E₄V₃M₅ ผลรวมจึงเท่ากับ 12 หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาระดับประคับประคองจนกระทั่งผู้ป่วยรู้สึกตัวดี เมื่อประเมินบุคลิกภาพ ความจำ รวมถึงสภาพจิตใจแล้วอยู่ในเกณฑ์ปกติ และผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาดด้วย hyperbaric oxygen ซึ่งต้องถูกส่งตัวไปยังโรงพยาบาลอื่น แพทย์จึงพิจารณาจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้าน

เภสัชกรอาจมีส่วนร่วมในกรณีศึกษานี้ได้ตั้งแต่การสอบถามถึงยาที่ผู้ป่วยใช้ก่อนหน้าการเกิดเหตุ หรือยาที่ใช้ประจำ ซึ่งอาจก่อให้เกิดอาการหมดสติหรือเสริมฤทธิ์กับ CO เช่น ยานอนหลับในกลุ่ม benzodiazepines ยาต้านซึมเศร้าบางชนิด รวมถึงการใช้สารเสพติด และการใช้ยาในทางที่ผิด (drug abuse) ทั้งนี้เพื่อประโยชน์ในการ

วินิจฉัยแยกโรค และการรักษาหรือแก้ไขปัญหาคือต้นเหตุไปพร้อม ๆ กัน นอกจากนี้ก่อนที่จะจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้าน เกสซ์ควรอาจให้คำแนะนำเพื่อป้องกันการเกิดเหตุการณ์เช่นนี้อีก เช่น ไม่นำสิ่งที่เกิดการเผาไหม้ได้ไปตั้งไว้ในสถานที่ที่อับอากาศ ไม่นอนในรถยนต์ที่ปิดกระจกและติดเครื่องยนต์ทิ้งไว้

บทสรุป

การสัมผัสก๊าซพิษอาจเกิดจากความตั้งใจหรือเกิดจากความไม่ตั้งใจ เช่น นอนในรถยนต์ที่ปิดกระจกและติดเครื่องยนต์ทิ้งไว้เพื่อเปิดเครื่องปรับอากาศ เมื่อเกิดการเผาไหม้ที่ไม่สมบูรณ์ของเครื่องยนต์ จึงเกิดก๊าซพิษอย่างเช่น CO ซึ่งเป็นก๊าซที่ไม่มีคุณสมบัติเตือน กล่าวคือ

ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น ไม่ระคายเคือง ผู้สัมผัสจึงมีโอกาสได้รับอันตรายจากภาวะพิษโดยไม่รู้ตัว และอาจส่งผลต่อผู้ป่วยทั้งผลแบบเฉียบพลันและผลระยะยาว บุคลากรทางการแพทย์จึงควรมีความรู้ ความเข้าใจที่จะสามารถให้การวินิจฉัยโดยอาศัยข้อมูลจากการซักประวัติร่วมกับการพิจารณาอาการแสดงของผู้ป่วย ให้ออกซิเจน 100% อย่างทันที เพื่อให้การรักษาแบบประคับประคองอย่างใกล้ชิด (อาจพิจารณาให้ hyperbaric oxygen ในผู้ป่วยบางรายตามความเหมาะสม) และติดตามความผิดปกติทางด้านจิตประสาทที่อาจตามมาในภายหลัง (เช่น ความจำบกพร่อง อารมณ์แปรปรวน) นอกจากนี้บุคลากรทางการแพทย์ควรมีส่วนร่วมที่จะช่วยให้ประชาชนมีความรู้ ความเข้าใจที่จะป้องกันตนเองจากการสัมผัสก๊าซพิษต่าง ๆ

เอกสารอ้างอิง

1. สัมมน โฉมฉาย. Toxic gases: Asphyxiants. Thai J Toxicology. 2008;23(2):31-4.
2. ลักษณะ เหล่าเกียรติ. การบาดเจ็บ ความผิดปกติ และโรคจากการทำงาน: การป้องกัน. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์; 2560. หน้า 51-88.
3. Chiew AL, Buckley NA. Carbon monoxide poisoning in the 21st century. Critical Care. 2014;18(2):221.
4. อนามัย (ธีรวิโรจน์) เทศกะทีก. พิษสารเคมีจากการทำงาน รู้ทันป้องกันได้. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2554. หน้า 367-74.
5. ณัฐ ดันศรีสวัสดิ์, ศิรินันท์ เอี่ยมภักดิ์. นิติพิษวิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2550. หน้า 161-5.
6. ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล. Carbon monoxide poisoning [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: [สืบค้นเมื่อ 25 ธันวาคม 2563]. สืบค้นจาก: https://med.mahidol.ac.th/poison-center/th/bulletin/bul99/v7n3/Tox_co
7. Olson KR. Carbon monoxide. In: Olson KR, editor. Poisoning & drug overdose. 7th ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2018. p. 182-4.
8. MICROMEDEX® [Database on the internet]. Colorado: Thomson Reuters (Healthcare); c1974-2020. POISINDEX® System, Carbon Monoxide [cited 2020 Dec 25]. Available from: <https://www.micromedex-solutions.com> Subscription required to view.
9. Knobeloch, L, Jackson R. Recognition of chronic carbon monoxide poisoning. Wis Med J. 1999;98(6):26-9.
10. Tomaszewski C. Carbon monoxide. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, Flomenbaum N, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 1663-75.
11. Olson KR. Oxygen and hyperbaric oxygen. In: Olson KR, editor. Poisoning & drug overdose. 7th ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2018. p. 599-601.
12. สุวรรณ เรืองกาญจนเศรษฐ์, วินัย วานานุกูล. ภาวะพิษเฉียบพลันจากไซยาไนด์. ใน: จารุวรรณ ศรีอาภา, บรรณาธิการ. ยาต้านพิษ 1. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สมาคมพิษวิทยาคลินิก; 2554. หน้า 33-7.

อิเทลแคลซีไทด์ ทางเลือกใหม่ในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ Etelcalcetide: A New Option for Secondary Hyperparathyroidism

พรชนก สายเชื้อ ภ.บ. (การบริบาลทางเภสัชกรรม)
ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: pcn.saich@gmail.com

ธัญรัตน์ เกษสทิธ ภ.บ. (การบริบาลทางเภสัชกรรม)
ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: thanyarat.pharmd@gmail.com

Phornchanok Saicheua, Pharm.D. (Pharm Care)
Pharmacy Department, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University
Corresponding author e-mail: pcn.saich@gmail.com

Thanyarat Keatsathit, Pharm.D. (Pharm Care)
Pharmacy Department, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University
e-mail: thanyarat.pharmd@gmail.com

บทคัดย่อ

อิเทลแคลซีไทด์ เป็นยาใหม่ในกลุ่ม calcimimetics ในรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ มีข้อบ่งใช้ในภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด มีประสิทธิภาพในการลดฮอร์โมนพาราไทรอยด์ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมากกว่าซิโนแคลเซท ซึ่งเป็นยาเก่าในกลุ่ม calcimimetics ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของอิเทลแคลซีไทด์ คือ ระดับแคลเซียมในเลือดลดลง กล้ามเนื้อเกร็ง ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน เนื่องจากอิเทลแคลซีไทด์ เป็นยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จึงเป็นหนึ่งทางเลือกสำหรับผู้ป่วยภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา

Abstract

Etelcalcetide, a new-generation intravenous calcimimetic agent, is indicated for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patient with end-stage renal disease who is on hemodialysis. It showed a statistically significant reduction of parathyroid hormone compared with placebo or cinacalcet, an old calcimimetic agent. Side effects frequently observed are a decrease in serum calcium, muscle spasm, diarrhea, nausea, and vomiting. Being an intravenous dosage form, etelcalcetide may be an alternative option for patients with secondary hyperparathyroidism, who are non-adherent to oral drug therapy.

คำสำคัญ: ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ; อิเทลแคลซีไทด์; calcimimetics

การอ้างอิงบทความ:

พรชนก สายเชื้อ, ธัญรัตน์ เกษสทิธ. อิเทลแคลซีไทด์ ทางเลือกใหม่ในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(3):237-250.

Keyword: etelcalcetide; secondary hyperparathyroidism; calcimimetics

Citation:

Saicheua P, Keatsathit T. Etelcalcetide: A new option for secondary hyperparathyroidism. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(3):237-250.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายพยาธิสรีรวิทยาและการรักษาภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิได้
2. สามารถอธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยาและผลลัพธ์ทางคลินิกของยาอีเทลแคลซีไทด์ได้
3. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการบริบาลทางเภสัชกรรมได้

บทนำ

ภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) เป็นภาวะที่พบได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ คือภาวะที่ต่อมพาราไทรอยด์โตและเพิ่มการหลั่งฮอโมนพาราไทรอยด์มากขึ้น เป็นภาวะที่เกิดจากความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease-mineral and bone disorder; CKD-MBD)

ภาวะ CKD-MBD เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระดับแคลเซียม ฟอสฟอรัส ฮอโมนพาราไทรอยด์ วิตามินดีในเลือด และระดับ fibroblast growth factor-23 (FGF-23) ซึ่งมีผลต่อกระบวนการผลิตเปลี่ยนกระดูก (bone turnover) และการเกิดแคลเซียมตกตะกอนนอกโครงร่างกระดูก (extraskelatal calcification) ส่งผลให้เกิดการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือด (vascular calcification) ภาวะดังกล่าวเริ่มเกิดกับผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไต (glomerular filtration rate; GFR) น้อยกว่า 40 มิลลิลิตรต่อนาที¹ เนื่องจากการทำงานของหน่วยไต (nephrons) ที่ลดลง ลดการขับออกฟอสฟอรัส เกิดการสะสมของฟอสฟอรัสในเลือดเพิ่มขึ้น ส่งผลกระตุ้นการหลั่งฮอโมนพาราไทรอยด์ และ FGF-23 ทำให้เกิดการยับยั้งย้อนกลับ (negative feedback) ลดการดูดกลับและเพิ่มการขับออกฟอสฟอรัสที่ท่อไต^{2,3} การสร้าง FGF-23 ที่มากเกินไปส่งผลกระตุ้นการสร้างและหลั่งฮอโมนพาราไทรอยด์ที่ต่อมพาราไทรอยด์โดยตรง นอกจากนี้ FGF-23 ยังมีผลลดการสร้าง calcitriol ที่ไต ทำให้การดูดซึมแคลเซียม และฟอสฟอรัสที่ทางเดินอาหารลดลง ส่งผลให้มีการกระตุ้นการหลั่งฮอโมนพา-

ราไทรอยด์ที่ต่อมพาราไทรอยด์มากขึ้น^{3,4} เกิดเป็นภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ ดังแสดงในรูปที่ 1

ในภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ พบว่ามี calcium-sensing receptor (CaSR) และ vitamin D receptor (VDR) ลดลง ทำให้ต่อมพาราไทรอยด์ไม่สามารถตอบสนองต่อแคลเซียมและ calcitriol ได้อย่างเหมาะสม ส่งผลให้เกิดการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นของเซลล์พาราไทรอยด์ และเกิดต่อมพาราไทรอยด์โต (parathyroid hyperplasia) ตามมา²

การรักษาด้วยยาสำหรับภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิในปัจจุบัน มียาที่ใช้รักษา 2 กลุ่มหลัก ได้แก่ calcitriol หรืออนุพันธ์ของวิตามินดี (vitamin D analogs) และยาในกลุ่ม calcimimetics

ยาในกลุ่ม calcimimetics ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนจำหน่ายในประเทศไทย มี 2 รายการ ได้แก่ cinacalcet รูปแบบรับประทาน และ etelcalcetide รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ⁶

บทวนการรักษาภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิด้วย cinacalcet

Cinacalcet เป็นยาในกลุ่ม calcimimetics ตัวแรกที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ออกฤทธิ์จับกับ CaSR ช่วยเพิ่มความไวของแคลเซียมอิสระ (ionized calcium, iCa) นอกเซลล์ ทำให้ลดการสร้างและการหลั่งฮอโมนพาราไทรอยด์⁷ cinacalcet เป็นยาในรูปแบบรับประทาน ขนาดที่ใช้เริ่มต้น 30 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง สามารถเพิ่มขนาดได้จนถึงขนาดสูงสุดคือ 180 มิลลิกรัมต่อวัน⁸

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดและมีภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ ระดับปานกลางถึงรุนแรงมักพบปัญหา vascular calci-

รักษาผู้ป่วยพอกเลือดที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา

บทความนี้มีวัตถุประสงค์ในการนำเสนอข้อมูลทางเภสัชวิทยา ผลการศึกษาทางคลินิก รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ของ etelcalcetide

ข้อมูลทั่วไป¹⁴

ชื่อสามัญ: etelcalcetide

ชื่อทางเคมี: N-acetyl-D-cysteinyl-S-(L-cysteine disulfide)-D-alanyl-D-arginyl-D-arginyl-D-arginyl-D-alanyl-D-argininamide, hydrochloride

สูตรโมเลกุล: $C_{38}H_{73}N_{21}O_{10}S_2 \cdot xHCl$

สูตรโครงสร้างแสดงดังรูปที่ 2

รูปแบบยา: etelcalcetide ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย เป็นผลิตภัณฑ์ในรูปแบบสารละลายสำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ มีขนาดความแรง 2.5 มิลลิกรัม/0.5 มิลลิลิตร, 5 มิลลิกรัม/1 มิลลิลิตร และ 10 มิลลิกรัม/2 มิลลิลิตร มีชื่อทางการค้าว่า Parsabiv™ ผลิตโดย Patheon Manufacturing Services LLC, USA บรรจุโดย Amgen Manufacturing Limited, USA ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยโดย บริษัท แอมเจน (ประเทศไทย) จำกัด นำเข้าโดย Zuellig Pharma Ltd.

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

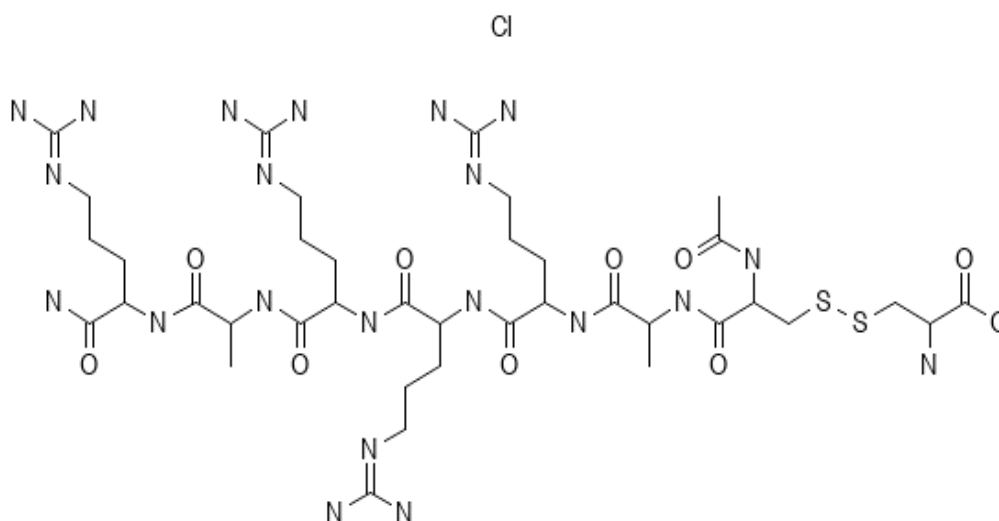
กลไกการออกฤทธิ์¹⁴⁻¹⁶

ออกฤทธิ์โดยการจับกับ CaSR ที่เป็น G-protein couple receptor มีผลลดการสร้างและหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากต่อมพาราไทรอยด์ โดยส่วน D-cysteine ของ etelcalcetide จับกับพันธะ disulfide covalent กับตำแหน่ง cysteine 482 ของ CaSR จึงเกิดการกระตุ้น CaSR^{14,15} ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์แตกต่างจาก cinacalcet ซึ่งเป็นยาเดิมในกลุ่ม calcimimetics โดย etelcalcetide จับกับ CaSR บริเวณ extracellular ส่วน cinacalcet จับกับ CaSR บริเวณ transmembrane (รูปที่ 3) จึงมีผลทางเภสัชวิทยาที่แตกต่างกัน¹⁶

ผลของเภสัชพลศาสตร์

ประสิทธิภาพในการลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ แคลเซียม ฟอสฟอรัส และ FGF-23¹⁷

การศึกษาเภสัชพลศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดี 32 คน แบ่งเป็น ผู้ที่ได้รับยาหลอก (placebo) และ etelcalcetide 0.5, 2, 5 และ 10 มิลลิกรัม พบว่าสามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ร้อยละ 3.5, 21.7, 55.4, 69.0 และ 72.6 ตามลำดับ โดยสามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังจากได้รับยา 30 นาที แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างของ etelcalcetide¹⁴

< 0.01 สำหรับขนาดยา 0.5 มิลลิกรัม และ p -value < 0.0001 สำหรับขนาดยา 2, 5 และ 10 มิลลิกรัม)

ผลต่อระดับ iCa ในพลาสมา พบว่า etelcalcetide ขนาดยา 2, 5 และ 10 มิลลิกรัม มีผลลดระดับ iCa แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (p -value < 0.05) โดยขึ้นกับขนาดยา แต่ etelcalcetide 0.5 มิลลิกรัม มีผลลด iCa ไม่แตกต่างกับยาหลอก

ผลต่อระดับฟอสฟอรัสในเลือดไม่แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกขนาดยา

ผลต่อ FGF-23 พบว่าขนาด etelcalcetide 5 และ 10 มิลลิกรัม มีผลลดระดับ FGF-23 แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05)

ผลต่อระดับวิตามินดีในเลือด (serum 1,25(OH)₂ vitamin D) พบว่า etelcalcetide ทุกความแรงไม่มีผลต่อระดับวิตามินดีในเลือด

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์^{14,18-20}

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ etelcalcetide เป็นแบบเส้นตรง (linear pharmacokinetics)

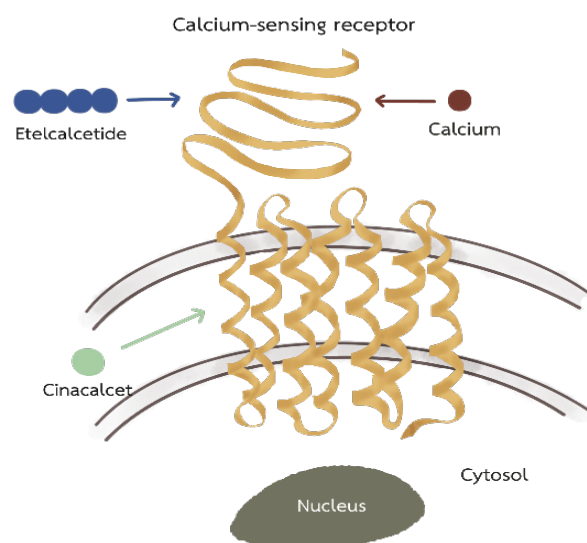
Onset of action: etelcalcetide ลดระดับฮอโมนพาราไทรอยด์ ภายใน 30 นาทีหลังจากการ

บริหารยาทางหลอดเลือดดำ

การกระจายยา: จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่า ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด จะมีการกระจายยา etelcalcetide เป็นแบบ 3-compartment model¹⁸ ปริมาตรการกระจายยาประมาณ 796 ลิตร ยาจับกับอัลบูมินในเลือดโดยมีสัดส่วนที่ไม่สามารถจับกับโปรตีน (fraction unbound ratio) เท่ากับ 0.53

การเปลี่ยนแปลงสภาพยา: etelcalcetide ไม่ผ่านการเปลี่ยนแปลงสภาพยาโดยเอนไซม์ CYP450 แต่ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพในเลือดให้อยู่ในรูปแบบที่ส่วนใหญ่ conjugate กับอัลบูมินในเลือด โดยรูปแบบนี้มีค่า area under the concentration-time curve (AUC) มากกว่า etelcalcetide ที่เป็น parent compound ถึง 5 เท่า

การขจัดยา: etelcalcetide ถูกขับออกทางปัสสาวะในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ แต่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด etelcalcetide จะถูกขับออกทางการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้ มีค่าการขจัดยา (clearance value) เท่ากับ 7.66 ลิตรต่อชั่วโมง โดยพบในน้ำยาฟอกเลือด (dialysate) ประมาณร้อยละ 60 ในปัสสาวะร้อยละ 3.2 และในอุจจาระร้อยละ 4.5



รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของ etelcalcetide¹⁶

ค่าครึ่งชีวิต: 18.4-20 ชั่วโมงสำหรับผู้ป่วยสุขภาพดี แต่มีค่าครึ่งชีวิต 3-4 วันในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ที่ได้รับการฟอกเลือด จึงสามารถให้ยาสัปดาห์ละ 3 ครั้ง

ปฏิกิริยาระหว่างยา¹⁴

Etelcalcetide ไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP450 หรือ P-glycoprotein จึงไม่มีผลกับยาที่เปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP450 หรือยาที่ถูกขนส่งผ่านเมมเบรนด้วย P-glycoprotein

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาประสิทธิภาพของ etelcalcetide เปรียบเทียบกับยาหลอก

Zhu Y และคณะ ในปี ค.ศ. 2020²¹ ทำการศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) ศึกษาประสิทธิภาพของ etelcalcetide เทียบกับยาหลอก จาก 4 การศึกษาที่เป็น randomized controlled trial (RCT) โดยผลการศึกษาหลัก (primary outcome) คือ สัดส่วนผู้ป่วยที่มีฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 จาก baseline และผู้ป่วยที่มีฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำกว่า 300 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร ผลการศึกษาพบว่า etelcalcetide บรรลุ primary outcome ทั้งสองได้มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk: RR) 8.64 (95% CI, 6.66-11.19; p -value < 0.00001) และ 11.80 (95% CI, 8.15-17.08; p -value < 0.00001) ตามลำดับ รายละเอียด baseline characteristic และ ผลการศึกษาแสดงในตารางที่ 1

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ etelcalcetide กับ cinacalcet

Block GA และคณะ ในปี ค.ศ. 2017²² ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดขาวยุ่บ่นจำนวน 683 คน ทำการศึกษาแบบ head to head, double-blind RCT ทุกคนมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากกว่า 500 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ etelcalcetide 340 คน ขนาดยาเริ่มต้น 5 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อสัปดาห์ (ขนาดยาสูงสุด 15 มิลลิกรัม

3 ครั้งต่อสัปดาห์) กลุ่มที่ได้รับ cinacalcet 343 คน ขนาดยาเริ่มต้น 30 มิลลิกรัมต่อวัน (ขนาดยาสูงสุด 180 มิลลิกรัม) โดย primary endpoint วัดผลผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับ baseline เดิม พบว่าประสิทธิภาพ etelcalcetide ไม่ได้ด้อยกว่า cinacalcet โดยผู้ป่วยกลุ่ม etelcalcetide เข้าเกณฑ์ primary endpoint ร้อยละ 68.2 และกลุ่ม cinacalcet ร้อยละ 57.7 (p -value = 0.004) ส่วน secondary endpoint วัดผลผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับ baseline พบว่าประสิทธิภาพ etelcalcetide ไม่ได้ด้อยกว่า cinacalcet ผู้ป่วยกลุ่ม etelcalcetide เข้าเกณฑ์ secondary endpoint ร้อยละ 52.4 และกลุ่ม cinacalcet ร้อยละ 40.2 (p -value = 0.001) แต่ผู้ป่วยที่มีระดับ FGF-23 ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 จาก baseline เดิม ร้อยละ 74.4 และ 57.5 ในกลุ่ม etelcalcetide และ cinacalcet ตามลำดับ (p -value < 0.0001) ส่วนผลข้างเคียงพบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับผลข้างเคียงจากยา ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Palmer SC และคณะ ในปี ค.ศ. 2020²³ ทำการวิจัยแบบ systematic review และ network meta-analysis เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม calcimimetics ได้แก่ cinacalcet, evocalcet (ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย) และ etelcalcetide ในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ รวบรวม 36 การศึกษาที่มีรูปแบบงานวิจัยเป็น RCT และ quasi-RCT เปรียบเทียบระหว่างการใช้ยาในกลุ่ม calcimimetics (ชนิดเดียว หรือใช้ร่วมกับการรักษาอื่น) กับยารายการอื่นในกลุ่ม calcimimetics อนุพันธ์ของวิตามินดี ยาหลอก หรือการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังรวมถึงผู้ป่วยปลูกถ่ายไต วัดผล primary outcome คือ ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงถึงระดับเป้าหมายและการเกิดแคลเซียมในเลือดต่ำ ส่วน additional outcome คือ วัดผลการเกิดอาการข้างเคียงต่าง ๆ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ อัตราการเสียชีวิต

ตารางที่ 1 Baseline characteristic และ ผลการศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อถักของ Zhu Y และคณะ²¹

การศึกษา	Etelcalcetide ขนาดยาต่อวัน	จำนวน ผู้ป่วย (ราย)	Baseline ฮอร์โมน พาราไทรอยด์ (พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร)	ระยะเวลา ติดตามผล (สัปดาห์)	RR [95% CI] [†]	RR [95% CI] [‡]
Bell (2015)	I1: 5 มิลลิกรัม I2: 10 มิลลิกรัม	I: 34 C: 34	I1: 662±442 I2: 765±481 C1: 619±310 C2: 602±239	4	3.50 [0.89, 13.87] 8.00 [2.10, 30.55]	6.00 [0.83, 43.13] 14.00 [2.02, 97.08]
Fukagawa (2017)	2.5-25 มิลลิกรัม (ค่าเฉลี่ย 7.8 มิลลิกรัม)	I: 78 C: 77	I: 536.2±245.7 C: 568.1±354.1	12	14.81 [5.66, 38.75]	45.41 [6.42, 321.09]
Block (2017-A)	5-15 มิลลิกรัม (ค่าเฉลี่ย 7.1 มิลลิกรัม)	I: 254 C: 254	I: 849±520 C: 820±386	26	8.95 [5.91, 13.57]	9.69 [5.63, 16.70]
Block (2017-B)	5-15 มิลลิกรัม (ค่าเฉลี่ย 5 มิลลิกรัม)	I: 255 C: 260	I: 845±464 C: 852±552	26	7.83 [5.36, 11.44]	11.56 [6.57, 20.32]
Total		I: 621 C: 625			8.64 [6.66, 11.19] [§]	11.80 [8.15, 17.08] [¶]

I = intervention (กลุ่มที่ได้รับยา etelcalcetide), C = control (กลุ่มที่ได้รับยาหลอก)

[†] สัดส่วนผู้ป่วยที่มีฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 จาก baseline

[‡] ผู้ป่วยที่ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำกว่า 300 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร

[§] Heterogeneity: $\chi^2=3.17$, df=4 (p-value = 0.53); $I^2 = 0\%$

[¶] Heterogeneity: $\chi^2=2.81$, df=4 (p-value = 0.59); $I^2 = 0\%$

ชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ ภาวะหัวใจล้มเหลว และ อัตราการเกิดกระดูกหัก ผลการศึกษาพบว่ายาในกลุ่ม cal-
cimimetics ทุกชนิดมีผลลดฮอร์โมนพาราไทรอยด์ถึง
ระดับเป้าหมายมากกว่ายาหลอก แต่เมื่อเทียบยาแต่ละ
รายการในกลุ่ม calcimimetics พบว่า etelcalcetide
มีผลลดฮอร์โมนพาราไทรอยด์ถึงระดับเป้าหมายมากกว่า
cinacalcet (odd ratio 2.78; 95%CI 1.19-6.67) และ
มากกว่า evocalcet (odd ratio 4.93; 95%CI 1.33-
18.2) ส่วนผลข้างเคียงที่สำคัญได้แก่การเกิดแคลเซียม
ในเลือดต่ำ พบว่าเกิดในกลุ่มที่ได้รับ etelcalcetide
มากกว่า cinacalcet (odd ratio 1.44; 95%CI 1.08-
2.00) และมากกว่า evocalcet (odd ratio 2.3; 95%CI

1.35-3.92) ผลข้างเคียงเรื่องอาการคลื่นไส้อาเจียนพบว่า
cinacalcet และ etelcalcetide เกิดมากกว่ากลุ่มที่ได้
ยาหลอก แต่ผลการศึกษาอัตราการเสียชีวิตและการเกิด
กระดูกหักยังไม่เพียงพอในการนำมาสรุปผล ข้อจำกัด
ของการศึกษานี้ยังขาดผลการศึกษาในระยะยาว และ
มีความแตกต่างในเรื่องการจำกัดความของเป้าหมายใน
การรักษาจากผลการศึกษาพบว่ายาในกลุ่ม calcimimetics
สามารถลดผลลัพธ์ระยะกลาง (surrogate outcome)
ได้แก่ การลดฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้ดี แต่ยังไม่สามารถ
ลดอัตราการเสียชีวิต หรืออัตราการเกิดกระดูกหักได้

การศึกษา network meta-analysis ดังกล่าวได้
รวม RCT ของ Block GA และคณะ ที่ทำการศึกษาใน

ปี ค.ศ. 2017²² ซึ่งเป็นการศึกษา head to head ของ etelcalcetide และ cinacalcet เพียงการศึกษาเดียว แต่ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า etelcalcetide ลดฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้มากกว่า cinacalcet ซึ่งต่างจากผลของ RCT ที่ผลของ etelcalcetide ไม่ได้ดีไปกว่า cinacalcet อาจเนื่องมาจากการวัด outcome ที่แตกต่างกัน โดย outcome ของ RCT เป็นการวัดสัดส่วนผู้ป่วยที่บรรลุเป้าหมาย แต่ network meta-analysis วัดผลการลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์

การศึกษาอื่น ๆ

Karaboyas A และคณะ ในปี ค.ศ. 2021²⁴ ทำการรวบรวมข้อมูลในรูปแบบ prospective cohort จากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด 2,596 ราย ที่เริ่ม etelcalcetide และติดตามผลเป็นระยะเวลา 1 ปี หลังเริ่มยา ผลการศึกษาพบว่า ร้อยละ 70 ของผู้ป่วยทั้งหมดเริ่ม etelcalcetide ด้วยขนาด 15 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ในขณะที่ร้อยละ 27 เริ่มด้วยขนาด 7.5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ผลการศึกษาหลังจากเริ่มยา 1 ปี พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 40 มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงจากค่าเฉลี่ย 948 ลดเหลือ 566 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร และสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์อยู่ในช่วง 150-599 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตรเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 33 เป็นร้อยละ 64 ในขณะที่สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับ albumin-corrected serum calcium 7.5-8.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 8 เป็นร้อยละ 27 ซึ่งสอดคล้องกับสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับ active vitamin D เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 77 เป็นร้อยละ 87 สัดส่วนของผู้ป่วยที่หยุดใช้ยาเป็นร้อยละ 9, 17 และ 27 ในเดือนที่ 3, 6 และ 12 หลังจากเริ่มยา ตามลำดับ แต่การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดได้แก่ ไม่ได้แสดงวิธีการให้ยา วิธีการหยุดยา หรือเหตุผลที่ทำให้ต้องหยุดยา จึงไม่ทราบสาเหตุที่หยุดยาเกิดจากผลข้างเคียงของยาหรือระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ถึงระดับเป้าหมาย

จะเห็นได้ว่าจากผลการศึกษาดังกล่าวเป็นการเก็บรวบรวมข้อมูลการใช้ etelcalcetide ในเชิงปฏิบัติจริง ซึ่งผลสอดคล้องกับการศึกษา RCT ก่อนหน้า ที่

แสดงให้เห็นว่า etelcalcetide มีประสิทธิภาพในการลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ให้ถึงระดับเป้าหมาย แต่สิ่งสำคัญที่ต้องติดตามอย่างใกล้ชิดหลังเริ่มยา ได้แก่ ระดับแคลเซียมในเลือด เพราะ etelcalcetide มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ต้องหยุดยา

การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

Rose M และคณะ ในปี ค.ศ. 2018²⁵ ทำการศึกษาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost effectiveness ratio; ICER) ของ etelcalcetide เทียบกับ cinacalcet พบว่าการใช้ etelcalcetide มีอัตราส่วน ICER เพิ่มขึ้นมากกว่า cinacalcet เป็นมูลค่า 14,778 ปอนด์ ต่อปีสุขภาพ แม้ว่าค่านี้จะต่ำกว่าเกณฑ์ของ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ที่กำหนดไว้ไม่เกิน 20,000 ถึง 30,000 ปอนด์ต่อปีสุขภาพ แต่จากข้อจำกัดและหลักฐานทางคลินิกด้านประสิทธิภาพของ etelcalcetide ยังไม่เพียงพอ ดังนั้นจึงอาจเลือกใช้ etelcalcetide ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อจำกัดหรือข้อห้ามใช้ cinacalcet

ข้อบ่งใช้¹⁴

Etelcalcetide ในชื่อการค้า ParsabivTM เป็นยาที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2017 โดยมีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิในผู้ใหญ่ที่เป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด

คำแนะนำการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ

จากแนวทางการรักษา KDIGO 2017 แนะนำแนวทางการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3a ถึงระยะที่ 5 ที่ยังไม่ได้มีการฟอกเลือด ไม่ได้กำหนดระดับเป้าหมายฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือด แต่หากฮอร์โมนพาราไทรอยด์เกินค่าปกติให้รักษาด้วยวิธีการควบคุมระดับฟอสฟอรัส แคลเซียม และวิตามินดีในเลือดให้อยู่ในระดับ

ปกติ หรืออาจใช้ calcitriol หรือ อนุพันธ์ของวิตามินดี ส่วนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด แนะนำให้รักษาฮอโมนพาราไทรอยด์ในเลือดให้อยู่ในช่วง 2 ถึง 9 เท่าของค่าปกติสูงสุด หากมีฮอโมนพาราไทรอยด์ในเลือดเกินเกณฑ์ที่กำหนดแนะนำให้รักษาด้วยยาในกลุ่ม calcimimetics, calcitriol หรือ vitamin D analogs หรืออาจใช้ยาร่วมกันระหว่าง calcimimetics และ calcitriol หรือ vitamin D analogs ไม่มียาที่แนะนำเป็นอันดับแรก แต่ให้คำนึงถึงระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือด โดยหลังจากเริ่มยา หากแคลเซียมหรือฟอสฟอรัสในเลือดสูงแนะนำให้ลดขนาดยาหรือหยุด calcitriol และ vitamin D analogs แต่ในทางกลับกัน หากแคลเซียมในเลือดต่ำ แนะนำให้ลดขนาดยาหรือหยุด calcimimetics ขึ้นกับความรุนแรงและอาการแสดงของผู้ป่วย รักษาด้วยยาดังกล่าวจนกระทั่งฮอโมนพาราไทรอยด์ต่ำกว่า 2 เท่าของค่าปกติสูงสุด จึงลดขนาดยาหรือหยุดยาขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์³ เนื่องจากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างผลของยาที่ใช้รักษาภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์สูง (ยาจับฟอสเฟต cinacalcet อนุพันธ์ของวิตามินดี ยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต และแคลซิโทนิน) ในการลดระดับฮอโมนพาราไทรอยด์ ฟอสฟอรัส และแคลเซียมในเลือดกับผลของยาดังกล่าวในการลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการลดระดับสารชีวเคมีในเลือดกับอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ และอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ²⁶ แต่หากการรักษาด้วยยาไม่ได้ผลแนะนำให้ผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ (parathyroidectomy)³

ขนาดยาและวิธีการบริหารยา^{14,19}

ผู้ใหญ่: ขนาดยาเริ่มต้น คือ 5 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 3 ครั้ง โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (iv bolus injection) หลังจากเสร็จสิ้นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม สามารถเพิ่มขนาดยาครั้งละ 2.5-5 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ ขึ้นกับระดับฮอโมนพาราไทรอยด์และระดับแคลเซียมในเลือด โดยขนาดยาสูงสุด คือ 15 มิลลิกรัม ฉีดเข้า

หลอดเลือดดำ สัปดาห์ละ 3 ครั้ง

การเปลี่ยนจาก cinacalcet เป็น etelcalcetide แนะนำให้หยุด cinacalcet ก่อนเริ่ม etelcalcetide 7 วัน จากนั้นเริ่ม etelcalcetide ด้วยขนาดเริ่มต้น ปรับตามระดับฮอโมนพาราไทรอยด์และระดับแคลเซียมในเลือด

ผู้ป่วยสูงอายุ: ใช้ขนาดยาปกติ

ประชากรกลุ่มพิเศษ: ไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยเด็ก และสตรีมีครรภ์

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ^{14,27,28}

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยกว่าร้อยละ 10

ระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม: ภาวะแคลเซียมในเลือดลดลง พบร้อยละ 64 จากการศึกษาของ Block GA และคณะ²⁷ รวบรวมการศึกษาทั้งหมด 5 การศึกษา โดย 2 การศึกษาเป็นการศึกษาแบบ randomized, placebo-controlled trials อีก 1 การศึกษาเป็นการศึกษาแบบ randomized, active-controlled trials เปรียบเทียบกับ cinacalcet ติดตาม 26 สัปดาห์ และอีก 2 การศึกษา เป็นการศึกษาแบบ single-arm, open-label extension ติดตาม 52 สัปดาห์ และ 2.5 ปี ตามลำดับ ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาจะได้รับ etelcalcetide เริ่มต้น 5 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ปรับขนาดเพิ่มขึ้นครั้งละ 2.5-5 มิลลิกรัม จนถึงขนาดสูงสุด 15 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ให้ได้ระดับฮอโมนพาราไทรอยด์อยู่ในช่วง 100-300 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร ผลการศึกษาพบว่าผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ ระดับแคลเซียมในเลือดลดลง ดังแสดงในตารางที่ 2

ในการศึกษาที่เปรียบเทียบ etelcalcetide และ cinacalcet พบว่าการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำระดับไม่รุนแรงในกลุ่มที่ได้ etelcalcetide มากกว่า cinacalcet โดยพบร้อยละ 52.4 และ 36.4 ตามลำดับ แต่ในระดับปานกลางและรุนแรงพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผู้ป่วยที่มี albumin-corrected serum calcium (cCa) < 7.0 ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

แนะนำให้ตรวจระดับแคลเซียมในเลือดหลังจากเริ่ม

ยาหรือปรับขนาดยา 1 สัปดาห์ หลังจากระดับแคลเซียมในเลือดปกติแล้ว อาจตรวจติดตามทุก 4 สัปดาห์ โดยมีคำแนะนำในการปรับขนาดยา ดังแสดงในตารางที่ 3

ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก: กล้ามเนื้อเกร็ง พบร้อยละ 12

ระบบทางเดินอาหาร: ท้องเสียพบร้อยละ 11 คลื่นไส้พบร้อยละ 11 อาเจียนพบร้อยละ 9

ระบบประสาท: ความรู้สึกสัมผัสเปลี่ยนไป (paresthesia) พบร้อยละ 6

ผลข้างเคียงที่พบร้อยละ 1-10

ระบบหัวใจและหลอดเลือด: หัวใจล้มเหลวพบร้อยละ 2 คลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติผิดปกติ (prolonged QT interval) พบร้อยละ 1.2-4.8 และภาวะหัวใจล้มเหลวที่ต้องเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลพบร้อยละ 1

ระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม: ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำกว่าปกติพบร้อยละ 7 ภาวะโพแทสเซียมสูง

ในเลือด พบร้อยละ 4 และ ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำพบร้อยละ 1

ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก: ปวดกล้ามเนื้อพบร้อยละ 2

ข้อห้ามใช้¹⁴

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ etelcalcetide (ผื่น ลมพิษ หน้าบวม) หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ของยา และมีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำกว่าค่าปกติ (corrected serum calcium น้อยกว่า 8.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)

คำเตือนและข้อควรระวัง¹⁴

1. ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ส่งผลต่อระบบต่าง ๆ ดังนี้

1.1 ระบบหลอดเลือดหัวใจ หัวใจเต้นผิดปกติ หัวใจล้มเหลว จากการศึกษาพบว่า etelcalcetide ทำ

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาระดับแคลเซียมในเลือดของ Block GA และคณะ²⁷

แคลเซียมในเลือด	Placebo-controlled trials		Active-controlled trial	
	ผู้ป่วยที่ได้รับ placebo (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่ได้รับ etelcalcetide (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่ได้รับ cinacalcet (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่ได้รับ etelcalcetide (ร้อยละ)
แคลเซียมในเลือดต่ำ	53 (10.3)	330 (65.6)	207 (60.7)	240 (71.0)
แคลเซียมในเลือดต่ำ แบ่งตามความรุนแรง				
ไม่รุนแรง [†]	38 (7.4)	213 (42.3)	124 (36.4)	177 (52.4)
ปานกลาง [†]	14 (2.7)	141 (28.0)	84 (24.6)	70 (20.7)
รุนแรง [†]	1 (0.2)	2 (0.4)	5 (1.5)	5 (1.5)
จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า postbaseline cCa [†] ≥ 1 ค่า	511	499	337	336
cCa < 7.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	16 (3.1)	38 (7.6)	32 (9.5)	29 (8.6)
cCa < 7.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	28 (5.5)	135 (27.1)	90 (26.7)	89 (26.5)
cCa < 8.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	99 (19.4)	392 (78.6)	245 (72.7)	278 (82.7)

[†]ระดับความรุนแรงประเมินโดยผู้วิจัย

[†]cCa = albumin-corrected serum calcium

ตารางที่ 3 ตารางการปรับขนาด etelcalcetide ตามระดับแคลเซียมในเลือด (corrected serum calcium)²⁸

ระดับแคลเซียมในเลือด (corrected serum calcium) หรืออาการของระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ (symptoms of hypocalcemia)	คำแนะนำ
7.5 ถึงน้อยกว่า 8.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	- แนะนำให้เริ่มหรือปรับเพิ่มขนาดยาแคลเซียม, calcium-containing phosphate binders และ/หรือ วิตามินดี - เพิ่มความเข้มข้นของแคลเซียมในน้ำยาล้างไต - ลดขนาด etelcalcetide
น้อยกว่า 7.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือมี symptoms of hypocalcemia	- หยุด etelcalcetide และติดตามระดับ corrected serum calcium จนกระทั่งมากกว่าหรือเท่ากับ 8.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือจนกว่าอาการของแคลเซียมในเลือดต่ำจะหายเป็นปกติ - เริ่มหรือปรับเพิ่มขนาดยาแคลเซียม, calcium-containing phosphate binders และ/หรือ วิตามินดี - กลับมาเริ่ม etelcalcetide หลังจาก corrected serum calcium มากกว่าหรือเท่ากับ 8.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยเริ่มขนาดยาดำกว่าขนาดเดิม 5 มิลลิกรัม หรือหากขนาดยาเดิมเท่ากับ 2.5 หรือ 5 มิลลิกรัม ให้เริ่มด้วยขนาดยา 2.5 มิลลิกรัม

ให้เกิด QTc เพิ่มขึ้นจากเดิม 60 มิลลิวินาที และ QT interval ที่ยาวกว่าปกติ QTcF มากกว่า 500 มิลลิวินาที จึงควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวและมีประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจ

1.2 ระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้มีอาการชา เหน็บ กล้ามเนื้อหดเกร็ง กระตุก หรือมีอาการชัก สับสน อ่อนเพลีย หรือหมดสติ

1.3 ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก adynamic bone เป็นความผิดปกติของกระดูกที่เกิดจากการทำงานของไตที่แย่ลง ลักษณะสำคัญที่พบได้คือ การลดลงของการผลิตเปลี่ยนของกระดูก การลดลงของปริมาตรกระดูกที่พบร่วมกับความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและฮอโมน²⁹ เกิดจากการตอบสนองต่อฮอโมนพาราไทรอยด์ลดลงและการยับยั้งการหลั่งฮอโมนพาราไทรอยด์มากเกินไปเป็นระยะเวลานาน ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการปวดกระดูก

หรือกระดูกหัก ควรปรับขนาดยาและติดตามระดับฮอโมนพาราไทรอยด์ในเลือดให้อยู่ในช่วงเป้าหมาย

ดังนั้นผู้ที่ใช้ etelcalcetide ควรได้รับการติดตามระดับแคลเซียมในเลือดอย่างใกล้ชิด และหากมีการใช้ etelcalcetide ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่ทำให้แคลเซียมในเลือดลดลง ควรตรวจระดับแคลเซียมในเลือดก่อนเริ่มใช้ยา และตรวจติดตามระดับแคลเซียมในเลือดภายใน 1 สัปดาห์หลังจากเริ่มหรือปรับขนาดยา

2. ภาวะหัวใจล้มเหลวที่แย่ลง (worsening heart failure) พบรายงานการเกิดความดันโลหิตต่ำ ภาวะหัวใจล้มเหลว การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง และการศึกษาทางคลินิกพบว่าเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวที่ต้องเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล ซึ่งสาเหตุอาจสัมพันธ์กับภาวะระดับแคลเซียมในเลือดลดลง ดังนั้นควรติดตามอาการและอาการแสดงของภาวะดังกล่าว โดยเฉพาะใน

ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจล้มเหลว หรือมีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำหลังได้รับ etelcalcetide

3. ภาวะเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนต้น ภาวะระคายเคืองในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง เช่น โรคกระเพาะอาหารอักเสบ โรคหลอดเลือดอาหารอักเสบ หรือ อาการอาเจียนรุนแรง

บทสรุป

Etelcalcetide เป็นยาใหม่ในกลุ่ม calcimimetics ในรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาดที่ใช้คือ 5 มิลลิกรัมต่อวัน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ โดยสามารถให้ยาหลังการฟอกเลือด มีประสิทธิภาพในการลดฮอร์โมนพารา-

ไทรอยด์มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจาก network meta-analysis พบว่า etelcalcetide สามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้มากกว่า cinacalcet ซึ่งเป็นยาเดิมในกลุ่ม calcimimetics ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือระดับแคลเซียมในเลือดลดลง ดังนั้นควรติดตามระดับแคลเซียมในเลือดก่อนเริ่มยา และขณะใช้ etelcalcetide ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดมักจะได้รับยาในรูปแบบยารับประทานจำนวนมาก etelcalcetide อาจเป็นยาทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่รักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยาในกลุ่ม calcimimetics แบบรับประทาน

เอกสารอ้างอิง

1. Qunibi WY. Overview of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): Uptodate. [cited 2021 April 30]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-chronic-kidney-disease-mineral-and-bone-disorder-ckd-mbd?search=Overview%20of%20chronic%20kidney%20disease-mineral%20and%20bone%20disorder%20\(CKD-MBD\):&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-chronic-kidney-disease-mineral-and-bone-disorder-ckd-mbd?search=Overview%20of%20chronic%20kidney%20disease-mineral%20and%20bone%20disorder%20(CKD-MBD):&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
2. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(4):913-21.
3. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD-MBD update work group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2017;7(1):1-59.
4. Rodríguez-Ortiz ME, Rodríguez M. Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. F1000 Research 2020;9:1-8.
5. Emmett M. What does serum fibroblast growth factor 23 do in hemodialysis patients?. Kidney Int. 2008;73:3-5.
6. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. ตรวจสอบการอนุญาต [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [สืบค้นเมื่อ 29 พฤษภาคม 2564]. สืบค้นจาก: https://portal.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_ALL/MAIN/SEARCH_CENTER_MAIN.aspx
7. Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, Fox J, Balandrin MF, Wagenen Van BC, et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCL. J Pharmacol Exp Ther. 2004;308(2):627-35.
8. Lexicomp. (n.d.). Cinacalcet: Drug information [Internet]: Uptodate. [cited 2021 September 26]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cinacalcet-drug-information>
9. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(4):1327-39.
10. Ureña-Torres PA, Floege J, Hawley CM, Pedagogos E, Goodman WG, Pétavy F, et al. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. Nephrol Dial Transplant.

- 2013;28(1):146-52.
11. The EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367(26):2482-94.
12. Gincherman E, Moloney K, McKee C, Coyne DW. Assessment of adherence to cinacalcet by prescription refill rates in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2010;14:68-72.
13. Lee A, Song X, Khan I, Belozeroff V, Goodman W, Fulcher N, et al. Association of cinacalcet adherence and costs in patients on dialysis. *J Med Econ*. 2011;14(6):798-804.
14. Parsabiv™ (etelcalcetide) [prescribing information]. Thousand Oaks, CA: KAI Pharmaceuticals Inc; February 2017. [cited 2021 April 26]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208325Orig1s000Lbledt.pdf
15. Blair HA. Etelcalcetide: first global approval. *Drugs*. 2016;76:1787-92.
16. Akizawa T, Ikejiri K, Kondo Y, Endo Y, Fukagawa M. Evocalcet: A new oral calcimimetic. *Ther Apher Dial*. 2020;24(3):248-57.
17. Martin KJ, Bell G, Pickthorn K, Huang S, Vick A, Hodson P, et al. Velcalcetide a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, reduces serum parathyroid hormone and FGF23 levels in healthy male subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:385-92.
18. Wu B, Melhem M, Subramanian R, Chen P, Sloey BJ, Fouqueray B. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etelcalcetide, a novel calcimimetic for treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(6):717-26.
19. Lexicomp. (n.d.). Etelcalcetide: Drug information [Internet]: Uptodate. [cited 2021 April 30]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/etelcalcetide-drug-information>
20. IBM corporation. Etelcalcetide: Drug information [Internet]: Micromedex. [cited 2021 May 29]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidence-expert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&is-ToolPage=true#>
21. Zhu Y, Ou J, Liu X, Xie Z. Etelcalcetide versus placebo for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nephrol*. 2020;94(4):173-80.
22. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Drueke TB, et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(2):156-64.
23. Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, Tonelli M, Ruospo M, Strippoli GFM. Comparative effectiveness of calcimimetic agents for secondary hyperparathyroidism in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3):321-30.
24. Karaboyas A, Muenz D, Fuller DS, Desai P, Lin TC, Robinson BM, et al. Etelcalcetide utilization, dosing titration, and chronic kidney disease-mineral and bone disease (CKD-MBD) marker responses in US hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2021;1-12. doi:10.1053/j.ajkd.2021.05.020.
25. Rose M, Shepherd J, Harris P, Pickett K, Lord J. Etelcalcetide for treating secondary hyperparathyroidism: An evidence review group evaluation of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(11):1299-308.
26. Palmer SC, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V, Craig JC, Macaskill P, Tonelli M, et al. Association of drug effects on serum parathyroid hormone, phosphorus, and calcium levels with mortality in CKD: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(6):962-71.
27. Block GA, Sullivan JT, Deng H, Mather O, Tomlin H, Serenko M. An integrated analysis of safety and tolerability of etelcalcetide in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *PLOS ONE* 2019;14(3):1-14.
28. Parsabiv™ (etelcalcetide) [prescribing information]. Netherland: Amgen Europe B.V.; November 2016. [cited 2021 May 29]. Available from: <https://www.>

ema.europa.eu/en/documents/product-information/parsabiv-epar-product-information_en.pdf

29. Kritmetapak K. Adynamic bone disease in chronic kidney disease. KKU J Med. 2018;4:19-29.

ยาโรคจิตเภท: อะมิซัลไพรด์

Amisulpride: Medication for Schizophrenia

อรรณพ ภูประดิษฐ์ ภ.บ. ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)
ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: annop.pharm@gmail.com

Annop Phupradit B.Pharm,
M.Sc. in Pharm (Clinical Pharmacy)
Pharmacy Department, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University
e-mail: annop.pharm@gmail.com

บทคัดย่อ

อะมิซัลไพรด์เป็นอนุพันธ์ของเบนซามายด์ ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 / กลุ่มใหม่ มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับโดปามีน 2 และ โดปามีน 3 โดยประสิทธิภาพทางคลินิกในการรักษาโรคจิตเภทของอะมิซัลไพรด์ มีแนวโน้มเหนือกว่ายาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 1 / กลุ่มเก่า และไม่ด้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 อื่น ๆ โดยขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคจิตเภทในกลุ่มอาการด้านบวกจะสูงกว่าอาการด้านลบ (400-800 และ 50-300 มิลลิกรัม/วัน ตามลำดับ) ด้านความปลอดภัย พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ extrapyramidal symptoms และมีระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูง แต่มีแนวโน้มพบอาการไม่พึงประสงค์ได้น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับฮาโลเพริดอล และ ริสเพริโดน อาการไม่พึงประสงค์ด้านเมแทบอลิซึมพบรายงานน้อย และไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการยับยั้งตัวรับแอดรีเนอร์จิก ตัวรับโคลิเนอร์จิก และ ตัวรับฮีสตามีน แต่อย่างไรก็ตามพบรายงานการเกิดภาวะผิดปกติของหัวใจแบบ QT prolongation จากการได้รับยาเกินขนาด ซึ่งเป็นภาวะที่รุนแรงจนนำไปสู่การเสียชีวิตได้ ดังนั้น ก่อนเริ่มใช้อะมิซัลไพรด์ต้องมีการประเมินความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และติดตามหลังการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

Abstract

Amisulpride is a benzamide derivative which categorized as second generation antipsychotics that selectively blocks dopamine 2 and dopamine 3 receptors. The clinical efficacy of amisulpride to treat schizophrenia is superior to the first generation antipsychotics as well as non-inferior to the second generation antipsychotics. The recommended doses of amisulpride in schizophrenia patients with positive symptoms are higher than that of negative symptoms (400-800 and 50-300 mg/day, respectively). In terms of safety, the most common side effects of amisulpride are extrapyramidal symptoms and hyperprolactinemia, however the side effects are considered lower when compared to haloperidol and risperidone. Few metabolic side effect is found and the effects of adrenergic, cholinergic, and histamine blocking are still not reported. Moreover, the QT prolongation associated with cardiac sudden death from amisulpride overdose was reported. Therefore, the risk assessment should be performed prior to starting amisulpride, and closely monitoring after using medication.

คำสำคัญ: อะมิซัลไพรด์; ยาต้านโรคจิตเภท; โรคจิตเภท

Keyword: amisulpride; antipsychotics; schizophrenia

การอ้างอิงบทความ:

อรรณพ ภูประดิษฐ์. ยารักษาโรคจิตเภท: อะมิซัลไพรด์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(3):251-267.

Citation:

Phupradit A. Amisulpride: Medication for schizophrenia. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(3):251-267.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายข้อมูลที่สำคัญของโรคจิตเภทและยาที่ใช้รักษาโรคจิตเภทได้
2. อธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ และข้อมูลที่สำคัญจากการศึกษาทางคลินิกของอะมิซัลไพรด์ได้
3. สามารถประยุกต์ใช้อะมิซัลไพรด์ในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภท โดยสามารถกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม รวมทั้งการติดตามผลการรักษา และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้

บทนำ

โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นโรคเรื้อรังทางจิตเวช พบอุบัติการณ์ของโรคนี้ทั่วโลก 2.4-6.7 ต่อประชากร 1000 คน โดยในเพศชายและเพศหญิง พบอุบัติการณ์ในการเกิดโรคไม่แตกต่างกัน อาการและอาการแสดงของโรคจิตเภทจะพบมากช่วงอายุ 15-30 ปี (ช่วงวัยรุ่นตอนปลายถึงผู้ใหญ่ตอนต้น) และพบน้อยมากในช่วงอายุที่มากกว่า 40 ปีขึ้นไป โรคนี้ก่อให้เกิดผลกระทบอย่างมากต่อร่างกาย จิตใจ และสังคมของผู้ป่วย เนื่องจากทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทำหน้าที่ต่าง ๆ ได้^{1,2}

ลักษณะอาการทางคลินิก³

ผู้ป่วยโรคจิตเภทจะมีอาการและอาการแสดงทางคลินิก 2 กลุ่มอาการที่สำคัญ ดังนี้

1. กลุ่มอาการด้านบวก (positive symptoms) ได้แก่ อาการหลงผิด (delusion) อาการประสาทหลอน (hallucination) ความผิดปกติของคำพูด (disorganized speech) ความผิดปกติของพฤติกรรม (disorganized behavior) และความผิดปกติของการเคลื่อนไหวแบบ catatonia โดยอาการด้านบวกที่มักพบได้บ่อย ได้แก่ อาการหลงผิด และอาการประสาทหลอน
2. กลุ่มอาการด้านลบ (negative symptoms) เช่น พูดน้อย ขาดความกระตือรือร้น เก็บตัว ไม่รู้สึกมีความสุข การแสดงออกทางอารมณ์ลดลงมาก ไร้อารมณ์

โดยอาการด้านลบที่มักพบได้บ่อย ได้แก่ การแสดงออกทางอารมณ์ที่ลดลง ขาดความกระตือรือร้น

แต่อย่างไรก็ตามยังมีอีก 2 กลุ่มอาการที่พบได้ในผู้ป่วยโรคจิตเภท คือ กลุ่มอาการด้านการรู้คิด (cognitive symptoms) เช่น สมาธิและความจำแย่ง ไม่สามารถคิดได้อย่างสมเหตุสมผล ความสามารถในการจัดการ ตัดสินใจ วางแผนลดลง และกลุ่มอาการด้านอารมณ์ (affective symptom) เช่น ซึมเศร้า วิดกกังวล หงุดหงิด ก้าวร้าว โดยกลุ่มอาการด้านอารมณ์มักพบร่วมกับกลุ่มอาการด้านบวกและลบ แต่อย่างไรก็ตามไม่ได้เป็นกลุ่มอาการที่สำคัญที่ใช้ในการวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคจิตเภท⁴

จากเกณฑ์การวินิจฉัยโรคจิตเภทตาม Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition (DSM-5) มีดังนี้

- A. ต้องมีอาการต่อไปนี้อย่างน้อย 2 อาการขึ้นไป เป็นระยะเวลา 1 เดือน (โดยต้องมีอาการในข้อ 1-3 อย่างน้อย 1 อาการ)
 1. อาการหลงผิด
 2. อาการประสาทหลอน
 3. มีความผิดปกติของคำพูด เช่น พูดไม่รู้เรื่อง เนื้อหาเรื่องที่พูดไม่สัมพันธ์กัน
 4. มีความผิดปกติของพฤติกรรม เช่น มีพฤติ-

กรรมวุ่นวาย ไม่สมเหตุสมผล หรือมีความผิดปกติของการเคลื่อนไหวแบบ catatonia

5. อาการด้านลบ เช่น พูดน้อย เก็บตัว ไม่รู้สึกมีความสุข

B. อาการดังกล่าวส่งผลต่อการทำงานสัมพันธ์ภาพต่อผู้อื่นหรือการดูแลสุขภาพอนามัยอย่างน้อย 1 ด้าน

C. มีอาการต่อเนื่องกันอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไป โดยในระยะอาการกำเริบ (active) มีอาการในข้อ A อย่างน้อยนาน 1 เดือน และในระยะอาการนำ (prodromal) หรือระยะอาการหลงเหลือ (residual) อาจพบเพียงเฉพาะอาการด้านลบ หรืออาการในข้อ A อย่างน้อย 2 อาการ

D. โรคจิตอารมณ์ (schizoaffective) และโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) หรือโรคซึมเศร้า (major depressive disorder) ที่มีอาการทางจิตร่วมด้วย (psychotic features) จะถูกวินิจฉัยแยกออกจากโรคนี้

E. อาการต้องไม่ได้เกิดจากการรักษาด้วยยา การใช้สารเสพติด หรือภาวะโรคอื่น

F. กรณีที่ผู้ป่วยมีอดีตสเปกตรัมหรือภาวะบกพร่องด้านการสื่อสาร ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคจิตเภท ถ้ามีอาการหลงผิดหรืออาการประสาทหลอนติดต่อกันอย่างน้อย 1 เดือน

สาเหตุของการเกิดโรคจิตเภท¹⁻³

พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ในการเกิดโรคจิตเภทหลายปัจจัย ไม่ว่าจะเป็นปัจจัยทางชีวภาพ เช่น พันธุกรรม สารชีวเคมีในสมอง กายวิภาคสมองที่ผิดปกติ และปัจจัยทางด้านครอบครัวและสังคม เช่น ครอบครัวที่มีการใช้อารมณ์ต่อกันสูง โดยในปัจจุบันปัจจัยที่พบที่มีความเกี่ยวข้องกับโรคจิตเภทเป็นอย่างมาก คือ พันธุกรรม และความผิดปกติของสารชีวเคมีในสมอง

ระบบสารชีวเคมีในสมองที่เกี่ยวข้องกับโรคจิตเภท^{1,2,5}

โรคจิตเภทมีความสัมพันธ์กับสารสื่อประสาทหลายชนิด โดยเฉพาะ dopamine ที่มีระดับที่ผิดปกติส่งผลทำให้เกิดโรคจิตเภทตามมา โดยในสภาวะปกติ dopa-

mine ทำงานผ่าน pathway หลัก ในระบบประสาทส่วนกลาง ดังนี้

- Mesolimbic tract มี dopamine หลังจาก ventral tegmental area (VTA) ไปกระตุ้นตัวรับ dopamine D_2 ที่ limbic system ช่วยควบคุมอารมณ์และพฤติกรรม และเมื่อมีการทำงาน dopamine ที่สูงผิดปกติ ส่งผลทำให้เกิดอาการด้านลบ เช่น หลงผิด ประสาทหลอน

- Mesocortical tract มี dopamine หลังจาก VTA ไปกระตุ้นตัวรับ dopamine D_1 ที่ prefrontal cortex ช่วยควบคุมอารมณ์และการเรียนรู้ และเมื่อมีการทำงาน dopamine ที่ต่ำกว่าปกติ ส่งผลทำให้เกิดอาการด้านลบ เช่น ไร้อารมณ์ แยกตัว และมีผลทำให้เกิดอาการด้านรู้คิดที่ผิดปกติ เช่น สมาธิความจำแยลง ไม่สามารถคิดได้อย่างสมเหตุสมผล

- Nigrostriatal tract มี dopamine หลังจาก substantia nigra ไปกระตุ้นตัวรับ D_1 และ D_2 ที่ striatum ช่วยควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย และเมื่อมีการทำงาน dopamine ที่ต่ำลงผิดปกติ ส่งผลทำให้เกิดอาการ extrapyramidal symptoms (EPS)

- Tuberoinfundibular tract มี dopamine หลังจาก hypothalamus ไปกระตุ้นตัวรับ D_2 ที่ pituitary gland มีผลลดการหลั่งฮอร์โมน prolactin และเมื่อมีการทำงาน dopamine ที่ต่ำลงผิดปกติ ส่งผลทำให้เกิดการหลั่ง prolactin ที่มากขึ้น และทำให้เกิดภาวะ hyperprolactinemia ตามมาได้

การทำงานของ dopamine ที่ mesocortical tract, nigrostriatal tract และ tuberoinfundibular tract จะมีความสัมพันธ์กับระดับ serotonin กล่าวคือ หากมีระดับ serotonin ที่สูง จะไปกระตุ้นตัวรับ 5-HT_{2A} (5-hydroxytryptamine 2A) ที่ dopaminergic neuron ส่งผลให้ dopamine มีการหลั่งลดลงตามมา

ดังนั้น ในผู้ป่วยจิตเภท เกิดจากการทำงาน dopamine ที่สูงผิดปกติที่ mesolimbic tract ส่งผลให้เกิดอาการด้านลบ ในขณะที่ mesocortical tract มีการทำงาน dopamine ที่ลดลง ซึ่งสัมพันธ์กับระดับ sero-

tonin ที่สูงขึ้น ส่งผลให้เกิดอาการด้านลบและด้านการรู้คิดตามมา

นอกจากนี้ยังพบว่าสารสื่อประสาท glutamate มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคจิตเภท เนื่องจากพบว่าตัวรับ glutamate ชนิด N-methyl-D-aspartate (NMDA) ที่อยู่บน GABA interneuron ทำงานผิดปกติ ทำให้เกิดอาการด้านลบ ด้านลบ และด้านการรู้คิดในผู้ป่วยจิตเภท

เป้าหมายและแนวทางการรักษาโรคจิตเภท^{1,2,5}

เป้าหมายในการรักษาโรคจิตเภท คือ บรรเทาหรือทำให้ผู้ป่วยหายจากอาการด้านลบ อาการด้านลบ อาการด้านการรู้คิด และอาการด้านอารมณ์ ป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ และทำให้ผู้ป่วยกลับมาดำเนินชีวิตอย่างปกติในสังคม

การรักษาโรคจิตเภทแบ่งได้เป็น 3 ระยะ ได้แก่ ระยะเฉียบพลัน ระยะคงสภาพ และระยะอาการคงที่ โดยในแต่ละระยะจะมีเป้าหมายการรักษาที่แตกต่างกัน เนื่องจากในแต่ละระยะมีอาการ ความรุนแรงที่ต่างกัน โดยการรักษาแบ่งออกเป็น 2 รูปแบบที่สำคัญ คือ การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacotherapy) และการรักษาโดยใช้ยา (pharmacotherapy) ซึ่งถือเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยโรคจิตเภท

ยาต้านโรคจิตเภท^{1,2,4,8}

ในปัจจุบันยาต้านโรคจิตเภท แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. ยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 1 / กลุ่มเก่า (first generation/conventional antipsychotics) ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ D_2 ที่สมองส่วน limbic เป็นหลัก ทำให้บรรเทาอาการด้านลบได้ดี แต่มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการด้านลบได้น้อย โดยความสามารถในการ

ยับยั้งตัวรับ D_2 ของยาในกลุ่มนี้มีความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 นอกจากนี้ยาในกลุ่มนี้ยังสามารถยับยั้งที่ตัวรับอื่น ๆ เช่น adrenergic, cholinergic, histamine ได้แตกต่างกันด้วย ส่งผลต่อผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่แตกต่างกัน

2. ยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 / กลุ่มใหม่ (second generation/atypical antipsychotics) ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ D_2 ที่สมองส่วน limbic เช่นเดียวกับยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 1 / กลุ่มเก่า แต่มีความแรงในการยับยั้งตัวรับ D_2 ที่ต่ำกว่าอีกทั้งยาในกลุ่มนี้ยังมีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ $5-HT_{2A}$ ที่สมองส่วน mesocortical tract, nigrostriatal tract และ tuberoinfundibular tract ทำให้ระดับ dopamine เพิ่มขึ้น ส่งผลทำให้บรรเทาอาการด้านลบ ด้านการรู้คิด ลดความเสี่ยงในการเกิด EPS และภาวะ prolactin ในเลือดสูงตามลำดับ ซึ่งเป็นข้อดีของยาต้านโรคจิตเภทรุ่นใหม่เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มเก่า แต่อย่างไรก็ตามยาด้านโรคจิตเภทรุ่นใหม่หลายรายการมีผลข้างเคียงทางด้านเมแทบอลิซึมที่มากกว่ากลุ่มเก่า เช่น น้ำหนักตัวเพิ่ม ระดับโคเลสเตอรอลในเลือดสูง เบาหวาน เนื่องจากยามีฤทธิ์แรงในการยับยั้งตัวรับ $5-HT_{2C}$ (5-hydroxytryptamine $2C$) และ histamine H_1 ที่ hypothalamus ส่งผลให้เพิ่มความอยากอาหาร และทำให้น้ำหนักตัวเพิ่ม อีกทั้งยังมีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ muscarinic M_3 ที่เบต้าเซลล์ของตับอ่อน ส่งผลทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน

อะมิซัลไพร์ด (amisulpride) เป็นยาในกลุ่มยาด้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 ได้รับอนุมัติในหลายประเทศทั่วโลก ในข้อบ่งใช้รักษาโรคจิตเภท⁹ สำหรับในประเทศไทยได้รับอนุมัติให้จำหน่ายในวันที่ 26 ธันวาคม พ.ศ.2550¹⁰

ตารางที่ 1 แสดงระดับความแรงของยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 1 / กลุ่มเก่า ในการยับยั้งตัวรับ dopamine D_2 ⁷

ความแรงของยาในการยับยั้งตัวรับ D_2	รายการยา
ระดับสูง (high potency)	haloperidol, fluphenazine, flupentixol
ระดับปานกลาง (intermediate potency)	trifluoperazine, perphenazine
ระดับต่ำ (low potency)	chlorpromazine, levomepromazine, thioridazine

amisulpride มีกลไกการออกฤทธิ์ที่มีความจำเพาะต่อตัวรับ dopamine เพียงอย่างเดียว ซึ่งแตกต่างจากกลไกการออกฤทธิ์เดิมของยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 ที่ยับยั้งตัวรับ 5-HT_{2A} และ D_2 เป็นหลัก โดยการศึกษาทางคลินิกพบรายงานประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาสูง ในบทความนี้จะให้ข้อมูล amisulpride ในการรักษาโรคจิตเภท

ข้อมูลทั่วไปของยา amisulpride^{8,10-12}

ชื่อสามัญ: amisulpride

ชื่อทางเคมี: 4-amino-N-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-5-ethylsulfonyl-2-methoxybenzamide

สูตรโมเลกุล: $C_{17}H_{27}N_3O_4S$

โครงสร้างทางเคมี: อนุพันธ์ของ benzamide ดังแสดงในรูปที่ 1

ผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่จำหน่ายในประเทศไทย: รูปแบบยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ในขนาดความแรง 100 และ 400 มิลลิกรัม/เม็ด มีชื่อการค้าคือ Solian® จัดจำหน่ายโดยบริษัท ซาโนฟี-อเวนติส (ประเทศไทย) จำกัด

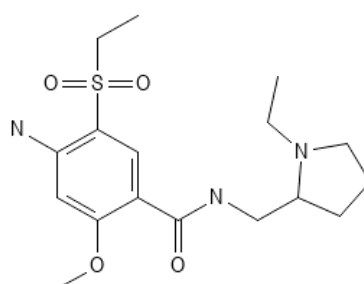
เภสัชพลศาสตร์^{8,13-20}

ตัวรับ dopamine เป็นเป้าหมายหนึ่งที่สำคัญในการออกฤทธิ์ของยาต้านโรคจิตเภท โดยตัวรับ dopamine แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ (D_1 , D_2 family) ประกอบด้วย 5 subtypes (D_1 - D_5)¹⁴ ดังแสดงในตารางที่ 2 และพบว่า subtypes ที่มีความสัมพันธ์กับโรคจิตเภท คือ subtypes D_1 , D_2 และ D_3 หากมีการยับยั้งตัวรับ D_1 ที่ post-synaptic บริเวณ prefrontal cortex จะลดการส่ง

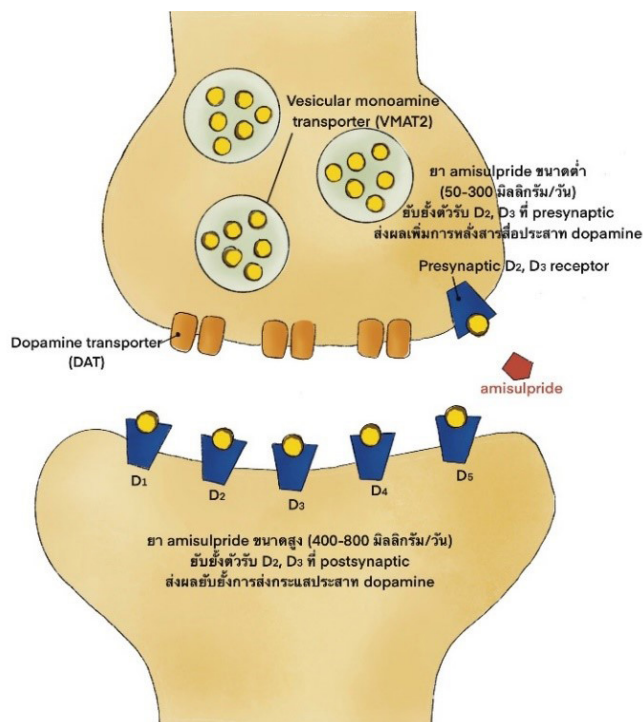
กระแสประสาท dopamine (dopamine neurotransmission) ทำให้เกิดอาการด้านลบและความผิดปกติด้านการรู้คิด ขณะที่การยับยั้งตัวรับ D_3 ที่ pre-synaptic บริเวณ prefrontal cortex จะเพิ่มการหลั่ง dopamine จึงบรรเทาอาการด้านลบและด้านการรู้คิดได้ สำหรับการยับยั้งตัวรับ D_2 ที่ post-synaptic บริเวณ mesolimbic จะลดการส่งกระแสประสาท dopamine บริเวณ mesolimbic ได้ จึงช่วยบรรเทาอาการด้านบวก¹⁵

Amisulpride มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา คือ ออกฤทธิ์เจาะจงในการยับยั้งตัวรับ D_2 และ D_3 (จากการศึกษาภายนอกกายสัตว์ทดลอง (ex vivo) พบรายงานความจำเพาะต่อ D_3 มากกว่า D_2 2 เท่า)⁸ และไม่มีผลต่อตัวรับ D_1 , D_4 และ D_5 โดยบริเวณสมองที่ตัวรับ D_2 และ D_3 ถูกยับยั้งขึ้นกับขนาดยา โดย amisulpride ขนาดต่ำ (50-300 มิลลิกรัม/วัน) จะยับยั้งตัวรับ D_2 , D_3 ที่ presynaptic บริเวณ prefrontal cortex ทำให้เพิ่มการหลั่งสารสื่อประสาท dopamine ช่วยรักษาอาการด้านลบ ขณะที่ยาในขนาดสูง (400-800 มิลลิกรัม/วัน) จะยับยั้งตัวรับ D_2 , D_3 ที่ postsynaptic บริเวณ limbic เป็นการลดการส่งกระแสประสาท dopamine (รูปที่ 2) ช่วยรักษาอาการด้านบวก และพบว่า ตัวยามีความชอบจับกับตัวรับ dopamine ที่บริเวณ limbic และ cortical มากกว่า motor striatum ทำให้พบการเกิดภาวะ EPS ได้น้อย^{8,13,16}

ไม่พบว่า amisulpride มีความสามารถในการจับกับตัวรับ adrenergic, cholinergic, histamine และ serotonin ทำให้ไม่พบผลข้างเคียงจากการยับยั้งตัวรับดังกล่าว เช่น ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ ง่วง



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ amisulpride¹¹

รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของ amisulpride ที่ตัวรับ dopamine¹³ตารางที่ 2 บริเวณและหน้าที่ของตัวรับ dopamine^{14,20}

	D ₁ Family		D ₂ Family		
	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Signal transduction	- G stimulatory sites coupled - กระตุ้น adenylyl cyclase (เพิ่ม cAMP)		- G inhibitory sites coupled - ยับยั้ง adenylyl cyclase (ลด cAMP) - กระตุ้น potassium channels - ยับยั้ง calcium channels		
บริเวณที่พบมาก	substantia nigra, caudate/putamen, striatum, nucleus accumbens, frontal cortex, olfactory bulb		substantia nigra, ventral tegmental area, striatum, nucleus accumbens, olfactory bulb	nucleus accumbens, frontal cortex, olfactory bulb (พบในระบบประสาทส่วนกลาง)	substantia nigra, hypothalamus, hippocampus, amygdala, frontal cortex (พบน้อยมากในระบบประสาทส่วนกลาง)
หน้าที่การทำงาน	memory, attention, impulse control, locomotion		decision making, cognition, attention	locomotion, attention, sleep, memory, learning	cognition, impulse control, attention, sleep

ซึม ปากแห้ง คอแห้ง ท้องผูก^{13,16}

นอกจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ amisulpride ที่ช่วยลดอาการด้านต่าง ๆ ของโรคจิตเภท ยังพบว่า amisulpride มีฤทธิ์ต้านซึมเศร้า เนื่องจากยาในขนาดต่ำสามารถเพิ่มสารสื่อประสาท dopamine ที่บริเวณ mesolimbic ช่วยลดอาการที่สำคัญในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า เช่น ภาวะสิ้นยินดี ภาวะขาดแรงจูงใจ¹⁷⁻¹⁸ อีกทั้งการศึกษาในสัตว์ทดลองของ Abbas A และคณะ¹⁹ พบว่า amisulpride มีความสามารถในการยับยั้งตัวรับ 5-HT₇ (5-hydroxytryptamine 7) ซึ่งทำให้มีฤทธิ์ต้านซึมเศร้าได้เช่นกัน

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมยา^{11,21}

Amisulpride ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร มีค่าชีวประสิทธิผลร้อยละ 48 โดยรูปแบบการดูดซึมยาเป็นแบบ biphasic ระยะเวลาที่ยามีความเข้มข้นสูงสุดในเลือด (time to maximum plasma concentration, Tmax) อยู่ที่ 1 และ 3-4 ชั่วโมง ตามลำดับ และพบว่าอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง (ที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบร้อยละ 68) จะลดความเข้มข้นสูงสุดของระดับยาในเลือด (maximum plasma concentration, Cmax), ระยะเวลาที่ยามีความเข้มข้นสูงสุดในเลือด และ area under the concentration-time curve (AUC) อย่างมีนัยสำคัญ

การกระจายยา¹¹

Amisulpride มีความสามารถในการจับกับพลาสมาโปรตีนประมาณร้อยละ 17 และมีปริมาตรการกระจาย คือ 5.8 ลิตร/กิโลกรัม

การเปลี่ยนแปลงยา¹¹

Amisulpride ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับด้วยกระบวนการ oxidation, hydroxylation และ N-deethylation ได้เมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา 2 ชนิด โดยยาไม่ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ cytochrome P450

การขจัดยา¹¹

Amisulpride ถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก โดยร้อยละ 50 อยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง มีค่า renal

clearance อยู่ระหว่าง 17-20 ลิตร/ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตในการขจัดยาประมาณ 12-20 ชั่วโมง

ระดับยาในเลือด¹¹

ระดับ amisulpride ในเลือด มีความผันแปรระหว่างบุคคลสูง (inter-individual variability) โดยปัจจัยที่มีรายงานว่าส่งผลต่อระดับยาในเลือด คือ เพศ และอายุ พบว่าในเพศหญิงและผู้สูงอายุ จะมีระดับ amisulpride ในเลือดสูง เนื่องจากมีอัตราการกำจัดยาที่ต่ำกว่ากลุ่มประชากรอื่น พบรายงานความสัมพันธ์ของการตอบสนองหลังการให้ยากับระดับยาในเลือดที่ประมาณ 200 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และหากสามารถตรวจวัดระดับยาในเลือดได้ มีคำแนะนำให้ตรวจวัดระดับ amisulpride ในเลือด เพื่อประเมินผลการรักษาจากขนาดยาที่ได้รับหรือเมื่อเกิดผลข้างเคียงขึ้น โดยระดับยาในเลือดเป้าหมาย คือ 100-320 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกของ amisulpride ที่สำคัญในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย มีดังนี้

1. การศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบระหว่าง amisulpride กับยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 1

1.1 The Amisulpride Study Group (ปี พ.ศ. 2543)²²

Carriere P และคณะ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่าง amisulpride และ haloperidol ในกลุ่มผู้ป่วยจิตเภทชนิดหวาดระแวงและโรคจิตอาวมณ์ ที่มีระยะเวลาในการพบอาการ 1-6 เดือน ในช่วงอายุ 18-45 ปี รูปแบบการศึกษาเป็น multicenter double blind randomized parallel ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 199 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ amisulpride ขนาด 400-1,200 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 94 คน และกลุ่มที่ได้ haloperidol ขนาด 10-30 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 105 คน เป็นระยะเวลา 4 เดือน วัดจุดประสงค์หลักของการศึกษา คือ วัดค่าการเปลี่ยนแปลงของคะแนน Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) ที่ระยะเวลา 4 เดือนเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา (การ

ทดสอบทางสถิติแบบ non-inferiority)

ผลการศึกษาที่ระยะเวลา 4 เดือน พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride มีประสิทธิภาพในการรักษาไม่ด้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ haloperidol โดยพบค่าเฉลี่ยการลดลงของคะแนน BPRS ในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ haloperidol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-27.3, -21.9 ตามลำดับ p -value < 0.001) อีกทั้งในกลุ่มอาการด้านลบ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ amisulpride มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับ haloperidol โดยค่าเฉลี่ยการลดลงของคะแนน Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ของกลุ่มอาการด้านลบ ในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ haloperidol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-10.5, -7.2 ตามลำดับ p -value = 0.01) และในด้านความปลอดภัย ค่าเฉลี่ยคะแนนจากการประเมิน Simpson-Angus Score (SAS) ซึ่งใช้ประเมิน EPS ในกลุ่มที่ได้รับ haloperidol มีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.32, 0.02 ตามลำดับ p -value < 0.001)

1.2 การศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta analysis) (ปี พ.ศ. 2552)²³

Leuchet S และคณะ ทำการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณเปรียบเทียบประสิทธิภาพ ผลข้างเคียง และคุณภาพชีวิต ระหว่างยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 2 กับ รุ่น 1 ในการรักษาโรคจิตเภทหรือความผิดปกติที่เกี่ยวข้อง โดยคัดเลือกงานวิจัยที่อยู่ในรูปแบบ randomized controlled trial และมีวัตถุประสงค์หลัก คือ ศึกษาประสิทธิภาพโดยรวมหลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตเภท โดยวัดจากคะแนนที่เปลี่ยนแปลงของ PANSS หรือ BPRS หลังได้รับยา (รายการยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 1 และรุ่น 2 ที่ทำการศึกษาดังเอกสารอ้างอิง 23)

ผลการศึกษา พบจำนวนการศึกษาที่ผ่านตามเกณฑ์ระเบียบวิจัย 150 การศึกษา มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 21,533 คน อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 36.2 ± 7.1 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยในการดำเนินโรค 11.8 ± 7.7 ปี และช่วงเวลาในการประเมินผู้ป่วยหลังจากได้รับยาที่พบมากที่สุด คือ ช่วง

เวลาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 สัปดาห์ (ร้อยละ 81)

ด้านประสิทธิภาพโดยรวมในการรักษา พบรายงานยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 2 มีประสิทธิภาพดีกว่ารุ่น 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) จำนวน 4 รายการ คือ amisulpride, clozapine, olanzapine และ risperidone โดย amisulpride มีประสิทธิภาพในการรักษาทั้งอาการด้านบวก ด้านลบ และซึมเศร้าที่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 1

ด้านความปลอดภัยจากการรักษา ในกลุ่มยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 2 ทุกรายการพบรายงานการเกิด EPS น้อยกว่ายา haloperidol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) แต่อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride กับยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 1 ชนิด low potency พบว่ารายงานการเกิด EPS ไม่แตกต่างกัน (p -value = 1.000) อีกทั้งยังพบภาวะน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride สูงกว่า haloperidol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.012) แต่ไม่แตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 1 ชนิด low potency (p -value = 0.881)

ด้านคุณภาพชีวิต พบรายงานเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride มีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.030)

2. การศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบระหว่าง amisulpride กับยาต้านโรคจิตเภทรุ่น 2

2.1 The SOLIANOL Study Group (ปี พ.ศ. 2545)²⁴

Martin S และคณะ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่าง amisulpride และ olanzapine ในช่วงระยะโรคกำเริบ ในผู้ป่วยจิตเภทที่มีอายุ 18-65 ปี รูปแบบการศึกษาเป็น multinational double blind randomized control trial ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 377 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ amisulpride ขนาด 200-800 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 189 คน และกลุ่มที่ได้รับ olanzapine ขนาด 5-20 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 188 คน ระยะเวลา 2 เดือน วัตถุประสงค์หลัก

ของการศึกษา คือ วัดค่าการเปลี่ยนแปลงของคะแนน BPRS ที่ระยะเวลา 2 เดือนเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา (การทดสอบทางสถิติแบบ non-inferiority test กำหนด 95% confidence interval (CI) ของความแตกต่างจากทั้ง 2 กลุ่ม ต้องมีค่าสูงสุดน้อยกว่า 5)

ผลการศึกษาที่ระยะเวลา 2 เดือน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride มีประสิทธิภาพในการรักษาไม่ด้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ olanzapine (95% CI ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยการลดลงของคะแนน BPRS ทั้ง 2 กลุ่ม คือ 4.02-1.54) โดยค่าเฉลี่ยการลดลงของคะแนน BPRS ในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride และ haloperidol คือ 17.6 ± 13.9 และ 16.3 ± 13.4 ตามลำดับ และเมื่อพิจารณา ด้านประสิทธิภาพจากแบบทดสอบอื่น ๆ ได้แก่ PANSS, Clinical Global Impression (CGI) และ Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) พบว่าคะแนนไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม ในด้านความปลอดภัย พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีอาการ EPS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามพบรายงานน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นในกลุ่ม olanzapine สูงกว่ากลุ่ม amisulpride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.0001) โดยค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น คือ 2.7 ± 3.9 และ 0.9 ± 3.2 กิโลกรัม ตามลำดับ

2.2 The AMIRIS Study Group (ปี พ.ศ. 2545)²⁵

Sechter D และคณะ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และความสามารถในการทำหน้าที่ทางสังคมและการประกอบอาชีพระหว่างกลุ่มที่ได้รับ amisulpride และ risperidone ในผู้ป่วยจิตเภทเรื้อรัง (ระยะเวลาการเป็นโรคน้อยกว่า 2 ปี) อายุ 18-65 ปี รูปแบบการศึกษาเป็น multicenter double blind randomized control trial ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 309 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ amisulpride ขนาด 400-800 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 152 คน และกลุ่มที่ได้รับ risperidone ขนาด 4-10 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 157 คน ระยะเวลา 6 เดือน วัดจุดประสงค์หลักของการศึกษา คือ วัดค่าการเปลี่ยนแปลงของคะแนน PANSS ที่ระยะเวลา

6 เดือนเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา (การทดสอบทางสถิติแบบ non-inferiority test กำหนด 90% CI ของความแตกต่างจากทั้ง 2 กลุ่ม ต้องมีค่าสูงสุดน้อยกว่า 8)

ผลการศึกษาที่ระยะเวลา 6 เดือน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride มีประสิทธิภาพในการรักษาไม่ด้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ risperidone (90% CI ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยการลดลงของคะแนน PANSS ทั้ง 2 กลุ่ม คือ -5.6, 4.0) โดยค่าเฉลี่ยการลดลงของคะแนน PANSS ในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride และ risperidone คือ 32.2 ± 23.9 และ 31.4 ± 21.0 ตามลำดับ และเมื่อพิจารณาด้านประสิทธิภาพจากคะแนนแบบทดสอบอื่น ๆ ได้แก่ BPRS (การเปลี่ยนแปลงคะแนนมากกว่าร้อยละ 50), CGI (อาการที่ดีขึ้นระดับมากถึงมากที่สุด) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride มีร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มีคะแนนผ่านตามเกณฑ์ประเมินมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ risperidone อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05)

ด้านความปลอดภัยประเมินจาก SAS, Barnes Akathisia Scale (BAS) และ Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) พบว่าจำนวนผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มี EPS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ด้านความสามารถในการทำหน้าที่ทางสังคมและการประกอบอาชีพ ประเมินจาก Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) หลังได้รับยา พบจำนวนผู้ป่วยที่มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 50 เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงก่อนได้รับยา ในทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 33 และ 23 ในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride และ risperidone ตามลำดับ, p -value = 0.097)

3. การศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบระหว่าง amisulpride กับยาหลอก (ATLAS Trial, ปี พ.ศ. 2561)²⁶

Howard R และคณะ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ amisulpride ในผู้ป่วยจิตเภทระยะ late onset (อายุมากกว่า/เท่ากับ 60 ปี และมีคะแนน BPRS มากกว่า/เท่ากับ 30) รูปแบบการวิจัย randomized

double blind placebo controlled trial ศึกษาในผู้ป่วยจิตเภทจำนวน 101 คน โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่ม 1 ได้รับ amisulpride 100 มิลลิกรัม/วัน ระยะเวลา 24 สัปดาห์ จำนวน 92 คน, กลุ่ม 2 ได้รับ amisulpride 100 มิลลิกรัม/วัน ระยะเวลา 12 สัปดาห์ จากนั้นได้รับ ยาหลอกอีก 12 สัปดาห์ จำนวน 32 คน และกลุ่ม 3 ได้รับยาหลอกระยะเวลา 12 สัปดาห์ จากนั้นได้รับ amisulpride 100 มิลลิกรัม/วัน อีก 12 สัปดาห์ จำนวน 31 คน โดยวัตถุประสงค์หลัก คือ วัดการเปลี่ยนแปลงคะแนนของ BPRS ที่สัปดาห์ 12 และ 24 เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา

ผลการศึกษาพบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยมีอายุเฉลี่ย 80.2 ± 6.9 ปี โดยค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงคะแนนของ BPRS ที่ 12 สัปดาห์เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา ในกลุ่มที่ได้ amisulpride มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (11.9 ± 1.3 และ 4.2 ± 1.0 ตามลำดับ, p -value = 0.002) และเมื่อพิจารณาที่ 24 สัปดาห์ พบว่า ในกลุ่มที่ได้ amisulpride มีค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงคะแนนของ BPRS ที่เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 12 เป็น 1.1 ± 1.6 แต่พบว่าในกลุ่มที่มีการเปลี่ยนจาก amisulpride เป็นยาหลอก มีอาการทางคลินิกที่แย่ลง เนื่องจากค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงคะแนนของ BPRS ลดลงในสัปดาห์ที่ 24 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 12 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (5.2 ± 2.0 , p -value = 0.024) และเมื่อพิจารณาผลข้างเคียงจากการใช้ยา พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride ไม่แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อบ่งใช้¹²

รักษาโรคจิตเภททั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง ทั้งแบบกลุ่มอาการด้านบวก อาการด้านลบ และอาการด้านลบเป็นอาการหลักของโรค (predominate negative symptom)

ขนาดยาและวิธีการใช้ยา^{12,21}

ผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีกลุ่มอาการด้านบวก ขนาดยา

ที่แนะนำ คือ 400-800 มิลลิกรัม/วัน และในกลุ่มอาการด้านลบหรือมีอาการด้านลบเป็นอาการหลักของโรค ขนาดยาที่แนะนำ คือ 50-300 มิลลิกรัม/วัน

ปรับขนาดยาตามการตอบสนองของผู้ป่วยในแต่ละราย โดยขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 1,200 มิลลิกรัม/วัน

แนะนำให้รับประทานยาก่อนอาหาร และในกรณีที่ได้รับประทานยามากกว่า 400 มิลลิกรัม/วัน แนะนำให้แบ่งการรับประทานยาเป็น 2 ครั้ง/วัน

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง¹¹

แนะนำให้ปรับขนาด amisulpride ตามการทำงานของไตเนื่องจาก amisulpride ขับออกทางไตเป็นหลัก โดยพิจารณาจากค่า creatinine clearance (CrCl) ดังนี้

- CrCl 30 – 60 มิลลิลิตร/นาที แนะนำให้ลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่งจากขนาดยาแนะนำ
- CrCl 10 - 30 มิลลิลิตร/นาที แนะนำให้ลดขนาดยาลงเหลือ 1 ใน 3 จากขนาดยาแนะนำ
- CrCl น้อยกว่า 10 มิลลิลิตร/นาที ไม่แนะนำให้ใช้ยา เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง¹²

ไม่มีคำแนะนำในการปรับขนาดยา เนื่องจาก amisulpride ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับน้อย

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์^{12,21,27}

ข้อมูลการใช้ amisulpride ในหญิงตั้งครรภ์มีจำกัด โดยพบว่ายาสามารถผ่านรกได้ และพบรายงานทารกแรกเกิดที่มารดาได้รับ amisulpride ในช่วงไตรมาสที่ 3 มีความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงจากการได้รับยา เช่น EPS กระวนกระวาย ง่วงซึม รวมถึงกลุ่มอาการถอนยาหลังคลอด^{21,27} การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับ amisulpride พบรายงานผลกระทบต่อการศึกษาและพัฒนาของตัวอ่อนในครรภ์ แต่ไม่พบรายงานการเกิดภาวะทารกวิรูป (teratogenic)²¹

ระบบการจัดกลุ่มยาตามความเสี่ยงสำหรับการใช้ในหญิงตั้งครรภ์ของ Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) จัด amisulpride อยู่ในกลุ่ม pregnancy category C²⁷ แต่อย่างไรก็ตามในเอกสารกำกับยาไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ เว้นแต่พิจารณาแล้วเห็นว่าประโยชน์คุ้มกับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น

การใช้ยาในมารดาให้นมบุตร^{12,28-29}

เนื่องจากพบข้อมูลว่า amisulpride อยู่ในน้ำนมของผู้หญิงที่รับประทานยา และเมื่อพิจารณาค่า relative infant dose (RID) หรือ Weight-adjusted Percentage of Maternal Dosage พบว่า amisulpride มีค่า RID ร้อยละ 6.1-10.7 ซึ่งโดยทั่วไปยาที่มีค่า RID มากกว่าร้อยละ 10 จัดอยู่ใน level of concern ซึ่งหมายความว่าควรใช้นานี้ในมารดาให้นมบุตรด้วยความระมัดระวัง^{28,29} แต่อย่างไรก็ตามในเอกสารกำกับยาแสดงข้อมูล ห้ามใช้

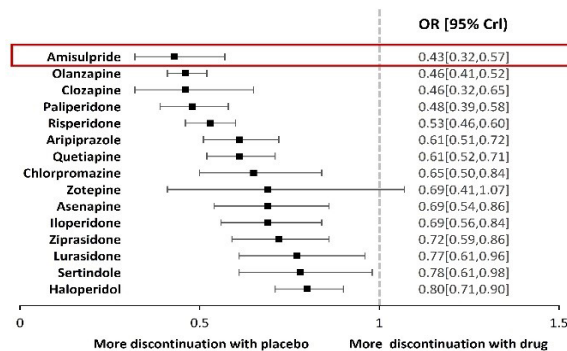
amisulpride ในมารดาให้นมบุตร

อาการไม่พึงประสงค์จากยา

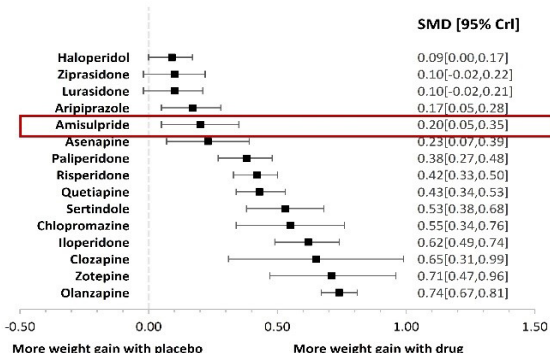
อาการไม่พึงประสงค์จาก amisulpride ที่พบได้บ่อยมาก (มากกว่าร้อยละ 10) ได้แก่ EPS และที่พบได้บ่อย (ร้อยละ 1-10) ได้แก่ hyperprolactinemia นอนไม่หลับ วิตกกังวล กระวนกระวาย¹²

จากการศึกษาวิเคราะห์ห่อถักจากงานวิจัยในรูปแบบ randomized control trial จำนวน 212 การศึกษา ของ Leucht S และคณะ³⁰ ในการเปรียบเทียบความปลอดภัยของยาต้านโรคจิตเภท 15 รายการเทียบกับยาหลอก ผลการศึกษาที่สำคัญ ดังแสดงในรูปที่ 3 ซึ่งพบว่า จำนวนผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาจากทุกสาเหตุ ในกลุ่ม amisulpride เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก และเมื่อพิจารณาเปรียบเทียบกับยาอีก 14 รายการ มีค่าน้อย

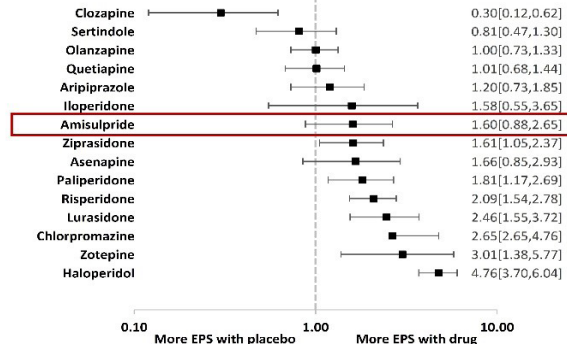
A. All-cause discontinuation



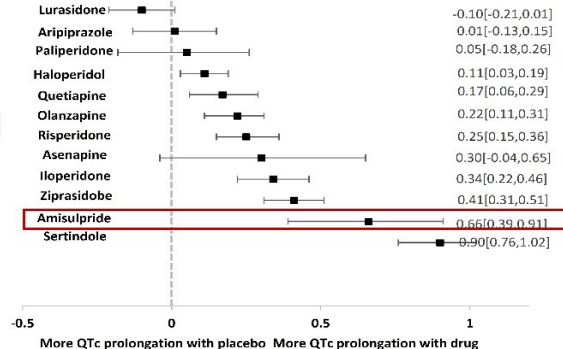
B. Weight gain



C. Extrapyramidal symptoms (EPS)



D. QTc prolongation



รูปที่ 3 Forest plot ของ effect size สำหรับการเปรียบเทียบความปลอดภัยระหว่างยาต้านโรคจิตเภทกับยาหลอก³⁰

ที่สุด อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของ amisulpride ที่พบว่ามีความถี่มากกว่ายาหลอก คือ EPS แต่ไม่แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังมีแนวโน้มพบได้น้อยเมื่อเปรียบเทียบกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งตัวรับ D_2 ที่แรง เช่น risperidone, paliperidone และ haloperidol ตามลำดับ ส่วนภาวะน้ำหนักเกินพบในกลุ่ม amisulpride มีจำนวนผู้ป่วยที่พบมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีแนวโน้มพบได้น้อยเมื่อเปรียบเทียบกับ olanzapine

QT prolongation เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งมีค่า Odd ratios (95% Credible intervals (CrI)) ใกล้เคียงกับยาที่มีความเสี่ยงสูงในการเพิ่ม QT prolongation เช่น ziprasidone

ในการศึกษานี้ไม่พบการศึกษาถึงผลของ amisulpride ต่อการเพิ่ม prolactin ในเลือด แม้จะพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์นี้ในยาที่ยับยั้งตัวรับ D_2 อื่น เช่น risperidone, haloperidol แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาทางคลินิกอื่น ๆ พบว่ามีรายงานการเพิ่มขึ้นของ prolactin ในเลือด (มากกว่า 25 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) ในผู้ป่วยร้อยละ 25.9 และการเพิ่มขึ้นของ prolactin ในเลือดร่วมกับอาการทางคลินิกในผู้ป่วยร้อยละ 8.²¹

ปฏิกริยาระหว่างยา

ด้านเภสัชจลนศาสตร์^{11,12}

Amisulpride ไม่ได้ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 ทำให้ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำหรือยับยั้งการทำงานของ cytochrome P450 ไม่มีผลต่อระดับ amisulpride ในเลือด

การใช้ยาร่วมกับ lithium หรือ clozapine ควรมีการตรวจติดตามระดับยาในเลือด หรือสังเกตอาการข้างเคียง เนื่องจากระดับ amisulpride มีแนวโน้มที่สูงขึ้นเนื่องจาก lithium และ clozapine ยับยั้งกระบวนการขจัดยาออกทางไตแบบแข่งขัน^{32,33}

ด้านเภสัชพลศาสตร์¹²

ยาที่ห้ามให้ร่วมกับ amisulpride (contraindication) เนื่องจากพบรายงานการได้รับยาร่วมกัน แล้วส่งผลเพิ่มหรือลดฤทธิ์ หรือเพิ่มอาการข้างเคียงจากการใช้ยา มีดังนี้

- Levodopa เนื่องจากการใช้ amisulpride ร่วมกับ levodopa ทำให้การออกฤทธิ์ของ levodopa ลดลงหรืออาจทำให้อาการโรคจิตเภทแย่ลงเนื่องจากยาออกฤทธิ์ต้านกัน

- ยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะกลุ่ม Ia และ III, bepridil, cisapride, sultopride, thioridazine, methadone, halofantrine, pentamidine, sparfloxacin เนื่องจากการใช้ร่วมกับ amisulpride เพิ่มความเสี่ยงการเกิด QT prolongation และ torsade de pointes

ข้อห้ามใช้¹²

- ผู้ป่วยที่แพ้ยาหรือแพ้ส่วนประกอบต่าง ๆ ในผลิตภัณฑ์
- ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกและคิดถึงสาเหตุจากฮอร์โมน prolactin เช่น ภาวะเนื้องอกของต่อมใต้สมอง
- ผู้ป่วยที่มีภาวะ pheochromocytoma
- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง (CrCl น้อยกว่า 10 มิลลิลิตร/นาที)
- ผู้ป่วยที่รับประทานยา levodopa และยาที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด QT prolongation และ torsade de pointes ตามหัวข้อปฏิกริยาระหว่างยา
- ผู้ป่วยมารดาให้นมบุตร
- ผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี

คำแนะนำการใช้ amisulpride³⁴⁻³⁶

จากคำแนะนำในการใช้ยาโรคจิตเภทของ American Psychiatric Association (APA)³⁴ ปี พ.ศ. 2563 และ British Association for Psychopharmacology (BAP)³⁵ ปี พ.ศ. 2562 มีความสอดคล้องกันกล่าวคือ ยาต้านโรคจิตเภททุกรายการมีประสิทธิภาพสำหรับรักษาโรคจิตเภท แต่อย่างไรก็ตามไม่มีขั้นตอน (algorithm

approach) ในการเลือกยาต้านโรคจิตเภทแต่ละรายการอย่างชัดเจน เนื่องจากในปัจจุบันข้อมูลยังมีความหลากหลายของรูปแบบการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ไม่มีการศึกษาแบบ head to head ที่เปรียบเทียบระหว่างยาต้านโรคจิตเภทได้ครบทุกรายการ ดังนั้นการเลือกยาต้านโรคจิตเภทให้ผู้ป่วยแต่ละราย จึงต้องพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ ร่วมกัน เพื่อเลือกยาต้านโรคจิตเภทให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายมากที่สุด

ปัจจัยที่ต้องพิจารณาในการเลือกยาต้านโรคจิตเภท ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น อาการหลักของโรคจิตเภท น้ำหนักตัว ค่าทางห้องปฏิบัติการ สถานะทางการเงิน ความร่วมมือในการรับประทานยา และข้อมูลพื้นฐานด้านยา เช่น เกสซ์จลนศาสตร์ ปฏิกริยาระหว่างยา รูปแบบผลิตภัณฑ์ ราคา ยา อีกทั้งปัจจัยเรื่องประวัติการรักษาด้วยยาเดิมของผู้ป่วย ถือเป็นแนวทางที่สำคัญในการเลือกยาต้านโรคจิตเภทที่ดี หากผู้ป่วยไม่ได้มีการตอบสนองเดิมที่ดี การเลือกยาจะแนะนำให้เลือกยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยาเดิม เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพจากการใช้ยา

การเริ่ม amisulpride พิจารณาจากอาการหลักของโรคจิตเภทของผู้ป่วย โดยอาการด้านบวกจะใช้ขนาดเริ่มต้นที่สูงประมาณ 400-800 มิลลิกรัม/วัน แต่สำหรับอาการด้านลบจะใช้ขนาดยาที่ต่ำประมาณ 50-300 มิลลิกรัม/วัน โดยยาสามารถรักษาทั้งในภาวะเฉียบพลันและระยะอาการคงที่ โดยติดตามประสิทธิภาพหลังจากเริ่มยาอย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ โดยพบว่าอาการด้านบวกเริ่มตอบสนองภายใน 1 สัปดาห์หลังจากเริ่มยา แต่อย่างไรก็ตามพบการตอบสนองอย่างสมบูรณ์หลังจากเริ่มยาหลายสัปดาห์เช่นเดียวกับอาการด้านลบและด้านการรู้คิด

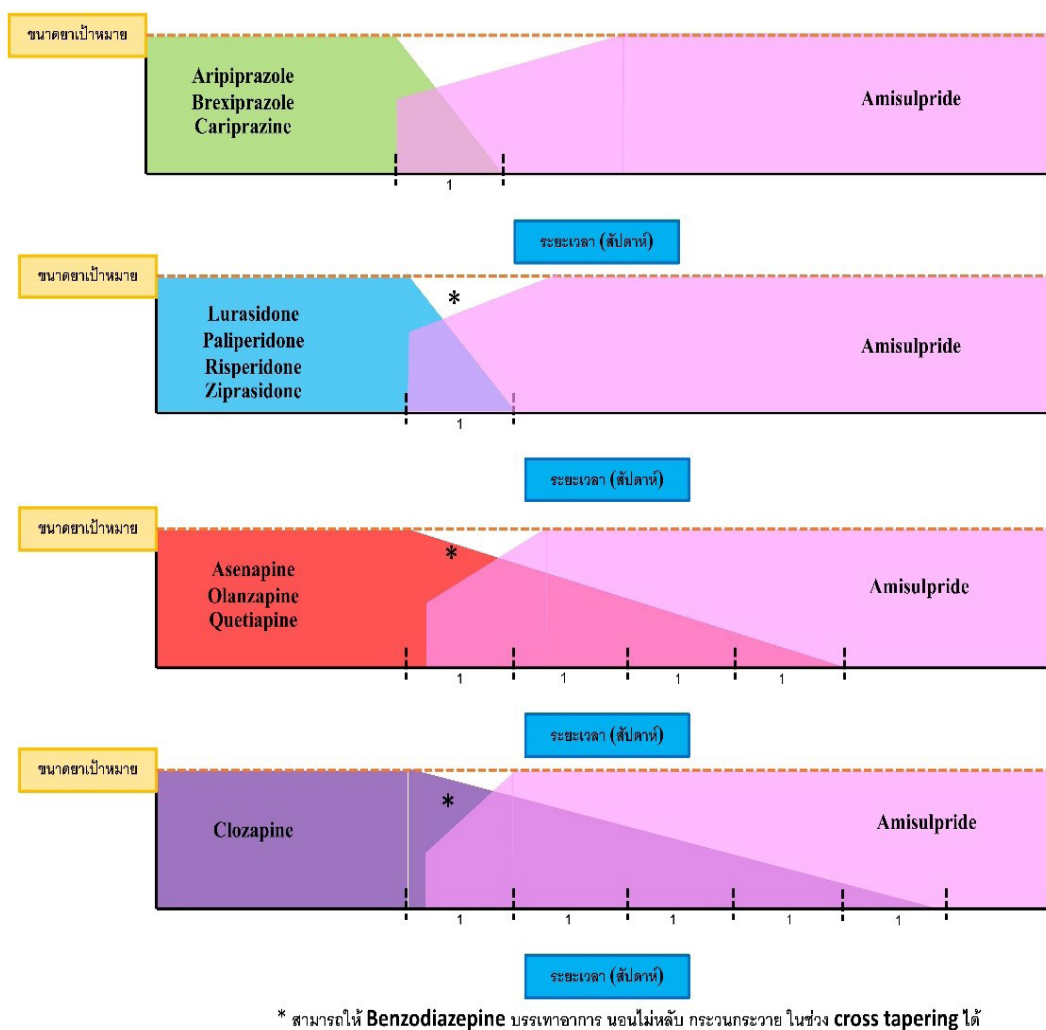
ในกรณีผู้ป่วยได้รับการประเมินว่ายาต้านโรคจิตเภทเดิมไม่ได้ผลในการรักษา และจะเปลี่ยนมาใช้ amisulpride แนะนำให้ใช้วิธี cross tapering ดังแสดงในรูปที่ 4 โดยให้เริ่ม amisulpride ในขนาดเริ่มต้น และปรับขนาดยาจนถึงขนาดเป้าหมายในระยะเวลา 1-2 สัปดาห์ และการหยุดยาต้านโรคจิตเภทอื่น มีคำแนะนำการลดขนาด

ยาลงในระยะเวลาที่แตกต่างกัน เพื่อป้องกันภาวะถอนยาจากฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ adrenergic, cholinergic และ histamine ที่หายไปของยาแต่ละรายการ และหากต้องการหยุด amisulpride สามารถหยุดยาได้ภายใน 1 สัปดาห์ เนื่องจากยาไม่มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ adrenergic, cholinergic และ histamine³⁶

อภิปราย

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่ายังไม่มีการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยแบบ head to head ระหว่าง amisulpride กับยาต้านโรคจิตเภททุกรายการ แต่อย่างไรก็ตามพบว่า amisulpride มีแนวโน้มประสิทธิภาพในการรักษาโรคจิตเภทที่เหนือกว่ายาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 1 และไม่น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 ทั้งในช่วงระยะโรคกำเริบและระยะอาการคงที่ อีกทั้งยังมีประสิทธิภาพในการรักษาทั้งอาการด้านบวกและด้านลบ โดยพบการลดลงของคะแนน BPRS และ PANSS หลังได้รับการรักษาเมื่อเทียบกับช่วงก่อนได้รับยามากกว่าร้อยละ 50 และในบางการศึกษาพบรายงานการตอบสนองด้วยยาอย่างรวดเร็วภายใน 2 เดือน และยังพบรายงานประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรคจิตเภทในผู้สูงอายุ แต่ใช้ขนาดยาดำกว่าเมื่อเทียบกับขนาดยาแนะนำในกลุ่มผู้ป่วยปกติ

ด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา วิเคราะห์ได้ว่า amisulpride มีความปลอดภัยในการใช้ยาสูง พบรายงานการหยุดยาจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาน้อย โดยพบรายงานการเกิด EPS และภาวะ prolactin ในเลือดสูง จากกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ D_2 ที่ nigrostriatal tract และ tuberoinfundibular tract ตามลำดับ แต่อย่างไรก็ตามพบได้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับยาที่ยับยั้งตัวรับ D_2 ได้แรง เช่น haloperidol, risperidone, paliperidone อีกทั้งยายังไม่มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ adrenergic, cholinergic และ histamine ส่งผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการยับยั้งตัวรับดังกล่าวได้น้อย รวมถึงพบอาการไม่พึงประสงค์ด้านเมแทบอลิคน้อย แต่อย่างไรก็ตามพบรายงาน QT prolongation ได้



รูปที่ 4 ตัวอย่างวิธี cross-tapering จากยาต้านโรคจิตเภทอื่นเป็น amisulpride³⁶

เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยพบความเสี่ยงในขนาดยาที่มากกว่า 800 มิลลิกรัม/วัน ดังนั้น ก่อนเริ่มใช้ amisulpride ต้องมีการประเมินความเสี่ยงการเกิด QT prolongation เช่น ประวัติโรคหัวใจ การใช้ยาอื่นที่มีความเสี่ยง QT prolongation ร่วมด้วย และประเมินติดตามเป็นระยะหลังใช้ยา

ขนาดยาของ amisulpride ที่แนะนำแตกต่างกันตามอาการหลักของผู้ป่วย โดยอาการด้านบวกแนะนำขนาดยา 400-800 มิลลิกรัม/วัน อาการด้านลบแนะนำขนาดยา 50-300 มิลลิกรัม/วัน ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 1,200 มิลลิกรัม/วัน และสามารถเพิ่มขนาดยาได้ถึง

ขนาดยาเป้าหมายได้อย่างรวดเร็วภายใน 1 สัปดาห์

จากเภสัชจลนศาสตร์ของยา amisulpride พบว่ายาไม่ถูกเปลี่ยนสภาพโดยเอนไซม์ cytochrome P450 ดังนั้น ไม่ต้องระวังการใช้ยาร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งหรือเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 อีกทั้งยังไม่ต้องระวังในการเลือกใช้ยาในประเด็น genetic polymorphism แต่อย่างไรก็ตามยาถูกขับผ่านทางไตเป็นหลัก ดังนั้นต้องมีการปรับขนาดยาตามการทำงานของไต และไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่มี CrCl น้อยกว่า 10 มิลลิลิตร/นาที

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถกลืน amisulpride ทั้ง

เม็ดได้ สามารถแบ่งหรือบดเม็ดยาได้ เนื่องจากยาเป็นรูปแบบเม็ดเคลือบฟิล์มธรรมดา

บทสรุป

Amisulpride เป็นยาในกลุ่มต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 / กลุ่มใหม่ มีกลไกในการออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ D_2 และ D_3 โดยมีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคจิตเภททั้งในกลุ่มอาการด้านบวกและด้านลบโดยมีขนาดยาที่แนะนำแตกต่างกัน

ประสิทธิภาพในการรักษาจาก amisulpride มีแนวโน้มดีกว่ายาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 1 / กลุ่มเก่า และไม่ด้อยกว่ายาต้านโรคจิตเภทรุ่นที่ 2 / กลุ่มใหม่ อื่น ๆ พบอาการไม่พึงประสงค์น้อยโดยเฉพาะด้านเมแทบอลิซึม แต่สามารถพบอาการ EPS ภาวะ prolactin ในเลือดสูง รวมถึง QT prolongation ได้ ดังนั้น ก่อนเริ่มใช้ amisulpride ต้องมีการประเมินความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และตรวจติดตามหลังการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

เอกสารอ้างอิง

1. Crismon ML, Argo TR, Buckley P. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. Pharmacotherapy: a pathophysiological approach. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014. p.1019-45.
2. Lacro JP, Farhadian S, Endow-Eyer RA. In: Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson PA, Kradjan WA, et al, editors. Koda Kimble and Young's applied therapeutics: the clinical use of drugs. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Kluwer business; 2014. p1921-48.
3. มาโนช หล่อตระกูล. บทที่ 11 โรคจิตเภทและโรคอื่น ๆ. ใน: มาโนช หล่อตระกูล, ปราโมทย์ สุคนิษฐ์, บรรณาธิการ. จิตเวชศาสตร์ รามาธิบดี. ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: ภาควิชาจิตเวชศาสตร์คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; 2558. หน้า 129-54.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013. 87-123.
5. อนุพงษ์ เสถียรลัคนา. Pharmacotherapy of schizophrenia [อินเทอร์เน็ต]. ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (Center for Continuing Pharmaceutical Education); 2559 [สืบค้นเมื่อ 26 ตุลาคม 2564]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=161
6. Ayano G. First generation antipsychotics: pharmacokinetics, pharmacodynamics, therapeutic effects and side effects: a review. RRJCHEM. 2016;5(3):53-63.
7. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. Biomed Res Int. 2014;2014:656370. doi:10.1155/2014/656370.
8. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, Pace CD, et al. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. EXCLI J. 2014;13:1163-91.
9. Amisulpride [Internet]. Drugs.com Content and Services Guide; 2021 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.drugs.com/international/amisulpride.html>
10. Solian® ตรวจสอบการอนุญาต [อินเทอร์เน็ต]. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข; [สืบค้นเมื่อ 26 ตุลาคม 2564]. สืบค้นจาก: https://portal.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_ALL/MAIN/SEARCH_CENTER_MAIN.aspx
11. Patteet L, Morrens M, Maudens KE, Niemegeers P, Sabbe B, Neels H. Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics. Ther Drug Monit. 2012;34(6):629-51.
12. Solian® [package insert]. Thailand: Sanofi-Aventis (Thailand) Ltd; 2018.
13. Amisulpride - mechanism of action | Psychopharmacology | Clinical application [Internet]. Psychscenhub; 2020 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://psychscenhub.com/psychinsights/amisulpride>

pride-psychopharmacology/

14. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, editors. Rang & Dale's Pharmacology. 8th ed. China: Elsevier; 2016. P467-72.
15. Stahl SM. Drugs for psychosis and mood: unique actions at D3, D2, and D1 dopamine receptor subtypes. *CNS Spectr*. 2017;22(5):375-84.
16. Juruena MF, de Sena EP, de Oliveira IR. Specific mechanism of action of amisulpride in the treatment of schizophrenia and correlation with clinical response and tolerability. *J Receptor Ligand Channel Res*. 2011;4:49-55.
17. Basso AM, Gallagher KB, Bratcher NA, Brioni JD, Moreland RB, Hsieh GC, et al. Antidepressant-like effect of D(2/3) receptor-, but not D(4) receptor-activation in the rat forced swim test. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(7):1257-68.
18. Racagni G, Canonico PL, Ravizza L, Pani L, Amore M. Consensus on the use of substituted benzamides in psychiatric patients. *Neuropsychobiology*. 2004; 50(2):134-43.
19. Abbas AI, Hedlund PB, Huang XP, Tran TB, Meltzer HY, Roth BL. Amisulpride is a potent 5-HT₇ antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;205(1):119- 28.
20. Biochemistry, Dopamine receptors [Internet]. StatPearls; 2020 [cited 2021 May 31]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538242/#_NBK538242_pubdet_
21. SmPC Solian 200mg Tablets [Internet]. EMC; 2021 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4891/smpc#gref>
22. Carrière P, Bonhomme D, Lempérière T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group). *Eur Psychiatry*. 2000;15(5):321-9.
23. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41.
24. Martin S, Lõo H, Peuskens J, Thirumalai S, Giudicelli A, Fleurot O, et al. A double-blind, randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: short-term results at two months. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(6):355-62.
25. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, Rein W, Lecrubier Y. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(6):1071- 81.
26. Howard R, Cort E, Bradley R, Harper E, Kelly L, Bentham P, et al. Antipsychotic treatment of very late-onset schizophrenia-like psychosis (ATLAS): a randomised, controlled, double-blind trial. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(7):553-63.
27. Australian Product Information – SOLIAN (amisulpride) tablets and solution [Internet]. Sanofi-Aventis Australia; 2020 [cited 2021 May 31]. Available from: <http://www.guillink.com.au/gc/ws/sw/pi.cfm?product=swpsolia11020>
28. Odhejo YI, Jafri A, Mekala HM, Hassan M, Khan AM, Dar SK, et al. Safety and efficacy of antipsychotics in pregnancy and lactation. *J Alcohol Drug Depend*. 2017;5(3):1-7.
29. Are atypical antipsychotics safe during breast feeding? [Internet]. UK medicines information pharmacists; 2013 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.southstaffordshirejointformulary.nhs.uk/docs/apg/Central-Nervous-System/Are%20atypical%20antipsychotics%20safe%20during%20breast%20feeding.pdf>
30. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.
31. Liang Y, Cao C, Zhu C, Wang C, Zane C, Dong F, et al. The effectiveness and safety of amisulpride in Chinese patients with schizophrenia: an 8-week, prospective, open-label, multicenter, single arm study. *Asia Pac Psychiatry*. 2016;8(3):241-4.
32. Bergemann N, Abu-Tair F, Kress KR, Parzer P, Kopitz

- J. Increase in plasma concentration of amisulpride after addition of concomitant lithium. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(5):546–9.
33. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. Amisulpride - dose, plasma concentration, occupancy and response: implications for therapeutic drug monitoring: therapeutic drug monitoring of amisulpride. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;120(6):416–28.
34. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 3rd ed. [Internet]. American Psychiatric Association; 2021 [cited 2021 May 28]. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890424841>
35. Barnes TRE, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharm.* 2020;34(1):3–78.
36. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 6th ed. United Kingdom: Clays, St Ives plc; 2017. p17- 24.

น้ำเกลือล้างจมูกชนิดไฮเปอร์โทนิกกับการรักษาโรคโพรงจมูกอักเสบ จากภูมิแพ้และโรคไซนัสอักเสบ

Hypertonic Saline Nasal Irrigation in the Treatment of Allergic Rhinitis and Rhinosinusitis

กัณต์กนก ชัยผดุง, ภ.บ., บธ.ม.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: auikankanok@gmail.com

Kankanok Chaipadung, Pharm.D., M.B.A.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

e-mail: auikankanok@gmail.com

บทคัดย่อ

การรักษาโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้และโรคไซนัสอักเสบ มีทั้งวิธีไม่ใช้ยาและใช้ยา ซึ่งการรักษาโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ตาม Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guideline และการรักษาโรคไซนัสอักเสบตาม European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) guideline แนะนำให้ใช้การรักษาทั้ง 2 วิธีควบคู่กันเพื่อเสริมฤทธิ์การรักษา อย่างไรก็ตาม การใช้ น้ำเกลือล้างจมูก เป็นหนึ่งในวิธีการรักษาที่มีการใช้แพร่หลาย โดยที่การใช้ น้ำเกลือล้างจมูกจัดได้ว่าเป็นวิธีการรักษาแบบใช้ยา ทั้งนี้ ประโยชน์ของการใช้น้ำเกลือล้างจมูก ได้แก่ บรรเทาอาการทางจมูก เพิ่มความชุ่มชื้น และลดการอักเสบในโพรงจมูก ในปัจจุบันมีงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพความเข้มข้นของน้ำเกลือที่ใช้ล้างจมูกทั้งชนิดไอโซโทนิก (น้ำเกลือความเข้มข้นร้อยละ 0.9) และชนิดไฮเปอร์โทนิก (น้ำเกลือความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 0.9) ทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ พบว่า การใช้ น้ำเกลือล้างจมูกชนิดไฮเปอร์โทนิก มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการทางจมูกทั้งการลดน้ำมูกและอาการคัดแน่นจมูกได้ดีกว่าการใช้ น้ำเกลือล้างจมูกชนิดไอโซโทนิกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่า น้ำเกลือล้างจมูกชนิดไฮเปอร์โทนิกเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของซิเลีย ทำให้ซิเลียพัดโบกได้ดีขึ้น และป้องกันไม่ให้เกิดการคั่งของน้ำมูกในโพรงไซนัส นอกจากนี้ น้ำเกลือล้างจมูกชนิดไฮเปอร์โทนิก ยังมีแรงดันออสโมติกสูงกว่า

Abstract

Treatment of allergic rhinitis and rhinosinusitis can be divided into non-pharmacological and pharmacological treatment. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guideline and European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) guideline recommended that both types of treatment should be administered concomitantly for synergistic effect. However, nasal irrigation with saline is one of the most widely used treatments. In fact, saline nasal irrigation is considered as pharmacological treatment. It has benefits of reducing nasal discomfort, retaining moisture, and reducing nasal inflammation. Current studies on the effectiveness of nasal irrigation with isotonic saline solution (0.9% sodium chloride solution), and with hypertonic saline solution (> 0.9% sodium chloride solution) were conducted in children and adults. The effectiveness of hypertonic saline solution (SS) was more and statistically significant over isotonic SS in relieving nasal discharge and congestion. Hypertonic SS has been shown to increase mucociliary clearance activity of cilia and ciliary beat

รับบทความ: 26 กรกฎาคม 2564

แก้ไข: 28 กันยายน 2564

ตอบรับ: 21 พฤศจิกายน 2564

น้ำเกลือล้างจมูกชนิดไฮเปอร์โทนิก ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพการลดอาการบวมในโพรงจมูก จึงสามารถดึงน้ำออกจากเนื้อเยื่อบริเวณที่บวมในโพรงจมูกได้มากขึ้น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ การระคายเคือง แสบร้อนในโพรงจมูก และเลือดกำเดาไหล สรุปได้ว่า ควรพิจารณาใช้น้ำเกลือล้างจมูกชนิดไฮเปอร์โทนิก เฉพาะเมื่อต้องการเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและเพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วย

frequency, and prevent mucus congestion in the sinuses. Apart from that, its osmotic pressure is higher than isotonic SS, making it to be more effective in reducing nasal edema, as it can drain more water from the swelling tissue in the nasal cavity. The most common adverse effects of using hypertonic saline nasal irrigation include nasal irritation, burning sensation, and nose bleeding. In conclusion, hypertonic saline nasal irrigation should be recommended only when there is a need to improve the effectiveness of treatment and the quality of life.

คำสำคัญ: โรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้; โรคไซนัสอักเสบ; น้ำเกลือล้างจมูกชนิดไฮเปอร์โทนิก; น้ำเกลือล้างจมูก

Keyword: allergic rhinitis; rhinosinusitis; hypertonic nasal saline solution; saline; nasal irrigation

การอ้างอิงบทความ:

กัณฑ์กนก ชัยผดุง. น้ำเกลือล้างจมูกชนิดไฮเปอร์โทนิกกับการรักษาโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้และโรคไซนัสอักเสบ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(3):268-277.

Citation:

Chaipadung K. Hypertonic saline nasal irrigation in the treatment of allergic rhinitis and rhinosinusitis. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(3):268-277.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายบทบาทของน้ำเกลือล้างจมูกชนิด hypertonic ในการรักษาผู้ป่วยโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้และโรคไซนัสอักเสบได้
2. ให้คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้น้ำเกลือล้างจมูกชนิด hypertonic ในการรักษาผู้ป่วยโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้และโรคไซนัสอักเสบได้
3. ประยุกต์ใช้ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกและความปลอดภัยของน้ำเกลือล้างจมูกชนิด hypertonic สำหรับเวชปฏิบัติได้

บทนำ

โรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) และ โรคไซนัสอักเสบ (rhinosinusitis)¹ เป็นโรคที่พบบ่อยทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ความชุกของโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ ที่มีรายงานในปี ค.ศ. 2018 พบในผู้ใหญ่ร้อยละ 10-30 และในเด็กพบถึงร้อยละ 40² ส่วนความชุกที่มีรายงานในปี ค.ศ. 2020 สำหรับผู้ป่วยโรค

ไซนัสอักเสบเฉียบพลันและเรื้อรังคือร้อยละ 6-15 และร้อยละ 5-12 ตามลำดับ³ ความเจ็บป่วยนี้ส่งผลกระทบต่อระบบสุขภาพ ตลอดจนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัวผู้ป่วย จึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างถูกวิธี หนึ่งในการรักษาที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้และโรคไซนัสอักเสบ คือ การล้างจมูกด้วยน้ำเกลือ ซึ่งมี 2 ชนิด

ได้แก่ น้ำเกลือชนิด isotonic (น้ำเกลือความเข้มข้นร้อยละ 0.9) และ น้ำเกลือชนิด hypertonic (น้ำเกลือความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 0.9) ประโยชน์ของน้ำเกลือ ได้แก่ บรรเทาอาการคัดจมูก ลดสารคัดหลั่งที่ค้างอยู่ในโพรงจมูก และช่วยยับยั้งสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น โพรสตาแกลนดิน (prostaglandins) และ ลิวโคไตรอิน (leukotrienes) ทำให้ลดการอักเสบและลดการบวมของเยื่อโพรงจมูก⁴ ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของซิเลียในโพรงจมูก ซึ่งทำหน้าที่ในการโบกพัดกำจัดของเสียในโพรงจมูก⁵

โรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้

โรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ คือ โรคที่มีความไวผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายชนิดที่มีอาการแสดงทางจมูก จัดเป็น type 1 allergic disease⁶ โรคภูมิแพ้ประเภทนี้ อาการของโรคจะเกิดเร็วระยะเวลาเป็นนาทีถึงชั่วโมงภายหลังจากได้รับสารก่อภูมิแพ้หรือสิ่งกระตุ้น ซึ่งสารก่อภูมิแพ้ที่เป็นสาเหตุ คือ สารก่อภูมิแพ้ที่เข้าผ่านทางการหายใจที่อยู่ทั่วไปในธรรมชาติ เช่น ละอองเกสรดอกไม้ ไรฝุ่น ขนสัตว์ สารเคมีบางชนิด เป็นต้น เมื่อร่างกายได้รับสารก่อภูมิแพ้จะมีปฏิกิริยาตอบสนองไวเกิน โดย immunoglobulin E (IgE) ซึ่งเป็นสารภูมิต้านทาน (antibody) ที่มีบทบาทในภาวะภูมิแพ้ประเภทนี้จะถูกสร้างขึ้นมาเพื่อเข้าทำปฏิกิริยากับสารก่อภูมิแพ้ที่หายใจเข้าไป เป็นผลทำให้เยื่อในจมูกเกิดการอักเสบ อาการแสดง คือ ผู้ป่วยจะมีอาการคันจมูก จาม ติดกันหลายครั้ง มีน้ำมูกใส ๆ และอาการคัดจมูก โดยอาจมีอาการคันที่ตา คอ หู หรือที่เพดานปากร่วมด้วย⁷

การรักษาผู้ป่วยโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ตามแนวทางการรักษาของ Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guideline ปี ค.ศ. 2008⁸ สามารถรักษาได้ทั้งวิธีไม่ใช้ยาและใช้ยาเช่นเดียวกับโรคอื่น ๆ การรักษาโดยวิธีไม่ใช้ยา ได้แก่ การกำจัดหรือหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้นที่เป็นสาเหตุของการแพ้และการผ่าตัด เป็นต้น สำหรับการรักษาโดยวิธีการใช้ยา ยาที่ใช้ในการรักษาโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้มีหลายชนิด ได้แก่

ยาสเตียรอยด์พ่นจมูก ยาต้านฮิสตามีน ยาต้านลิวโคไตรอิน ยาหดหลอดเลือด รวมถึงการใช้ น้ำเกลือล้างจมูก พบว่าการใช้น้ำเกลือล้างจมูกช่วยทำให้เยื่อเมือกที่ชั้นเหนียวในโพรงจมูกบางลง และสามารถชะล้างสิ่งกระตุ้นที่เป็นสาเหตุของการระคายเคืองในโพรงจมูกได้⁹

Slapak และคณะ¹⁰ ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของน้ำเกลือล้างจมูกชนิด isotonic ในการรักษาและป้องกันโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ในเด็กอายุ 6-10 ปี จำนวน 401 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 คือกลุ่มควบคุม ได้รับการรักษาด้วยยาหลัก (ได้แก่ ยาลดน้ำมูก ยาลดอาการคัดจมูก ยาละลายเสมหะ และ/หรือ ยาต้านจุลชีพ) และกลุ่มที่ 2 ได้รับยาหลักร่วมกับน้ำเกลือล้างจมูก ทำการศึกษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ศึกษาผลลัพธ์จากประสิทธิภาพและความปลอดภัยของน้ำเกลือในการลดอาการทางจมูก การกลับเป็นซ้ำของโรคหวัด การใช้ยา ระยะเวลาการป่วย และการขาดเรียนเนื่องจากป่วยด้วยโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ ผลการศึกษาพบว่าที่เวลา 12 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ได้รับยาหลักร่วมกับน้ำเกลือล้างจมูก สามารถลดน้ำมูกและอาการคัดจมูกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ใช้ น้ำเกลือล้างจมูก สามารถลดการใช้ยาบรรเทาอาการต่าง ๆ ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่ว่าจะเป็นการใช้ยาลดน้ำมูก (ร้อยละ 9 และร้อยละ 33), ยาลดอาการคัดจมูก (ร้อยละ 5 และร้อยละ 47), ยาละลายเสมหะ (ร้อยละ 10 และร้อยละ 37) และการใช้ยาต้านจุลชีพ (ร้อยละ 6 และร้อยละ 21) อีกทั้งลดระยะเวลาป่วยและการขาดเรียนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย

โรคไซนัสอักเสบ

โรคไซนัสอักเสบ คือ ภาวะที่มีการอักเสบของโพรงอากาศข้างจมูกซึ่งเรียกว่าไซนัส ผู้ป่วยมักมีอาการต่าง ๆ เหล่านี้ตั้งแต่สองอาการขึ้นไป ได้แก่ อาการคัดแน่นจมูก น้ำมูกไหลหรือมูกไหลลงคอ ปวดหรือรู้สึกตื้อบริเวณใบหน้า ความสามารถในการรับกลิ่นลดลงหรือสูญเสียไป ในกรณีเด็กที่เป็นโรคไซนัสอักเสบจะพบว่ามีอาการไอร่วมด้วย³

สาเหตุของโรคไซนัสอักเสบเกิดได้ทั้งจากแบคทีเรียและไวรัส แบคทีเรียที่เป็นสาเหตุ ได้แก่ *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* และ *Moraxella catarrhalis* ไวรัสที่เป็นสาเหตุ ได้แก่ Rhinovirus, Adenovirus, Influenza virus และ Parainfluenza virus¹¹

European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) guideline ปี ค.ศ. 2020³ ให้แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบด้วยยา ได้แก่ ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรีย ยาสเตียรอยด์พ่นจมูกเพื่อลดการอักเสบในโพรงจมูก ยาต้านฮิสตามีนในผู้ป่วยที่มีโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ร่วมด้วย ยาหดหลอดเลือดเพื่อบรรเทาอาการคัดแน่นจมูก และยาแก้ปวด นอกจากนี้การใช้น้ำเกลือล้างจมูกเป็นอีกหนึ่งวิธีที่มีประสิทธิภาพโดยสามารถเสริมการรักษาด้วยยาหลักเช่นกัน โดยมีหลักฐานระดับ Ib จากการศึกษา meta-analysis การทดลองเป็นแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial; RCT) หลายการศึกษาในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง³ ประโยชน์ของการใช้น้ำเกลือล้างจมูกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ ช่วยยับยั้งสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ บรรเทาอาการคัดจมูก และลดการบวมของเยื่อโพรงจมูก ทำให้โพรงจมูกมีความชุ่มชื้นเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของซิเลีย ทำให้ซิเลียพัดโบกได้ดีขึ้น ซึ่งซิเลียมีหน้าที่ป้องกันไม่ให้เกิดการคั่งของน้ำมูกในโพรงจมูก หากประสิทธิภาพการทำงานของซิเลียลดลงก็จะเพิ่มโอกาสการติดเชื้อแบคทีเรียได้มากขึ้น¹² กลไกของการเพิ่มการทำงานของซิเลียขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ ความถี่และจังหวะของการพัดโบก (ciliary beat frequency) ปริมาณน้ำในเยื่อบุทางเดินหายใจ (airway surface liquid) และ คุณสมบัติของเมือก (rheologic properties of mucus) การทดลองในหลอดทดลอง (in vitro) พบว่าน้ำเกลือชนิด hypertonic สามารถเพิ่มปริมาณของน้ำในเยื่อบุทางเดินหายใจที่เป็นผลจากการเพิ่มแรงดันออสโมติก ยิ่งเพิ่มความชุ่มชื้นของโพรงจมูกก็จะยิ่งลดความหนืดของเมือกในโพรงจมูก และเพิ่มอัตราการเคลื่อนตัวของเมือก ส่งผลให้ซิเลียพัดโบกได้ดี

ประสิทธิภาพมากขึ้น¹³

ในปี ค.ศ. 2009 Wang และคณะ¹⁴ รายงานการศึกษาประสิทธิภาพการใช้น้ำเกลือล้างจมูก โดยทำการศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลัน จำนวน 69 คน กลุ่มที่ 1 ได้รับน้ำเกลือล้างจมูกวันละ 1-3 ครั้ง จำนวน 30 คน กลุ่มที่ 2 กลุ่มควบคุมไม่ได้รับน้ำเกลือล้างจมูก จำนวน 39 คน ผู้ป่วยทุกคนที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับยาหลักที่ใช้ในการรักษาอยู่แล้ว ทำการศึกษาเป็นเวลา 3 สัปดาห์ ประเมินประสิทธิภาพการรักษาจาก nasal peak expiratory flow rate (nPEFR) คือ อัตราการไหลของอากาศหายใจออกสูงสุด เป็นการประเมินภาวะการคัดจมูก nasal smear examination เพื่อตรวจหา eosinophil และ neutrophil ในจมูก radiography (Water's projection) และคุณภาพชีวิตโดยใช้แบบสอบถาม Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (PRQLQ) เมื่อสิ้นสุดการศึกษา กลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือล้างจมูก มี nPEFR ที่เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 31.23 และลดลงที่ร้อยละ 9.49 ตามลำดับ) (p -value < 0.05) เช่นเดียวกับการทดสอบ nasal smear ผลการศึกษาของทั้งสองกลุ่มสามารถลดปริมาณ neutrophil หลังสิ้นสุดการศึกษา นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือมีอาการคัดจมูก น้ำมูกไหล อาการคันคอ และมีการนอนหลับที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) แต่ผลการวิจัยทาง radiography พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทางสถิติ (ร้อยละ 31.91 และร้อยละ 26.92 ตามลำดับ) ดังนั้นผู้วิจัยจึงสรุปได้ว่าการใช้น้ำเกลือล้างจมูกมีบทบาทเสริมกับการรักษาหลัก สามารถลดอาการของไซนัสอักเสบ และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วยได้

น้ำเกลือล้างจมูกชนิด hypertonic

น้ำเกลือล้างจมูกชนิด hypertonic คือ น้ำเกลือที่มีความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 0.9 โดยปกติจะใช้ความเข้มข้นระหว่างร้อยละ 1.5 ถึงร้อยละ 3¹⁵ ที่มีค่า pH 4.5 ถึง 7 ซึ่งเป็นความเข้มข้นและ pH ที่เหมาะสมในโพรงจมูก⁴ ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนอาการข้างเคียงได้ดี

จุดเด่นที่นำน้ำเกลือชนิด hypertonic มาใช้ เพราะ มีปริมาณเกลือที่เข้มข้นกว่า แรงดันออสโมติกสูงกว่าน้ำเกลือชนิด isotonic (น้ำเกลือที่มีความเข้มข้นร้อยละ 0.9) ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพการลดอาการบวมในโพรงจมูก จึงสามารถดึงน้ำออกจากเนื้อเยื่อบริเวณที่บวมในโพรงจมูกได้มากขึ้น และสามารถล้างเมือก/น้ำมูกที่ข้นเหนียวได้ดีกว่า¹² เหมาะกับผู้ป่วยที่มีอาการคัดจมูกมาก โพรงจมูกมีอาการอักเสบและน้ำมูกข้นเหนียว แต่เมื่อความเข้มข้นสูงขึ้น ก็อาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงมากขึ้น อาการที่พบ ได้แก่ ระคายเคือง แสบร้อนโพรงจมูก และเลือดกำเดาไหล เป็นต้น

น้ำเกลือล้างจมูก นอกจากจะมีส่วนประกอบของ sodium chloride แล้ว ยังประกอบด้วย sodium bicarbonate ซึ่งประโยชน์ของ bicarbonate คือ การลดความเหนียวของเมือกในโพรงจมูก มักจะใสในส่วนประกอบของน้ำเกลือ เพื่อใช้เป็นบัฟเฟอร์ มีจุดประสงค์เพื่อให้ น้ำเกลือมีคุณสมบัติเป็นต่างอ่อน ๆ⁴ จากการศึกษาของ Talbot และคณะ ในปี ค.ศ. 1997¹⁶ โดยทำการศึกษา ประสิทธิภาพของ mucociliary clearance time (MCT) ของ buffered hypertonic saline solution (ความเข้มข้นร้อยละ 3, pH = 7.6) ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ไม่ได้ป่วยด้วยโรคทางเดินหายใจ จำนวน 21 ราย แบ่งผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับน้ำเกลือชนิด hypertonic กลุ่มที่ 2 ได้รับน้ำเกลือชนิด isotonic ประเมินผลลัพธ์ของการศึกษาโดยการวัดค่า MCT ด้วยวิธี saccharin clearance test (SCT) คือ การประเมินประสิทธิภาพการทำงานของขนพัดโบกจมูกในการกำจัดแซคคารินออกจาก inferior turbinate พบว่า กลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด hypertonic มีค่า SCT ต่างจาก baseline ที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด isotonic (3.1 นาที และ 0.14 นาที ตามลำดับ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.02) และผู้ทำการวิจัยยังเชื่อว่า buffered hypertonic saline solution สามารถเพิ่มความหนาของชั้นเมือกซึ่งจะมีประโยชน์ในการป้องกันเนื้อเยื่อจากเชื้อแบคทีเรีย และสารพิษต่าง ๆ และลดความหนืดของเมือกหรือสารคัดหลั่งในจมูก สอดคล้องกับงานวิจัยของ

Keojampa และคณะในปี ค.ศ. 2004¹⁷ ที่ศึกษาเปรียบเทียบผลของ buffered 3% hypertonic saline solution และ buffered isotonic saline solution ในน้ำเกลือพ่นจมูก (buffered pH 7.6 with bicarbonate) ประเมินผลลัพธ์การศึกษาจาก SCT และการอุดกั้นของทางเดินหายใจ (nasal airway patency) พบว่าทั้งน้ำเกลือชนิด hypertonic และน้ำเกลือชนิด isotonic มีประสิทธิภาพลด SCT (p -value < 0.0001 สำหรับ buffered hypertonic saline solution และ p -value = 0.002 สำหรับ buffered isotonic saline solution) โดยน้ำเกลือชนิด hypertonic มีค่าความแตกต่างของ SCT จาก baseline สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด isotonic (5.8 นาที และ 4.5 นาที ตามลำดับ) และพบจำนวนผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นร้อยละ 39.6 ในกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด hypertonic และ จำนวนผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นร้อยละ 24.1 ในกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด isotonic โดยความแตกต่างร้อยละ 15.5 นี้มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.007) นอกจากนี้ พบว่า น้ำเกลือทั้งสองความเข้มข้นไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของทางเดินหายใจ

น้ำเกลือชนิด hypertonic กับโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้

Wang และคณะ¹⁸ รวบรวมงานวิจัยแบบ systematic analysis ศึกษาบทบาทการใช้น้ำเกลือล้างจมูกในการรักษาโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ อายุ 3-75 ปี มีงานวิจัยจำนวน 3 ฉบับที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างน้ำเกลือล้างจมูกชนิด hypertonic และน้ำเกลือล้างจมูกชนิด isotonic ผลลัพธ์ของการศึกษาประเมิน 4 อาการ ได้แก่ คัดจมูก คันจมูก การจาม และ น้ำมูกไหล พบว่า กลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด hypertonic สามารถบรรเทาอาการทั้ง 4 อาการได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด isotonic 1.21 คะแนน (95%CI: -1.62, -0.80; p -value < 0.01) หนึ่งในสามการศึกษา ได้แก่ การศึกษาของ Marchisio และคณะ¹⁹ พบว่าน้ำเกลือชนิด hypertonic ไม่เพียงแต่จะ

บรรเทาอาการทางจมูกได้ ยังสามารถป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนที่เกิดจากโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ เช่น โรคหูชั้นกลางอักเสบ โรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ เป็นต้น ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Sansila และคณะ²⁰ ที่ทำการศึกษามูลค่าของน้ำเกลือล้างจมูกชนิด hypertonic ในผู้ป่วยโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ โดยทำการศึกษาแบบ RCT เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่า การใช้ น้ำเกลือชนิด hypertonic ที่มีความเข้มข้นร้อยละ 1.8 มีประสิทธิภาพสูงกว่าน้ำเกลือชนิด isotonic สำหรับการบรรเทาอาการคัดจมูกและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) ซึ่งทำการวัดคุณภาพชีวิตด้วยแบบสอบถามคุณภาพชีวิตเฉพาะโรคจมูกและตาอักเสบจากภูมิแพ้ (RCQ-36) ทั้งทางด้านกิจกรรมที่ทำได้จำกัด (role limitation) และทางด้านอารมณ์ (emotions) ในด้านความปลอดภัย พบว่าในสัปดาห์ที่ 2 ของการศึกษา ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด hypertonic มีอาการไม่พึงประสงค์สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด isotonic อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การระคายเคืองจมูก อาการปวดศีรษะ จมูกแห้ง และอาการอื่น ๆ (ร้อยละ 54 และร้อยละ 28 ตามลำดับ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.018) แต่เมื่อสิ้นสุดการศึกษา (4 สัปดาห์) พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันใน 2 กลุ่ม (p -value = 0.482)

Li และคณะ²¹ ศึกษาประสิทธิภาพการใช้น้ำเกลือล้างจมูกชนิด hypertonic ในการบรรเทาอาการโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี

โดยการทำ systematic review และ meta-analysis จาก 4 งานวิจัย (ตารางที่ 1)

ตัววัดในการศึกษา คือ ค่า nasal symptom score วัดจาก visual analog pain scale การใช้น้ำยาต้านฮิสตามีน และอาการไม่พึงประสงค์

1. ค่า nasal symptom score: พบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด hypertonic สามารถบรรเทาอาการทั้ง 4 อาการ ได้แก่ คัดจมูก คันจมูก การจาม และน้ำมูกไหลได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด isotonic 1.22 คะแนน (mean difference (MD) 1.22; 95%CI: 1.01, 1.44; p -value < 0.001)

2. การใช้น้ำยาต้านฮิสตามีน: พบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด hypertonic สามารถลดการใช้น้ำยาต้านฮิสตามีนได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด isotonic แต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ (risk ratio (RR) 0.84; 95%CI: 0.64, 1.10; p -value = 0.2)

3. อาการไม่พึงประสงค์: พบว่ากลุ่มที่ใช้น้ำเกลือชนิด hypertonic มีอาการไม่พึงประสงค์มากกว่ากลุ่มที่ใช้น้ำเกลือชนิด isotonic ร้อยละ 4.5 และร้อยละ 2.3 ตามลำดับแต่ไม่แตกต่างทางสถิติ (RR 1.91; 95%CI: 0.48, 7.57; p -value = 0.36) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ ระคายเคืองจมูก แสบร้อนบริเวณโพรงจมูก และเลือดกำเดาไหล

น้ำเกลือชนิด hypertonic กับโรคไซนัสอักเสบ

Liu และคณะ²² ได้ศึกษาประสิทธิภาพของการ

ตารางที่ 1 รายละเอียดของ 4 งานวิจัยที่ทำการศึกษาโดย Li และคณะ²¹

ผู้แต่ง	ปีที่ศึกษา (ค.ศ.)	จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา	อายุ (ปี)	ความเข้มข้นของน้ำเกลือ (ร้อยละ)	ระยะเวลาการศึกษา
Garavello และคณะ	2003	20	6-12	3	6 สัปดาห์
Marchisio และคณะ	2012	220	5-9	2.7	4 สัปดาห์
Satdhabudha และคณะ	2012	81	6-15	1.25	4 สัปดาห์
Malizia และคณะ	2017	30	6-13	3	3 สัปดาห์

ล้างจมูกด้วยน้ำเกลือชนิด hypertonic เปรียบเทียบกับ น้ำเกลือชนิด isotonic ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง อายุ 3-65 ปี โดยการทํา systematic review และ meta-analysis จาก 7 งานวิจัย (ตารางที่ 2)

ตัววัดในการศึกษา คือ ค่า nasal symptom score วัดจาก visual analog pain scale ค่า MCT และ อาการไม่พึงประสงค์

1. ค่า nasal symptom score: พบว่าทั้งการ ลดน้ำมูก (MD 1.52; 95%CI: 1.04, 2.00) อาการคัดแน่น จมูก (MD 1.36; 95%CI: 0.03, 2.42) อาการปวดศีรษะ (MD 0.82; 95%CI: 0.38, 1.26) และการบรรเทาอาการ โดยรวม (MD 1.63; 95%CI: 0.83, 2.44) ของกลุ่มที่ใช้ น้ำเกลือชนิด hypertonic มีประสิทธิภาพมากกว่ากลุ่ม ที่ใช้น้ำเกลือชนิด isotonic อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.01)

2. ค่า MCT score: พบว่ากลุ่มที่ใช้น้ำเกลือชนิด hypertonic มีค่า MCT score สูงกว่ากลุ่มที่ใช้น้ำเกลือ ชนิด isotonic (MD 1.19; 95%CI: 0.78, 1.60; p -value < 0.01)

3. อาการไม่พึงประสงค์: พบว่ากลุ่มที่ใช้น้ำเกลือ ชนิด hypertonic มีอาการไม่พึงประสงค์มากกว่ากลุ่มที่ ใช้น้ำเกลือชนิด isotonic (RR 3.33; 95 CI: 1.35, 8.20) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในรายงาน ได้แก่ การระคาย-

เคือง แสบร้อนในโพรงจมูก รวมถึงอาการปวดศีรษะ เลือดกำเดาไหล

Berjis และคณะ²³ ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพ ของน้ำเกลือล้างจมูกชนิด isotonic เปรียบเทียบกับ น้ำ-เกลือล้างจมูกชนิด hypertonic ความเข้มข้นร้อยละ 3 ในผู้ป่วยโรคไซนัสอักเสบ จำนวน 114 ราย แบ่งผู้ป่วย เป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 57 ราย กลุ่มที่ 1 ได้รับน้ำเกลือชนิด hypertonic กลุ่มที่ 2 ได้รับน้ำเกลือชนิด isotonic โดย ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยา loratadine ขนาด 10 มิลลิ-กรัมต่อวัน และไม่มีผู้ป่วยรายใดได้ยาต้านแบคทีเรีย วัด ผลโดยประเมินอาการปวดศีรษะ อาการคัดจมูก อาการ น้ำมูกไหลลงคอ และความพึงพอใจของผู้ป่วย ที่ระยะ เวลา 1 เดือน พบว่าอาการปวดศีรษะของทั้งสองกลุ่มดี ขึ้นแต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ (p -value = 0.98) สำหรับ อาการคัดจมูกของกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด hypertonic ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด isotonic (ร้อยละ 24.6 และร้อยละ 14 ตามลำดับ) (p -value = 0.03) อาการน้ำมูกไหลลงคอของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ ชนิด hypertonic ดีขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด isotonic (ร้อยละ 35.1 และ ร้อยละ 12.3 ตามลำดับ) (p -value = 0.033) และใน ด้านความพึงพอใจในผลลัพธ์ ประเมินคะแนนโดยการใชั คะแนน 0-10 เลข 0 แสดงถึง ไม่พึงพอใจ เลข 10 แสดง

ตารางที่ 2 รายละเอียดของ 7 งานวิจัยที่ทำการศึกษาโดย Liu และคณะ²²

ผู้แต่ง	ปีที่ศึกษา (ค.ศ.)	จำนวนผู้เข้าร่วม การศึกษา	อายุ (ปี)	ความเข้มข้นของ น้ำเกลือ (ร้อยละ)	ระยะเวลา การศึกษา
Shoseyov และคณะ	1998	34	3-16	3.5	4 สัปดาห์
Bachmann และคณะ	2000	40	28-56	1.1	1 สัปดาห์
Hauptman และคณะ	2007	80	21-64	3.0	10 นาที
Kumar และคณะ	2013	50	18-45	3.5	4 สัปดาห์
Mohan และคณะ	2016	50	20-45	3.0	4 สัปดาห์
Cai และคณะ	2016	124	12-63	2.3	3 เดือน
Rabago และคณะ	2002	76	18-65	2.0	2 สัปดาห์

ถึง พึงพอใจมากที่สุด ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด hypertonic คะแนนความพึงพอใจเฉลี่ย 6.3 คะแนน ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด isotonic คะแนนเฉลี่ยคือ 4.9 คะแนน (p -value < 0.001) จากการศึกษาผู้วิจัยสรุปผลว่าการล้างจมูกด้วยน้ำเกลือทั้งชนิด isotonic และ hypertonic ที่ความเข้มข้นร้อยละ 3 มีประสิทธิภาพในการลดอาการของโรคไซนัสอักเสบได้ ถึงแม้ว่าอาการปวดศีรษะจะไม่แตกต่างกันในสองกลุ่มการศึกษา แต่อาการคัดจมูก และอาการน้ำมูกไหลลดลง พบว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด hypertonic สามารถลดอาการได้ดีกว่าและผู้ป่วยมีความพึงพอใจในผลของการศึกษามากกว่ากลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือชนิด isotonic อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การเตรียมน้ำเกลือล้างจมูกชนิด hypertonic

ในปัจจุบันรูปแบบน้ำเกลือและผงเกลือล้างจมูกที่มีจำหน่ายตามท้องตลาดส่วนใหญ่จะเป็นความเข้มข้นร้อยละ 0.9 หากต้องการเตรียมเป็นน้ำเกลือชนิด hypertonic สามารถคำนวณความเข้มข้น โดยใช้สูตร

ร้อยละโดยมวลต่อปริมาตร (weight per volume; %w/v)

$$= \frac{\text{ปริมาณของตัวถูกละลาย (กรัม)}}{\text{ปริมาตรสารละลาย (มิลลิลิตร)}} \times 100$$

จากการศึกษาของกิตติยาพร แสสนศิลาและคณะ²⁴ กล่าวถึงวิธีการเตรียมน้ำเกลือสวนล้างจมูกด้วยตัวเอง เพื่อให้ได้ความเข้มข้นของเกล็รร้อยละ 0.9 และร้อยละ 1.8 วิธีการเตรียมน้ำเกลือล้างจมูกอย่างง่าย ได้แก่ ชั่งน้ำหนักเกล็อสะอาด 4-5 กรัม และ 8-9 กรัม นำเกล็ที่ไดมาผสมกับน้ำสะอาดปริมาตร 450 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้ความเข้มข้นของน้ำเกล็ชนิด isotonic และชนิด hypertonic ตามลำดับ เมื่อผสมน้ำเกล็แล้วควรใช้ให้หมดภายใน 24 ชั่วโมง เพื่อป้องกันการปนเปื้อนของจุลินทรีย์

สำหรับในท้องตลาดมีตำรับที่มีผงเกล็ปริมาณต่างกันและน้ำสะอาดสำหรับละลายผงเกล็ปริมาตรต่างกัน การเตรียมน้ำเกล็ชนิด isotonic และ hypertonic

สามารถทำได้เช่นเดียวกัน วิธีการปฏิบัติ ได้แก่ ตรวจสอบปริมาณผงเกล็ที่บรรจุในซองของแต่ละผลิตภัณฑ์ว่ามีปริมาณเท่าใด และผู้เตรียมต้องการเตรียมความเข้มข้นของน้ำเกล็ร้อยละเท่าใด จากนั้นคำนวณปริมาตรของสารละลายที่ใช้ โดยใช้สูตร ดังนี้

$$\%w/v = \frac{\text{ปริมาณของตัวถูกละลาย (กรัม)}}{\text{ปริมาตรสารละลาย (มิลลิลิตร)}} \times 100$$

ตัวอย่างเช่น ผงเกล็ 1 ซอง มีปริมาณ 2.265 กรัม ต้องการเตรียมน้ำเกล็ชนิด hypertonic ความเข้มข้นร้อยละ 1.8

$$\text{ร้อยละ 1.8} = \frac{2.265}{\text{ปริมาตรสารละลาย (มิลลิลิตร)}} \times 100$$

ปริมาตรสารละลายที่ใช้ เท่ากับ 125 มิลลิลิตร หรือ สามารถใช้ผงเกล็ 2 ซอง ผสมในน้ำสะอาด 250 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้น้ำเกล็ชนิด hypertonic ความเข้มข้นร้อยละ 1.8 เช่นเดียวกัน หลังจากผสมแล้วควรใช้ให้หมดภายใน 24 ชั่วโมง สำหรับจำนวนซองที่เหมาะสมที่สามารถเตรียมได้ ควรผสมแล้วได้ความเข้มข้นของเกล็ไม่เกินร้อยละ 3 เนื่องจากเมื่อความเข้มข้นสูงขึ้น อาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงมากขึ้น อาทิเช่น ระคายเคือง แสบ ร้อนโพรงจมูกและเลือดกำเดาไหล เป็นต้น

บทสรุป

การล้างจมูกด้วยน้ำเกล็ชนิด hypertonic เป็นวิธีการรักษาโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้และโรคไซนัสอักเสบได้อย่างมีประสิทธิภาพ จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาที่ใช้ น้ำเกล็ล้างจมูกชนิด hypertonic ทั้งเป็นการรักษาหลักและเป็นยาเสริมร่วมกับการรักษาหลัก ผลลัพธ์ของการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกัน คือ สามารถลดอาการคัดจมูก คันจมูก จาม น้ำมูกไหล ลดการใช้ยาต้านฮิสตามีนในผู้ป่วยเด็ก เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของซิเลียในโพรงจมูก และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วยได้ ถึงแม้ว่าน้ำเกล็ล้างจมูกจะเป็นวิธีการรักษาที่ปลอดภัย สามารถใช้ได้ทั้งผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ แต่การใช้น้ำเกล็ที่มีความเข้มข้นสูง ก่อให้เกิดอาการ

ไม่พึงประสงค์ที่เพิ่มขึ้น โดยพบว่ากลุ่มที่ใช้ น้ำเกลือชนิด hypertonic มีอาการไม่พึงประสงค์มากกว่ากลุ่มที่ใช้ น้ำเกลือชนิด isotonic สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ ระคายเคืองจมูก แสบร้อนบริเวณโพรงจมูกและ

เลือดกำเดาไหล ดังนั้นจึงอาจพิจารณาการใช้น้ำเกลือล้างจมูกชนิด hypertonic มาใช้ในทางเวชปฏิบัติเฉพาะเมื่อต้องการเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้และโรคไซนัสอักเสบเท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Hwang C, Desai B, Desai A. Sinonasal diseases. In: Desai B, Desai A, editors. Primary care for emergency physicians. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2017:p.69-77.
2. 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>
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1-464.
4. Principi N, Esposito S. Nasal irrigation: An imprecisely defined medical procedure. Int J Environ Res Public Health. 2017;14(5):1-13.
5. สมาคมโรคระบบหายใจและเวชบำบัดวิกฤตในเด็ก ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาโรคติดเชื้อเฉียบพลันระบบหายใจในเด็ก พ.ศ. 2562. พิมพ์ครั้งที่ 1. นนทบุรี: ปิยอนด์เอ็นเทอร์ไพรซ์; 2562.
6. 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.
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. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Allergen). Allergy. 2008; 63(Suppl.86): 8-160.
9. Head K, Snidvongs K, Glew S, Scadding G, Schilder AG, Philpott C, et al. Saline irrigation for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;6(6):CD012597-CD.
10. Slapak I, Skoupá J, Strnad P, Horník P. Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;134(1):67-74.
11. Aring AM, Chan MM. Acute rhinosinusitis in adults. Am Fam Physician. 2011;83(9):1057-63.
12. ปารยะ อาศนะเสน. ไซนัสอักเสบ สำคัญหรือไม่ในการดูแลผู้ป่วยโรคหืด. คลินิก. 2559;32(8):802-935.
13. Bennett WD, Wu J, Fuller F, Balcazaret JR, Zeman KL, Duckworth H, et al. Duration of action of hypertonic saline on mucociliary clearance in the normal lung. J Appl Physiol. 2015;118:1483-90.
14. Wang YH, Yang CP, Ku MS, Sun HL, Lue KH. Efficacy of nasal irrigation in the treatment of acute sinusitis in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009;73(12):1696-701.
15. Bergmann C, Müller K, Thieme U, Zeman F, Hupertz G, Koller M, et al. Real-world data on the use of hypertonic saline nasal spray in ENT practice. SN Compr Clin Med. 2019;1(5):354-61.
16. Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. Laryngoscope. 1997;107(4):500-3.
17. Keojampa BK, Nguyen MH, Ryan MW. Effects of buffered saline solution on nasal mucociliary clearance and nasal airway patency. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;131(5):679-82.
18. Wang Y, Jin L, Liu S, Fan K, Qin M-L, Yu S-Q. Role of nasal saline irrigation in the treatment of allergic rhinitis in children and adults: A systematic analysis. Allergol Immunopathol. 2020;48(4):360-67.

19. Marchisio P, Varricchio A, Baggi E, Bianchini S, Capasso ME, Torretta S, et al. Hypertonic saline is more effective than normal saline in seasonal allergic rhinitis in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(3):721-30.
20. Sansila K, Eiamprapai P, Sawangjit R. Effects of self-prepared hypertonic nasal saline irrigation in allergic rhinitis: A randomized controlled trial. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(3):200-7.
21. Li CL, Lin HC, Lin CY, Hsu TF. Effectiveness of hypertonic saline nasal irrigation for alleviating allergic rhinitis in children: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2019;8(1):1-10.
22. Liu L, Pan M, Li Y, Tan G, Yang Y. Efficacy of nasal irrigation with hypertonic saline on chronic rhinosinusitis: Systematic review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86(5):639-46.
23. Berjis N, Sonbolastan SM, Okhovat SH, Narimani AA, Razmjui J. Normal saline versus hypertonic 3% saline: It's efficacy in non-acute rhinosinusitis. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2011;23(1):23-8.
24. กิตติยาพร แสนศิลา, ภิรมย์ เอี่ยมประไพ, ราตรี สว่างจิตร์. คุณสมบัติของน้ำเกลือสวนล้างจมูกแบบเตรียมเอง. *วารสารเภสัชกรรมไทย*. 2561;10(1):69-81.

การปรับขนาดยารักษาโรคติดเชื้อ coronavirus disease 2019 (COVID-19) ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและได้รับการบำบัดทดแทนไต

Drug Dosing Adjustment for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Patients with Kidney Impairment and Receiving Renal Replacement Therapy



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-008-12-2564

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 ธันวาคม 2564

วันที่หมดอายุ : 30 พฤศจิกายน 2565

ชนิยา เจริญเสรีรัตน์ ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด)
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม
e-mail: taniya.cha@siam.edu

Taniya Charoensareerat, B.Sc. (Pharm), BCP
Faculty of Pharmacy, Siam University
e-mail: taniya.cha@siam.edu

วีรชัย ไชยจามร ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด), FACP
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม
กลุ่มเภสัชกรผู้ดูแลผู้ป่วยโรคไต
สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: weerachai.cha@siam.edu

Weerachai Chaijamorn, B.Sc. (Pharm), BCP, FACP
Faculty of Pharmacy, Siam University
Thai Renal Pharmacist Group,
The Association of Hospital Pharmacy (Thailand)
Corresponding author e-mail: weerachai.cha@siam.edu

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยโรคติดเชื้อ COVID-19 มีโอกาสเกิดภาวะ
ผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย รวมถึงมีภาวะการ
ทำงานของไตที่ลดลง ดังนั้น การใช้ยาที่ใช้รักษาการติด
เชื้อ COVID-19 อาจจำเป็นต้องพิจารณาการทำงานของ
ไตร่วมด้วย วัตถุประสงค์ของบทความนี้เพื่อรวบรวม
ข้อมูลทั้งการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ รายงานกรณี
ศึกษา การศึกษาทางคลินิก รวมถึงข้อมูลทางคุณสมบัติ
ทางเคมีฟิสิกส์ และพิจารณากำหนดขนาดยาในกลุ่มนี้ใน
ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ผู้ป่วยที่ได้รับการ
บำบัดทดแทนไต และการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง
จากการสืบค้นจากฐานข้อมูล PubMed ของยาที่ใช้ใน
การรักษาการติดเชื้อ COVID-19 พบว่า ยังไม่มีคำแนะนำ
มาตรฐานในเรื่องการปรับขนาดยาในกลุ่มนี้ให้เหมาะสมกับ
การทำงานของไตในผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากข้อจำกัด

Abstract

COVID-19 infected patients typically
present with vital organ impairments including
kidney impairment. Therefore, renal function
assessment should be concerned when anti-
COVID-19 drugs are prescribed. This review was
aimed to gather the pharmacokinetic studies,
case reports, clinical studies and physicoche-
mical properties of drug used in the COVID-19
infection and recommend drug dosing regimens
in patients with renal impairment and recei-
ving intermittent and continuous renal replace-
ment therapy. A literature search was per-
formed using PubMed. All selected publications
focused on anti-COVID-19 drugs were gathered

รับบทความ: 4 มิถุนายน 2564

แก้ไข: 8 กันยายน 2564

ตอบรับ: 27 กันยายน 2564

ในเรื่องจำนวนการศึกษาของยาต้านไวรัสกลุ่มนี้ที่ยังมีไม่มากนัก บทความนี้จึงได้ทำการรวบรวมข้อมูลและการศึกษาต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง และแนะนำการปรับขนาดยาและวิธีการบริหารยา 4 ชนิดให้เหมาะสมในทางคลินิก ได้แก่ favipiravir, remdesivir, lopinavir/ritonavir และ dexamethasone โดยมุ่งหวังให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาและลดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาการติดเชื้อ COVID-19

and reviewed, but no standard dosing recommendations for these vulnerable patients exist. As there are very few studies of these drugs, all previously published relevant articles were gathered. Dosing recommendations of 4 anti-COVID-19 drug, favipiravir, remdesivir, lopinavir/ritonavir and dexamethasone were then proposed with the objectives that the appropriate drug dosing and administration would enhance the efficacy and reduce a chance of occurring adverse events of anti-COVID-19 drugs.

คำสำคัญ: COVID-19; ผู้ป่วยโรคไต; การปรับขนาดยา; การบำบัดทดแทนไต

Keyword: COVID-19; patients with renal diseases; drug dosing; renal replacement therapy

การอ้างอิงบทความ:

ชนิยา เจริญเสรีรัตน์, วีรชัย ไชยจามร. การปรับขนาดยารักษาโรคติดเชื้อ coronavirus disease 2019 (COVID-19) ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและได้รับการบำบัดทดแทนไต. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(3):278-291.

Citation:

Charoensareerat T, Chaijamorn W. Drug dosing adjustment for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with kidney impairment and receiving renal replacement therapy. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(3):278-291.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายการเปลี่ยนแปลงของเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง
2. อธิบายหลักการการทำงานของกระบวนการบำบัดทดแทนไตรูปแบบต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยารักษาโรคติดเชื้อ COVID-19
3. ประยุกต์ข้อมูลคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ และการศึกษาทางคลินิก ในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต
4. การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและได้รับการบำบัดทดแทนไต

บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย ปัจจุบัน มีการศึกษาเรื่องยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อ COVID-19 หลากหลายชนิด เช่น chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin, dexamethasone, darunavir/ritonavir, favipiravir, remde-

sivir และยังมีพัฒนาการรักษารักษาการติดเชื้อ COVID-19 ชนิดใหม่อย่างต่อเนื่อง¹ สำหรับประเทศไทย กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ได้ออกแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีติดเชื้อ COVID-19 สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข² ซึ่งในแนวทางฉบับนี้ได้แนะนำการใช้ยารักษาการติดเชื้อ COVID-19 ในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ

อันประกอบด้วยยาต้านไวรัส ได้แก่ favipiravir, lopinavir/ritonavir, remdesivir และยาในกลุ่ม corticosteroid คือ dexamethasone ในด้านขนาดยาทั้งในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็ก ข้อควรระวังและผลข้างเคียงที่พบบ่อย²

จากการศึกษาในมณฑล Wuhan สาธารณรัฐประชาชนจีน ได้มีการรายงานผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ COVID-19 ในระบบทางเดินหายใจ และการเกิดภาวะปอดอักเสบ วินิจฉัยจากภาพถ่ายเอกซเรย์ ที่เข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลประมาณร้อยละ 3-60 เกิดภาวะทางเดินหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome, ARDS)³⁻⁵ มีรายงานจากการศึกษาแบบ meta-analysis ถึงอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ COVID-19 ได้ตั้งแต่อายุ 28 และเพิ่มขึ้นได้ถึงร้อยละ 46 ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด่วนในหอผู้ป่วยวิกฤต ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวนร้อยละ 20 มีความจำเป็นต้องใช้การบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy, RRT)⁶ และมีผู้ป่วยวิกฤตร้อยละ 5 ที่ต้องเริ่มการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy, CRRT)⁷ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อแนะนำที่เป็นแนวทางการรักษามาตรฐานที่ชัดเจนในการกำหนดขนาดยารักษาการติดเชื้อ COVID-19 ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และได้รับการบำบัดทดแทนไตทั้งแบบไม่ต่อเนื่อง (intermittent) และต่อเนื่อง (continuous)

เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องจะพบการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้

การดูดซึม (absorption)

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีปัญหาการดูดซึมยาจากทางเดินอาหาร ส่งผลให้ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ลดลง อาจเกิดได้จากอาการคลื่นไส้ อาเจียน ภาวะกระเพาะอัมพาตจากโรคเบาหวาน (diabetic gastroparesis) และภาวะลำไส้บวม นอกจากนี้ การใช้ยาเพื่อรักษาภาวะแทรกซ้อนในโรคไตวายเรื้อรัง เช่น sodium

bicarbonate จะทำให้ความเป็นด่างในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น ส่งผลให้การดูดซึมของยาที่อาศัยสภาวะความเป็นกรดลดลง รวมทั้งยาจับฟอสเฟตที่อาจไปจับกับยาชนิดต่าง ๆ และรบกวนการดูดซึมของยาได้⁸

ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution, Vd)

ยาส่วนใหญ่มีค่าปริมาตรการกระจายยาเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะปานกลางถึงรุนแรง รวมถึงผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน⁹ จากการที่ร่างกายมีปริมาตรสารน้ำที่เพิ่มมากขึ้นจากการทำงานของไตที่ลดลง โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากการติดเชื้อ เช่น ภาวะ sepsis ที่พบปริมาตรการกระจายของยาที่ละลายน้ำได้ดีเพิ่มขึ้นจากการรั่วของสารน้ำในหลอดเลือดไปยังภายนอกเซลล์มากขึ้น รวมถึงระดับแอลบูมินในเลือดของผู้ป่วยทั้งชนิดไตวายเฉียบพลันและโรคไตเรื้อรังมีปริมาณลดลง ทำให้การจับกันระหว่างยาและแอลบูมินลดลง จึงเป็นเหตุให้ระดับยาในรูปัสระยะเพิ่มสูงขึ้น ทำให้ภาพรวมของการกระจายยาในร่างกายของผู้ป่วยโรคไตมีค่าเพิ่มขึ้น^{9,10}

การเมแทบอลิซึมและการกำจัดยา (metabolism and elimination)

กระบวนการเมแทบอลิซึมทั้งแบบ intrarenal และ hepatic ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก และส่งผลต่อการกำจัดยารวมในร่างกายของยาบางชนิดลดลง เช่น การทำงานของระบบเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ได้แก่ 2C6, 2C11, 3C11, 3A1 และ 3A2 ลดลง^{10,11,12} และพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการเมแทบอลิซึมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีการเปลี่ยนแปลงมากกว่าผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก^{9,10} ขณะที่กระบวนการเมแทบอลิซึมอื่น ๆ ที่เกิดขึ้นที่ตับ ได้แก่ glucuronidation, sulfated conjugation ไม่พบการเปลี่ยนแปลงหรือเปลี่ยนแปลงน้อยมากจากภาวะ uremia⁸ สำหรับการกรองของไตในผู้ป่วยโรคไตมีผลโดยตรงต่อกระบวนการกำจัดยาในร่างกาย ในกรณีที่ยากำจัดยาผ่านไตเป็นหลัก ค่าการกำจัดยารวมในร่างกายของยาจะลดลงสัมพันธ์กับอัตราการกรองที่ลดลง¹⁰

การปรับขนาดยาการรักษาโรคติดเชื้อ COVID-19 ตาม การทำงานของไตและการบำบัดทดแทนไต

จากการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคไตที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยโรคไตมีการกำจัดยาผ่านทางไตลดลงและมีค่าปริมาตรการกระจายยาที่เพิ่มสูงขึ้น ทำให้ต้องพิจารณาการทำงานของไตก่อนกำหนดขนาดยาการรักษาโรคติดเชื้อเสมอ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีความจำเป็นที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตทั้งในกรณีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และผู้ป่วยภาวะไตเฉียบพลันที่ได้รับการรักษามาตรฐานแล้วยังไม่สามารถควบคุมภาวะแทรกซ้อนของภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดขึ้นได้⁸⁻¹⁰

การบำบัดทดแทนไตทั้งในรูปแบบต่อเนื่องและไม่ต่อเนื่อง (continuous and intermittent renal replacement therapy) โดยที่การบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องจะทำการกำจัดของเสียและน้ำส่วนเกินตลอด 24 ชั่วโมง ขณะที่การบำบัดทดแทนไตแบบไม่ต่อเนื่องหรือการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) จะใช้เวลาประมาณ 4 ชั่วโมงต่อครั้ง สัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง โดยแต่ละเทคนิคจะมีหลักการทำงานที่ต่างกัน ส่งผลให้การกำจัดยาออกจากร่างกายมีความแตกต่างกัน¹³

นอกเหนือจากเทคนิคของการบำบัดทดแทนไตในรูปแบบต่าง ๆ นั้น ยังมีปัจจัยสำคัญที่ต้องคำนึงถึงในการกำจัดยาผ่านกระบวนการบำบัดทดแทนไตไม่ว่าจะใช้เทคนิคใดในการบำบัดทดแทนไต คือ น้ำหนักโมเลกุลความสามารถในการจับกับโปรตีน และปริมาตรการกระจายยา โดยยาที่มีน้ำหนักโมเลกุลเล็กกว่าขนาดรูตัวกรองจะถูกกำจัดออกจากกระบวนการบำบัดทดแทนไตได้ดีกว่ายาที่มีน้ำหนักโมเลกุลใหญ่กว่า ยาที่จับกับโปรตีนในเลือดได้ดีจะถูกกำจัดออกจากร่างกายทางกระบวนการบำบัดทดแทนไตได้น้อยกว่ายาที่จับกับโปรตีนในเลือดได้น้อย และยาที่มีปริมาตรการกระจายตัวสูงจะถูกกำจัดออกจากการบำบัดทดแทนไตได้น้อยเมื่อเทียบกับยาที่มีปริมาตรการกระจายตัวต่ำ¹³

นอกจากนั้น ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการ

บำบัดทดแทนไตที่อาจส่งผลกระทบต่อการกำหนดขนาดยาอีก อาทิเช่น อัตราการไหลของสารน้ำ (effluent rate) ในระบบการบำบัดทดแทนไต หากใช้อัตราการไหลของสารน้ำสูงจะส่งผลเพิ่มค่าการชำระยาจากกระบวนการบำบัดทดแทนไต¹³ ดังนั้น จึงต้องเพิ่มขนาดยาให้เหมาะสมกับอัตราการไหลของสารน้ำที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยแต่ละราย โดยทั่วไปอัตราการไหลของสารน้ำตามแนวทางการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันด้วยการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง แนะนำให้ใช้อัตราการไหลของสารน้ำเท่ากับ 20-25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง สำหรับการทำการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง¹⁴ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ Legrand และคณะ ที่ได้ทำการสำรวจแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยวิกฤตเกี่ยวกับการเลือกใช้อัตราการไหลของสารน้ำในการทำการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง พบว่า ค่าเฉลี่ยอัตราการไหลของสารน้ำเท่ากับ 35 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง¹⁵ ดังนั้น จึงจำเป็นต้องทราบอัตราการไหลของสารน้ำในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องก่อนที่จะกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้เสมอ

ในบทความนี้ได้ทำการทบทวนการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ ทางคลินิก และข้อมูลทางคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ที่เกี่ยวข้องเพื่อประกอบคำแนะนำการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทั้งแบบต่อเนื่องและไม่ต่อเนื่องของยาการรักษาโรคติดเชื้อ COVID-19 ตามแนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข²

ข้อมูลพื้นฐานด้านคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ และค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาการรักษาโรคติดเชื้อ COVID-19¹⁶ ที่ใช้พิจารณาประกอบการกำหนดขนาดยาแต่ละชนิดสามารถสรุปและแสดงในตารางที่ 1 และสำหรับปัจจัยอื่น ๆ ในการพิจารณาขนาดยาการรักษาโรคติดเชื้อ COVID-19 ได้ระบุไว้ในแต่ละหัวข้อของยาแต่ละชนิด

ตารางที่ 1 คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์และค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยารักษาการติดเชื้อ COVID-19
(ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 16)

ยา	น้ำหนักโมเลกุล (กรัมต่อโมล)	การจับโปรตีนในเลือด (ร้อยละ)	ค่าการกระจายยา
Dexamethasone	390.00	65	0.9 ล./กก.
Favipiravir	157.10	54	15-20 ล.
Lopinavir	628.80	98-99	0.88 ล./กก.
Remdesivir	602.58	88-93.6	ไม่มีข้อมูล
Ritonavir	720.95	98-99	0.4-0.6 ล./กก.

ล. = ลิตร, กก. = กิโลกรัม

Favipiravir

ยา favipiravir เป็นยารับประทานที่มีมวลโมเลกุลเล็ก ค่าการกระจายยาในร่างกายต่ำ และจับกับโปรตีนในเลือดได้น้อย (ตารางที่ 1) เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนสภาพกลายเป็นสาร 2 ชนิด ตัวแรก คือ M1 โดยเอนไซม์ 2 ชนิด คือ aldehyde oxidase และ xanthine oxidase และตัวที่สอง คือ M2 โดยกระบวนการ glucuronidation ทั้งยา favipiravir, M1 และ M2 จะถูกกำจัดออกทางไตได้ร้อยละ 90.5, 82.0-92.4 และ 22.76 ตามลำดับ^{17,18} ยาจึงมีโอกาสสะสมในร่างกายได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง นอกจากนั้น ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา favipiravir และเมแทบอลิต์ของยา favipiravir แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงในระดับเล็กน้อยถึงปานกลางหรือมีอัตราการกรองผ่านกลอเมอรูลัส (glomerular filtration rate, GFR) 30-50 มิลลิลิตรต่อนาที และการทำงานของไตลดลงอย่างมากหรือมีอัตราการกรองผ่านกลอเมอรูลัสน้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที จะมีปริมาณ M1 ในร่างกายเพิ่มขึ้นประมาณ 2 และ 3 เท่า ตามลำดับ¹⁸ รวมทั้งข้อมูล non-clinical toxicity data ของยา favipiravir ที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงระบุว่า โอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยา favipiravir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงในระดับ

เล็กน้อยถึงปานกลางมีไม่มากนัก จึงอาจใช้ยานี้ในขนาดเดียวกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของยาตัวนี้ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของกรดยูริก อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงอย่างมาก¹⁸

มีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา favipiravir ในการรักษาโรคติดเชื้ออีโบล่า (Ebola infection) ด้วยขนาดยา 6,000 มิลลิกรัมในวันแรก ตามด้วยขนาด 2,400 มิลลิกรัมจนครบ 10 วัน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า serum creatinine มากกว่า 3.39 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จำนวน 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.3 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ได้รับยา favipiravir โดยไม่มีการปรับขนาดยา ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาต่ำสุดกับค่า creatinine ของผู้ป่วย ระดับยาต่ำสุดมีแนวโน้มลดลงเมื่อทำการรักษาต่อเนื่องด้วยยา favipiravir เมื่อเปรียบเทียบกับระดับยาในวันที่ 2 และ 4 ของการรักษา ซึ่งในการศึกษานี้ไม่มีการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยา¹⁹

สำหรับขนาดยา favipiravir ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต พบรายงานกรณีศึกษาถึงประสิทธิภาพยา favipiravir ในผู้ป่วยจำนวน 1 ราย ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเป็นเวลา 4 ชั่วโมง ด้วยเครื่องที่ใช้ตัวกรอง (dialyzer) พื้นที่ขนาด 1.5 ตารางเมตร อัตราการไหลของน้ำยาฟอกเลือด (dialysate flow

rate) และเลือด (blood flow rate) เท่ากับ 500 และ 150 มิลลิลิตรต่อนาที ตามลำดับ ผู้ป่วยได้รับยา favipiravir ในขนาด 3,600 มิลลิกรัมในวันที่ 1 ตามด้วย 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ได้แก่ teicoplanin และ piperacillin/tazobactam พบว่า ผู้ป่วยมีผลการรักษาที่ดี และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยา favipiravir²⁰ นอกจากนั้น ยังมีรายงานกรณีศึกษาการใช้ยา favipiravir ในขนาดยาปกติในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (ไม่ได้ระบุลักษณะของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เช่น อัตราการไหลของน้ำยาฟอกเลือด) และทำการวัดระดับยา favipiravir ในเลือดตลอดช่วงการรักษาด้วยยานี้ในช่วงเวลาต่าง ๆ จนถึงวันที่ 17 ของการรักษา พบว่า ระดับยาในผู้ป่วยรายนี้มีการลดลงเทียบเท่ากับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งมีสาเหตุมาจากยาถูกกำจัดออกทางเครื่องไตเทียม และระดับยาในเลือดมีช่วงที่ต่ำกว่าค่า half-maximal effective concentration (EC_{50}) ซึ่งเท่ากับ 9.7 มิลลิกรัมต่อลิตร หลังจากวันที่ 9 ของการรักษาด้วยยานี้ และอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการรักษาได้หากมีระดับยาในเลือดต่ำกว่าค่า EC_{50} เป้าหมาย²¹ กรณีศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ไม่ควรลดขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและควรติดตามระดับยาในเลือดอย่างใกล้ชิดหากสามารถทำได้ ในกรณีที่การบริหารยาตรงกับเวลาฟอกเลือดแบบไม่ต่อเนื่อง แนะนำให้บริหารยาภายหลังจากการฟอกเลือดเสร็จสิ้นเพื่อลดการสูญเสียยาจากกระบวนการฟอกเลือด และไม่มี ความจำเป็นต้องให้ขนาดยาเสริม (supplemental dose) ภายหลังจากการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา favipiravir ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องชนิด continuous venovenous hemofiltration มีเพียง 1 รายงานกรณีศึกษา โดยมีอัตราการไหลของสารน้ำเท่ากับ 2 ลิตรต่อชั่วโมง และอัตราการไหลของเลือดเท่ากับ 200 มิลลิลิตรต่อนาที ผู้ป่วยได้รับยา favipiravir ในขนาดเริ่มต้น 1,800 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ตามด้วย 400

มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 วัน พบว่า ผู้ป่วยมีค่าการกำจัดยาและค่าการกระจายตัวของยาสูงกว่าค่าเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดี เป็นผลให้ผู้ป่วยมีระดับยาในเลือดต่ำ²²

จากข้อมูลทั้งทางเภสัชจลนศาสตร์และการศึกษาทางคลินิกข้างต้น สรุปได้ว่า ข้อมูลขนาดยา favipiravir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องมีจำกัดและมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาความเสี่ยงระหว่างการติดเชื้อ COVID-19 และโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา favipiravir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงในทุกระดับ ควรให้ยา favipiravir ในขนาดปกติตามคำแนะนำตามแนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข² (วันที่ 1 ของการรักษาในขนาด 1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และวันต่อมาให้ยาในขนาด 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และเมื่อพิจารณาการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตร่วมกับคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ในตารางที่ 1 ของยา favipiravir ที่สามารถขับออกจากการบำบัดทดแทนไตได้ ดังนั้น หากมีการเพิ่มอัตราการไหลของสารน้ำในการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง อาจมีความจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาตามอัตราการไหลของสารน้ำ และสามารถสรุปข้อแนะนำการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและได้รับการบำบัดทดแทนไตในรูปแบบต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 2

Remdesivir

ยา remdesivir เป็นยาที่มีมวลโมเลกุลเล็ก มีค่าการจับกับโปรตีนในเลือดสูง แต่ในขณะนี้อยู่ไม่พบรายงานที่ชัดเจนของค่าการกระจายตัวของยา (ตารางที่ 1) ยาอยู่ในรูป prodrug เมื่อเข้าสู่ร่างกายส่วนหนึ่งจะถูกเปลี่ยนสภาพอย่างรวดเร็ว (ค่าครึ่งชีวิตในเลือด 1 ชั่วโมง) เป็น GS-441524 และ GS-704277 โดย GS-441524

ตารางที่ 2 การปรับขนาดยา favipiravir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต
(ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 17-23)

อัตราการกรองผ่านกลomerulus	ขนาดยาที่แนะนำ	หมายเหตุ
• มากกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาที • 30-50 มิลลิลิตรต่อนาที • น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที	วันที่ 1: 1,800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง วันต่อมา: 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	■ ควรติดตามระดับกรดยูริกในเลือดระหว่างใช้ยานี้ ■ หากการบริหารยาตรงกับเวลาฟอกเลือด (IHD) แนะนำให้บริหารยาหลังฟอกเลือดเสร็จ ■ ไม่จำเป็นต้องให้ขนาดยาเสริมหลังฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (IHD) ■ หากใช้ effluent flow rate ในการทำ CRRT ที่สูงขึ้น อาจมีความจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาตาม effluent flow rate
• ผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (intermittent hemodialysis, IHD) • ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy, CRRT)	ให้ขนาดยาปกติ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ให้ขนาดยาปกติ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา	

จะถูกกำจัดออกทางไตร้อยละ 49 ดังนั้น ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง อาจมีการสะสมของ GS-441524 ได้^{24,25} ยา remdesivir อยู่ในรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำในแบบผงแห้ง (lyophilized powder) และสารละลาย โดยทั่วไปรูปแบบผงแห้งและสารละลายจะมีตัวช่วยละลายชื่อ sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD) ปริมาณ 3 และ 6 กรัมต่อ 100 มิลลิกรัมของยา remdesivir ตามลำดับ สารช่วยละลาย SBECD ถูกกำจัดออกทางไต ดังนั้น จึงเพิ่มความเสี่ยงในการสะสมของ SBECD ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและอาจเกิดพิษจาก SBECD ได้^{24,26} อย่างไรก็ตาม การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในมนุษย์ เช่น การเกิด tubular vacuolation บริเวณ proximal tubule ที่ไตจาก SBECD พบได้เมื่อมีการใช้ในขนาดมากกว่า 250 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลาติดต่อกันเกิน 6 เดือน ขณะที่ปริมาณ SBECD ที่ใส่ในสูตรตำรับมีปริมาณที่น้อยกว่าค่าที่กล่าวไว้ข้างต้นมาก ร่วมกับระยะเวลาการใช้ยา remdesivir อยู่ในช่วง 5-10 วัน ดังนั้น ความเสี่ยงของการเกิดพิษจากการสะสมของ SBECD จึงมีไม่มากนัก^{27,28} นอกจากนี้ พบว่า SBECD ถูกกำจัดออกด้วยการบำบัด

ทดแทนไตได้ ทำให้ความเสี่ยงในการสะสม SBECD ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตลดลง²⁷

อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยา remdesivir คือ การเกิดภาวะตับอักเสบ ทั้งในอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วย COVID-19 จึงมีคำแนะนำให้ทำการตรวจติดตามการทำงานของตับอย่างใกล้ชิด โดยควรติดตามระดับ alanine aminotransferase (ALT) ในเลือดทุกวันระหว่างใช้ยา หากพบระดับ ALT สูงกว่า 5 เท่าของค่าปกติ ควรพิจารณาสาเหตุของการเกิดตับอักเสบ และประเมินประโยชน์และความเสี่ยงประกอบการตัดสินใจว่าจะใช้ยาต่อเนื่องหรือหยุดยา remdesivir^{27,29}

การศึกษาทางคลินิกของยา remdesivir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง รวมถึงการได้รับการบำบัดทดแทนไตมีจำกัด อย่างไรก็ตาม รายงานการใช้ยา remdesivir ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและไตวายเฉียบพลัน รวมถึงผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ได้รับขนาดยาปกติ ไม่พบการเพิ่มขึ้นของระดับ creatinine ในเลือดหรือการเกิดพิษต่อดังอย่างรุนแรง (ค่า ALT เพิ่มขึ้นมากกว่า 5 เท่า)³⁰⁻³³ นอกจากนั้น ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของการใช้ยา remdesivir ในผู้ป่วยที่ได้รับการ

พอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ได้ติดตามวัดระดับยาในเลือดของยา remdesivir และเมแทบอลิต์ พบว่า การพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสามารถกำจัด GS-441524 ได้ประมาณร้อยละ 50 ขณะที่ยา remdesivir ถูกเปลี่ยนสภาพไปเป็นเมแทบอลิต์อย่างรวดเร็วก่อนทำการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จนมีระดับยาในเลือดต่ำกว่า 1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ดังนั้น จึงสามารถลดโอกาสการสะสมของ GS-441524 ในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้^{25,34,35}

ถึงแม้ว่ายังไม่มีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา remdesivir ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง แต่จากคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของยานี้ในตารางที่ 1 พบว่า มีโอกาสถูกกำจัดออกจากการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องได้ ดังนั้น หากมีการเพิ่มอัตราการไหลของสารน้ำในการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง อาจมีความจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาตามอัตราการไหลของสารน้ำ¹⁶

อย่างไรก็ตาม เอกสารกำกับยาและผู้เชี่ยวชาญบางส่วนยังคงไม่แนะนำการใช้ remdesivir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตน้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร เนื่องจากมีความกังวลเรื่องความปลอดภัยจากการสะสมของเมแทบอลิต์ของยา remdesivir ซึ่งยังมีข้อมูลไม่ชัดเจนในปัจจุบัน^{24,36} แต่จากข้อมูลการใช้ยานี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องร่วมกับพิจารณาความเสี่ยงจากการติดเชื้อ COVID-19 กับโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา remdesivir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงในทุกระดับและผู้ป่วยที่ได้รับการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จึงแนะนำการใช้ยา remdesivir ในกรณีที่มีข้อห้ามใช้ยาอื่นหรือไม่สามารถหายาอื่นมาทดแทนในการรักษา COVID-19 สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยแนะนำให้ใช้ยาในขนาดปกติ (วันที่ 1 ของการรักษาในขนาด 200 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ และวันต่อมาให้ยาในขนาด 100 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง²) และไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ในกรณีที่มีการ

บริหารยาตรงกับเวลาพอกเลือดแบบไม่ต่อเนื่อง แนะนำให้บริหารยาภายหลังจากการพอกเลือดเสร็จเพื่อลดการสูญเสียยาจากกระบวนการพอกเลือด และไม่มีผลจำเป็นต้องให้ขนาดยาเสริมภายหลังจากการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม รวมถึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง ยกเว้นหากมีการเพิ่มอัตราการไหลของสารน้ำในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง อาจมีความจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาตามอัตราการไหลของสารน้ำ สามารถสรุปคำแนะนำในการปรับขนาดยา remdesivir ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ตามตารางที่ 3

Lopinavir/ritonavir

ยา lopinavir/ritonavir มีมวลโมเลกุลเท่ากับ 628.80 และ 720.95 กรัมต่อโมล ตามลำดับ มีความสามารถในการจับโปรตีนสูงมากและกระจายตัวในร่างกายได้ดี (ตารางที่ 1) การเมแทบอลิซึมของยา lopinavir/ritonavir เกิดขึ้นที่ตับเป็นส่วนใหญ่ พบว่าในการกำจัดยา lopinavir นั้น ร้อยละ 83 ถูกขับออกทางอุจจาระ และมีเพียงร้อยละ 10 ออกทางปัสสาวะ ในจำนวนนี้ร้อยละ 3 ถูกกำจัดออกในรูปแบบทางปัสสาวะ ขณะที่ยา ritonavir ถูกกำจัดออกทางอุจจาระร้อยละ 86 และทางปัสสาวะร้อยละ 11 และออกในรูปแบบในปัสสาวะเพียงร้อยละ 4³⁸ จากค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา lopinavir และ ritonavir จะเห็นได้ว่า ยาถูกกำจัดออกผ่านไตน้อยมาก ทำให้การใช้ยา lopinavir/ritonavir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในทุกระยะของโรคไต³⁸

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา lopinavir/ritonavir ในการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อ HIV ขนาด 400/100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง จำนวน 13 ราย ที่ได้รับการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม³⁹ พบว่า กระบวนการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมส่งผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา lopinavir/ritonavir และการขับออกของยาเล็กน้อย และจากการศึกษานี้ได้แนะนำว่า ไม่

ตารางที่ 3 การปรับขนาดยา remdesivir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต
(ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 24-37)

อัตราการรักษา ผ่านกลอเมอรูลัส	ขนาดยาที่แนะนำ	หมายเหตุ
• มากกว่า 30 มิลลิลิตร ต่อนาที	วันที่ 1: 200 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ วันต่อมา: 100 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ วันละครั้ง	■ ควรติดตามระดับ alanine amino-transferase (ALT) ในเลือดทุกวัน ระหว่างใช้ยา หากพบระดับ ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติ ควรพิจารณาสาเหตุของการเกิดตับอักเสบ และประเมินประโยชน์และความเสี่ยง ประอบการตัดสินใจว่าจะใช้ยาต่อ หรือไม่หยุดยา remdesivir ■ หากการบริหารยาตรงกับเวลาฟอกเลือด (IHD) แนะนำให้บริหารยาหลังฟอกเลือดเสร็จ ■ ไม่จำเป็นต้องให้ขนาดยาเสริม หลังฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (IHD) ■ หากใช้ effluent flow rate ในการทำ CRRT ที่สูงขึ้น อาจมีความจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาตาม effluent flow rate
• น้อยกว่า 30 มิลลิลิตร ต่อนาที	ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง แต่หากมีข้อห้ามในการใช้ยาอื่นหรือไม่สามารถหายาอื่นมาทดแทนได้ สามารถให้ในขนาดปกติ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา*	
• ผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (intermittent hemodialysis, IHD)	ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง แต่หากมีข้อห้ามในการใช้ยาอื่นหรือไม่สามารถหายาอื่นมาทดแทนได้ สามารถให้ในขนาดปกติ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา*	
• ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy, CRRT)	ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง แต่หากมีข้อห้ามในการใช้ยาอื่นหรือไม่สามารถหายาอื่นมาทดแทนได้ สามารถให้ในขนาดปกติ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา*	

* รายละเอียดเพิ่มเติมในบทความ

จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ได้รับยา lopinavir/ritonavir และหลีกเลี่ยงการให้ยานี้วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับไม่มีความจำเป็นต้องให้ขนาดยาเสริมหลังจากการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา lopinavir/ritonavir ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง

สำหรับความปลอดภัยในการใช้ยา lopinavir/ritonavir ในการรักษาการติดเชื้อ COVID-19 มีการศึกษาของ Binois และคณะที่ได้รวบรวมกรณีศึกษาที่มี

การใช้ยานี้ในการรักษาการติดเชื้อ COVID-19 จำนวน 8 ราย และเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระยะ 2-3 ภายหลังการรักษาการติดเชื้อ COVID-19 ด้วยยา lopinavir/ritonavir และมีผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตจากการได้รับการรักษาด้วย lopinavir/ritonavir พบว่า การใช้ยา lopinavir/ritonavir มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งสาเหตุการเกิดอาจมาจากทั้งการติดเชื้อ COVID-19 และการใช้ยา lopinavir/ritonavir ร่วมกันในการรักษา⁴⁰ ดังนั้น ควรมีการติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิดหากมีความ

จำเป็นต้องใช้ยานี้ในการรักษาการติดเชื้อ COVID-19

เมื่อพิจารณาจากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น และคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์และค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาสองชนิดนี้ร่วมกับพิจารณาความเสี่ยงจากการติดเชื้อ COVID-19 และโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา lopinavir/ritonavir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงในทุกกระดับและผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม หากพิจารณาความเสี่ยงจากการติดเชื้อ COVID-19 และประโยชน์จากการรักษาด้วยยานี้แล้วเห็นว่ามีความจำเป็นต้องใช้ยานี้ในการรักษา COVID-19 สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ควรพิจารณาความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันของผู้ป่วยก่อนเริ่มยา โดยให้ยา lopinavir/ritonavir ในขนาดปกติ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง ร่วมกับติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด จากข้อมูลดังกล่าวมาแล้วสามารถสรุปการปรับขนาดยา lopinavir/ritonavir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและได้รับการบำบัดทดแทนไตในรูปแบบต่าง ๆ ได้ดังตารางที่ 4

Dexamethasone

ยา dexamethasone มีมวลโมเลกุล 390 กรัมต่อโมล มีค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาเท่ากับ 0.9 ลิตรต่อกิโลกรัม และจับกับโปรตีนในเลือดปานกลาง (ตารางที่ 1) การเมแทบอลิซึมของยา dexamethasone ส่วนใหญ่เกิดที่ตับ และยาถูกกำจัดออกทางไตเพียงร้อยละ 10 ดังนั้น คำแนะนำมาตรฐานในการกำหนดขนาดยา dexamethasone ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จึงไม่ได้แนะนำให้ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในทุกระยะของโรคไต⁴¹

ข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ *in vitro* ของยา dexamethasone ในการฟอกเลือดที่ใช้ตัวกรองชนิด high-cutoff (high-cutoff hemodialysis) และตัวกรองชนิด high-flux (high-flux dialyzer) ด้วยอัตราการไหลของเลือด น้ำยาฟอกเลือด และสารน้ำ เท่ากับ 250, 500 และ 5 มิลลิลิตรต่อนาที ตามลำดับ พบว่า ยา dexamethasone มีค่า plasma clearance จากตัวกรองชนิด high-cutoff และ high-flux เท่ากับ 47 ± 11 และ 38 ± 7 มิลลิลิตรต่อนาที คิดเป็นร้อยละ 65 เมื่อเทียบกับค่า plasma clearance ในการกำจัดยูเรีย (125 ± 7

ตารางที่ 4 การปรับขนาดยา lopinavir/ritonavir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2, 16, 38-40)

อัตราการกรองผ่านกลอเมอรูลัส	ขนาดยาที่แนะนำ	หมายเหตุ
ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องในทุกระยะ	ให้ขนาดยาปกติ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (ขนาดยาปกติ คือ 400/100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง)	■ ไม่จำเป็นต้องให้ขนาดยาเสริมหลังฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (IHD) ■ ประเมินและติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด ทั้งก่อนและหลังการใช้ยานี้
ผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (intermittent hemodialysis, IHD)	ให้ขนาดยาปกติ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา	ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy, CRRT)	ให้ขนาดยาปกติ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา	

และ 125 ± 5 มิลลิกรัมต่อนาที่ ตามลำดับ) แสดงให้เห็นว่า ยา dexamethasone ถูกกำจัดออกได้มากจากกระบวนการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจากตัวกรองทั้งสองชนิด⁴² อย่างไรก็ตาม ในคำแนะนำมาตรฐานของยา dexamethasone ยังแนะนำให้ใช้ขนาดยาปกติในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และไม่จำเป็นต้องให้ขนาดยาเสริมภายหลังจากการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม⁴¹

สำหรับข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา dexamethasone ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง มีการทบทวนวรรณกรรมของ Honore และคณะ ได้รายงานค่า sieving coefficient (SC) หรือความสามารถในการถูกกำจัดออกจากตัวกรอง โดยค่านี้เป็นค่าเปรียบเทียบความเข้มข้นของยาในน้ำยาฟอกเลือดเทียบกับเลือดของผู้ป่วย โดยค่า SC ของยา dexamethasone เท่ากับ 0.95 แสดงให้เห็นว่า การบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องสามารถกำจัดยา dexamethasone ออกได้มาก จึงแนะนำให้เพิ่มขนาดยา dexamethasone จากขนาดยาปกติ เป็นร้อยละ 110 ต่อวันในช่วงที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง⁴³ จากข้อมูลข้างต้น สามารถสรุปการปรับขนาดยา dexamethasone ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและได้รับการบำบัดทดแทนไตในรูปแบบต่าง ๆ ได้ดังตารางที่ 5

บทสรุป

การติดเชื้อ COVID-19 ยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก การใช้ยารักษาการติดเชื้อ COVID-19 เป็นวิธีการรักษาที่สำคัญประการหนึ่ง เนื่องจากการติดเชื้อ COVID-19 ที่ควบคุมไม่ได้ส่งผลให้เกิดอาการรุนแรง โดยเฉพาะอาการทางระบบทางเดินหายใจ และยังส่งผลต่อการทำงานของไตและเกิดโรคไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย นอกจากนั้น ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะมีโรคไตเรื้อรังจากสาเหตุต่าง ๆ ก่อนการติดเชื้อ COVID-19 รวมทั้งระหว่างการรักษาผู้ป่วยอาจต้องการการบำบัดทดแทนไตรูปแบบต่าง ๆ เพื่อทดแทนไตที่ทำงานผิดปกติ ดังนั้น ความเข้าใจในคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา และการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจากทั้งโรคไตเรื้อรังและโรคไตวายเฉียบพลัน รวมทั้งหลักการของกระบวนการบำบัดทดแทนไตที่ส่งผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละชนิด จึงเป็นสิ่งสำคัญในการกำหนดหรือปรับขนาดยารักษาการติดเชื้อ COVID-19 เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพสูงสุด และผู้ป่วยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแต่ละชนิด รวมทั้งสามารถกำหนดการติดตามผลการรักษาและอาการข้างเคียงระหว่างการรักษาการติดเชื้อ COVID-19 เพื่อปรับขนาดยาในแต่ละวัน หากผู้ป่วย

ตารางที่ 5 การปรับขนาดยา dexamethasone ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2, 16, 41-43)

อัตราการกรองผ่านกลเมอรูลัส	ขนาดยาที่แนะนำ	หมายเหตุ
• ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องในทุกระยะ	ให้ขนาดยาปกติ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (ขนาดยาปกติ คือ 6 มิลลิกรัมต่อวัน และไม่เกิน 20 มิลลิกรัมต่อวัน)	ไม่จำเป็นต้องให้ขนาดยาเสริมหลังฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (IHD)
• ผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (intermittent hemodialysis, IHD)	ให้ขนาดยาปกติ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา	
• ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy, CRRT)	เพิ่มขนาดยาจากขนาดยาปกติ เป็นร้อยละ 110 ต่อวันในช่วงที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง	

มีการเปลี่ยนแปลงการรักษาที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้

เอกสารอ้างอิง

1. Horie S, McNicholas B, Rezoagli E, Pham T, Curley G, McAuley D, et al. Emerging pharmacological therapies for ARDS: COVID-19 and beyond. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2265-83.
2. กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข (ฉบับปรับปรุง วันที่ 4 สิงหาคม พ.ศ. 2564) [จุลสาร]. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2564.
3. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: Is it “typical” ARDS? *Crit Care.* 2020;24(1):198.
4. Namendys-Silva SA. ECMO for ARDS due to COVID-19. *Heart Lung.* 2020;49(4):348-9.
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.
6. Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, Harel S, Blum D, Kishibe T, et al. The prevalence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Med.* 2021;3(1):83-98.e1. doi: 10.1016/j.xkme.2020.11.008.
7. Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, Sun R, Chen D. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):356.
8. Livornese LL, Slavin D, Gilbert B, Robbins P, Santoro J. Use of antibacterial agents in renal failure. *Infect Dis Clin N Am.* 2004;18:551-79.
9. Matzke GR, Frye RF. Drug therapy individualization for patients with renal insufficiency. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, editors. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 833-44.
10. Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy.* 2009;29:562-77.
11. Matzke GR, Comstock TJ. Influence of renal function and dialysis on drug disposition. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. *Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 187-212.
12. Nolin TD. Altered nonrenal drug clearance in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17:555-9.
13. วีรชัย ไชยจามร. เภสัชบำบัดในภาวะไตผิดปกติ. กรุงเทพฯ: ประชาชน; 2561.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney inter Suppl.* 2012;2:1-138.
15. Legrand M, Darmon M, Joannidis M, Payen D. Management of renal replacement therapy in ICU patients: An international survey. *Intensive Care Med.* 2013;39(1):101-8.
16. Chaijamorn W, Rungkitwattanakul D, Nuchtavorn N, Charoensareerat T, Pattharachayakul S, Sirikun W, et al. Antiviral dosing modification for Coronavirus disease 2019-infected patients receiving extracorporeal therapy. *Crit Care Explor.* 2020;2(10):e0242. doi: 10.1097/CCE.0000000000000242
17. 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.
18. Avigan [internet]. Report on the deliberation results and Review Report. Pharmaceutical and Medical devices agency. 2014 [cited 2021 April 20]. Available from <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>
19. Nguyen TH, Guedj J, Anglaret X, Laouénan C, Madelain V, Taburet AM, et al. Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-infected patients of the JIKI trial reveals

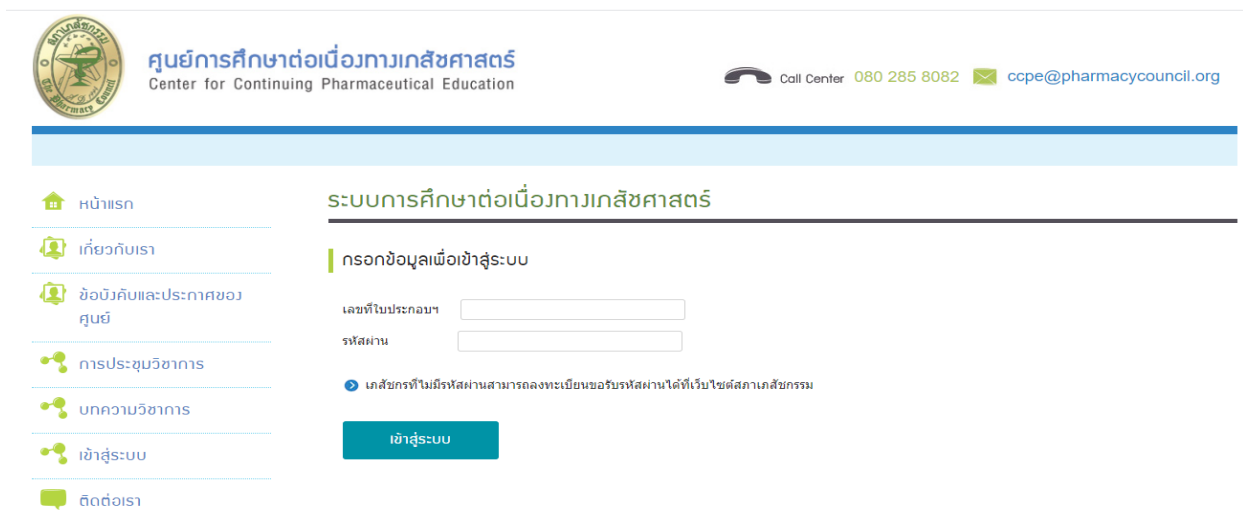
- concentrations lower than targeted. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(2):e0005389. doi: 10.1371/journal.pntd.0005389.
20. Koshi E, Saito S, Okazaki M, Toyama Y, Ishimoto T, Kosugi T, et al. Efficacy of favipiravir for an end stage renal disease patient on maintenance hemodialysis infected with novel coronavirus disease 2019. *CEN Case Rep*. 2021;10(1):126-31.
21. Hirai D, Yamashita D, Seta K. Favipiravir for COVID-19 in a patient on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2021; 77(1):153-4.
22. Favié LM, Murk JL, Meijer A, Nijstad AL, van Maarseveen EM, Sikma MA. Pharmacokinetics of favipiravir during continuous venovenous haemofiltration in a critically ill patient with influenza. *Antivir Ther*. 2018;23(5):457-61.
23. กลุ่มเภสัชกรผู้ดูแลผู้ป่วยโรคไต สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). การปรับขนาดยา favipiravir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต [จุลสาร]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); 2564.
24. VEKLURY® (remdesivir) [package insert]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; 2020.
25. Lê MP, Le Hingrat Q, Jaquet P, Wicky PH, Bunel V, Massias L, et al. Removal of remdesivir's metabolite GS-441524 by hemodialysis in a double lung transplant recipient with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(11):e01521-20. doi: 10.1128/AAC.01521-20
26. Lexicomp. (n.d.). Remdesivir: Drug information. UpToDate. [cited 2021 April 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/remdesivir-drug-information>
27. Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, Elshaboury RH, Bhattacharyya RP, Kim AY, et al. Remdesivir in patients with acute or chronic kidney disease and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1384-6.
28. Background review for cyclodextrins used as excipients [internet]. London: European Medicines Agency; 2014 [cited 2021 April 20]. Available from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/back-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/background-review-cyclodextrins-used-excipients-context-revision-guideline-excipients-label-package_en.pdf)
- ground-review-cyclodextrins-used-excipients-context-revision-guideline-excipients-label-package_en.pdf
29. Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (EUA) of remdesivir [internet]. USA: The U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2020 [cited 2021 April 20]. Available from <https://www.nursingworld.org/~49e5d3/globalassets/covid19/remdesivir-fact-sheet-health-care-providers.pdf>
30. Ackley TW, McManus D, Topal JE, Cicali B, Shah SA. A valid warning or clinical lore: An evaluation of safety outcomes of remdesivir in patients with impaired renal function from a multicenter matched cohort. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(2):e02290-20. doi: 10.1128/AAC.02290-20.
31. Estiverne C, Strohbehn IA, Mithani Z, Hirsch JS, Wanchoo R, Goyal PG, et al. Remdesivir in patients with estimated GFR <30 mL/min per 1.73 m² or on renal replacement therapy. *Kidney Int Rep*. 2021;6(3):835-8.
32. Pettit NN, Pisano J, Nguyen CT, Lew AK, Hazra A, Sherer R, et al. Remdesivir use in the setting of severe renal impairment: A theoretical concern or real risk? *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e3990-e3995. doi: 10.1093/cid/ciaa1851.
33. Thakare S, Gandhi C, Modi T, Bose S, Deb S, Saxena N, et al. Safety of remdesivir in patients with acute kidney injury or CKD. *Kidney Int Rep*. 2021;6(1):206-10.
34. Davis MR, Pham CU, Cies JJ. Remdesivir and GS-441524 plasma concentrations in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76:822-5.
35. Sörgel F, Malin JJ, Hagmann H, Kinzig M, Bilal M, Eichenauer DA, et al. Pharmacokinetics of remdesivir in a COVID-19 patient with end-stage renal disease on intermittent haemodialysis. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(3):825-7.
36. Gevers S, Welink J, van Nieuwkoop C. Remdesivir in COVID-19 patients with impaired renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:518-9.

37. กลุ่มเภสัชกรผู้ดูแลผู้ป่วยโรคไต สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). การปรับขนาดยา remdesivir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต. [จุลสาร]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); 2564.
38. Lexicomp. (n.d.). Lopinavir/ritonavir: Drug information. UpToDate. [cited 2021 April 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/lopinavir-and-ritonavir-drug-information>
39. Gupta SK, Rosenkranz SL, Cramer YS, Koletar SL, Szczech LA, Amorosa V, et al. The pharmacokinetics and pharmacogenomics of efavirenz and lopinavir/ritonavir in HIV-infected persons requiring hemodialysis. AIDS. 2008;22(15):1919–27.
40. Binois Y, Hachad H, Salem JE, Charpentier J, Lebun-Vignes B, Pène F, et al. Acute kidney injury associated with lopinavir/ritonavir combined therapy in patients with COVID-19. Kidney Int Rep. 2020;5(10):1787-90.
41. Lexicomp. (n.d.). Dexamethasone: Drug information. UpToDate. [cited 2021 April 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/dexamethasone-systemic-drug-information>
42. Krieter DH, Devine E, Wanner C, Storr M, Krause B, Lemke HD. Clearance of drugs for multiple myeloma therapy during in vitro high-cutoff hemodialysis. Artif Organs. 2014;38(10):888-93.
43. Honoré PM, Jacobs R, De Waele E, De Regt J, Rose T, Van Gorp V, et al. What do we know about steroids metabolism and ‘PK/PD approach’ in AKI and CKD especially while on RRT—current status in 2014. Blood Purif. 2014;38(2):154–7.

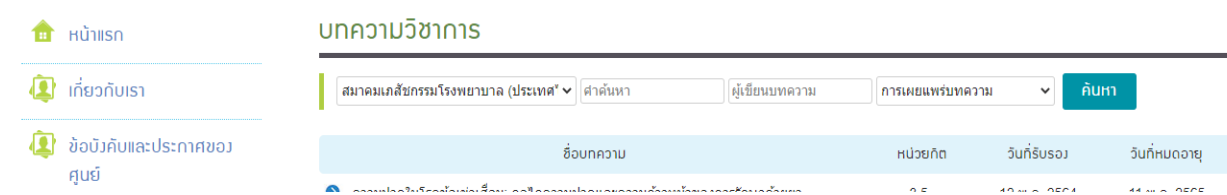
คำชี้แจง

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)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



3. ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์

เดล นิดอ คาร์ดิโอพลีเกีย สูตรดัดแปลง Modified del Nido Cardioplegia



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-009-12-2564

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 ธันวาคม 2564

วันที่หมดอายุ : 30 พฤศจิกายน 2565

ธนิต วิริยะธารากิจ ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: tanid.wiriya@gmail.com

Tanid Wiriyaatharakij, B.Sc. in Pharm.

Pharmacy Department, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

e-mail: tanid.wiriya@gmail.com

บทคัดย่อ

การผ่าตัดหัวใจเป็นหนึ่งในวิธีการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดเพื่อทำการแก้ไขพยาธิสภาพของหัวใจซึ่งมีทั้งการผ่าตัดหัวใจแบบปิดและการผ่าตัดหัวใจแบบเปิด โดยการผ่าตัดหัวใจแบบเปิดสามารถแก้ไขพยาธิสภาพและรักษาโรคหัวใจได้มากกว่า แต่การผ่าตัดหัวใจแบบเปิดจะต้องอาศัยระบบไหลเวียนเลือดภายนอกในร่างกายผ่านเครื่องหัวใจและปอดเทียมเพื่อทำหน้าที่แทนหัวใจและปอด และมีการใช้เภสัชภัณฑ์ที่เรียกว่า “cardioplegia” ร่วมด้วย โดยทั่วไปเภสัชภัณฑ์นี้ประกอบด้วยโปแตสเซียมความเข้มข้นสูงเพื่อหยุดการเต้นของหัวใจทำให้ศัลยแพทย์ทำการผ่าตัดได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้ในเภสัชภัณฑ์ดังกล่าวยังมีส่วนประกอบอื่น ๆ ที่ช่วยปกป้องกล้ามเนื้อหัวใจขณะทำการผ่าตัดช่วยจำกัดความเสียหายของกล้ามเนื้อหัวใจขณะหัวใจหยุดเต้นและไม่มีเลือดมาเลี้ยง ทำให้หัวใจกลับมาทำงานได้ตามปกติภายหลังการผ่าตัดแล้วเสร็จ สถานะแทรกซ้อนภายหลังการผ่าตัดหัวใจ จากอดีตจนถึงปัจจุบัน cardioplegia ถูกพัฒนาออกมาหลากหลายสูตร มีส่วนประกอบที่แตกต่างกันไปหนึ่งในนั้น คือ del Nido cardioplegia ซึ่งมีข้อดี คือสามารถหยุดการเต้นของหัวใจและปกป้องกล้ามเนื้อหัวใจได้นานเพียงพอกับระยะเวลาการผ่าตัดและให้ผลการผ่าตัดที่ดี โดยเภสัชกรโรงพยาบาลมีบทบาทในการ

Abstract

Cardiac surgery, one of the treatments for cardiovascular disease, is used to correct heart pathology. The surgery is divided into closed heart surgery and open heart surgery. The open heart surgery can be more coverage on correcting pathology and treating heart diseases, compared to the closed heart surgery. However, the open heart surgery involves the extracorporeal circuit through a heart-lung machine as a replacement of body heart and lung. In addition, a pharmaceutical solution known as cardioplegia is needed. This pharmaceutical solution mainly contains high concentration of potassium, aims to stop heart contraction so that the surgeon can perform the surgery easier. Other components in cardioplegia are used to protect cardiac muscle during surgery, limit myocardial damage during cardiac arrest and lack of blood supply, return heart to normal function after the cardiac surgery, and reduce surgical complications. From past to present, the cardioplegia has been developed in many

รับบทความ: 25 มิถุนายน 2564

แก้ไข: 10 ธันวาคม 2564

ตอบรับ: 15 ธันวาคม 2564

เตรียมสูตรตำรับยาปราศจากเชื้อ เช่น del Nido cardioplegia (เดล นิดอ คาร์ดีโอพลีเกีย) ตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการเตรียมยาปราศจากเชื้อ ถึงแม้ว่าในประเทศไทยจะไม่มีส่วนประกอบบางรายการในสูตรตำรับ แต่สามารถใช้สารอื่นทดแทนได้เพื่อเพิ่มโอกาสการเข้าถึงยาของผู้ป่วย

formulations with different components. The del Nido cardioplegia is one of them that has the advantage of stopping heart contraction and protecting cardiac muscle throughout the duration of surgery and providing a good surgical outcome. Hospital pharmacists have role in compounding sterile solution such as del Nido cardioplegia that meets standard of practice. In Thailand, although some components in the original formulation are not available, but other substance can be substituted so that patients have opportunity to access medicines.

คำสำคัญ: del Nido cardioplegia; modified del Nido cardioplegia; lactated Ringer's solution; การผ่าตัดหัวใจ

Keyword: del Nido cardioplegia; modified del Nido cardioplegia; lactated Ringer's solution; cardiac surgery

การอ้างอิงบทความ:

ธนิต วิริยะธารกิจ. เดล นิดอ คาร์ดีโอพลีเกีย สูตรดัดแปลง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(3):293-304.

Citation:

Wiriatharakij T. Modified del Nido cardioplegia. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(3):293-304.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายความหมายและความสำคัญของ cardiopulmonary bypass กับ การผ่าตัดหัวใจแบบเปิดได้
2. อธิบายกลไกการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และแนวทางการป้องกันได้
3. อธิบายแนวคิดของ cardioplegia และส่วนประกอบของ del Nido cardioplegia ได้
4. อธิบายส่วนประกอบ วิธีเตรียม และประสิทธิภาพการใช้ modified del Nido cardioplegia ได้

บทนำ

โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular diseases, CVDs) เป็นสาเหตุการตายอันดับ 1 ทั่วโลก จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization หรือ WHO) ในปี ค.ศ. 2016 มีประชากรเฉลี่ยกว่า 17.9 ล้านคนต่อปีที่เสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 31 ของสาเหตุการตายทั้งหมด¹ สำหรับประเทศไทย มีข้อมูลของกองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ระบุว่า กลุ่มโรคระบบไหลเวียนโลหิต (disease of the circulatory

system) เป็นสาเหตุการตายอันดับ 2 ของประชากรไทย ในช่วงปี พ.ศ. 2558 จนถึงปี พ.ศ. 2562² เป็นรองเพียงกลุ่มโรคมะเร็งและเนื้องอกทุกชนิด สำหรับการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดมีหลากหลายวิธีตั้งแต่การใส่ยาจนถึงการผ่าตัดหัวใจ (cardiac surgery) โดยมีจุดประสงค์เพื่อบรรเทาอาการและเพิ่มโอกาสการรอดชีวิตของผู้ป่วย³

การผ่าตัดหัวใจ (cardiac surgery)

การผ่าตัดหัวใจเป็นการแพทย์แบบเฉพาะที่เกี่ยวข้อง

กับการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยการผ่าตัดสามารถช่วยแก้ไขพยาธิสภาพของหัวใจและหลอดเลือดที่อยู่ใกล้หัวใจ โรคหัวใจและหลอดเลือดที่สามารถใช้การผ่าตัดรักษาได้ แบ่งตามการกำเนิดโรคได้เป็น 2 ประเภท⁴ ได้แก่

1. โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease) หมายถึง โรคหัวใจที่เป็นมาตั้งแต่กำเนิดจากพัฒนาการที่ผิดปกติตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์ รวมทั้งความผิดปกติของหลอดเลือดที่ยังคงอยู่ ส่งผลให้มีความผิดปกติตามมา เช่น โรคเส้นเลือดหัวใจเกิน (patent ductus arteriosus หรือ PDA) โรคผนังกันหัวใจห้องบนรั่ว (atrial septal defect หรือ ASD) โรคผนังกันหัวใจห้องล่างรั่ว (ventricular septal defect หรือ VSD)

2. โรคหัวใจที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired heart disease) หมายถึง โรคหัวใจที่เป็นภายหลังโดยที่หัวใจมีสภาพปกติตอนที่เกิดมา สาเหตุของโรคมักเกิดจากการติดเชื้อ การอักเสบ การเสื่อมสภาพ และการได้รับบาดเจ็บ เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (coronary artery disease หรือ CAD)

วิธีการผ่าตัดหัวใจ^{4,5,6} แบ่งออกเป็น 2 วิธี ได้แก่

1. การผ่าตัดหัวใจแบบปิด (closed heart surgery) หมายถึง การผ่าตัดหัวใจที่กระทำเฉพาะภายนอกของหัวใจ ในขณะที่ผ่าตัด หัวใจยังทำหน้าที่สูบฉีดเลือดไปเลี้ยงส่วนต่าง ๆ ของร่างกายตามปกติ มีการไหลเวียนของเลือดผ่านไปยังหัวใจและปอด ส่วนใหญ่เปิดแผลผ่าตัดด้านข้างหน้าอก (anterolateral หรือ posterolateral thoracostomy) ใช้ในการผ่าตัดที่ไม่ซับซ้อน ระยะเวลาการผ่าตัดสั้น เช่น การผ่าตัดผูกเย็บ patent ductus arteriosus (PDA) ซึ่งทำสำเร็จครั้งแรกเมื่อเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2496 นับเป็นการผ่าตัดหัวใจครั้งแรกในประเทศไทย⁶

2. การผ่าตัดหัวใจแบบเปิด (open heart surgery) หมายถึง การผ่าตัดหัวใจที่ในขณะที่ผ่าตัดนั้นหัวใจไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ จำเป็นต้องใช้เครื่องหัวใจและปอดเทียม (heart-lung machine) ทำหน้าที่แทนหัวใจและปอดขณะที่หัวใจหยุดเต้น ศัลยแพทย์

สามารถมองเห็นพยาธิสภาพได้ชัดเจน ผ่าตัดได้ง่าย ไม่มีเลือดมาท่วมบริเวณที่ผ่าตัด (operative field) โดยที่อวัยวะสำคัญอื่น ๆ เช่น สมอง ไต ตับ ได้รับเลือดไปเลี้ยงอย่างเพียงพอ ส่วนใหญ่จะเปิดแผลผ่าตัดกึ่งกลางหน้าอก (median sternotomy) โดยตัดกระดูก sternum ในแนวกึ่งกลางตามยาว จากนั้นใช้เครื่องมือถ่างกระดูก sternum ให้แยกจากกัน แล้วจึงเปิดเยื่อหุ้มหัวใจเพื่อทำการผ่าตัดต่อไป ในประเทศไทย การผ่าตัดหัวใจแบบเปิดร่วมกับการใช้เครื่องหัวใจและปอดเทียมเกิดขึ้นครั้งแรกเมื่อวันที่ 28 ตุลาคม พ.ศ. 2502 โดยเป็นการผ่าตัดโรคลิ้นหัวใจพัลโมนิกตีบ (pulmonary valve stenosis)⁶

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544 เป็นต้นมา ได้มีการรวบรวมสถิติการผ่าตัดหัวใจโดยสมาคมศัลยแพทย์ทรวงอกแห่งประเทศไทย (The Society of Thoracic Surgeons of Thailand)⁷ พบว่า การผ่าตัดหัวใจมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น โดยในปี พ.ศ. 2562 มีจำนวนการผ่าตัดหัวใจทั้งหมด 16,421 ครั้ง แบ่งตามประเภทของโรคหัวใจได้เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด 3,141 ครั้ง (คิดเป็นร้อยละ 19) และโรคหัวใจที่เกิดขึ้นภายหลัง 13,280 ครั้ง (คิดเป็นร้อยละ 81) หากแบ่งตามวิธีการผ่าตัดหัวใจ พบว่า เป็นการผ่าตัดหัวใจแบบปิดจำนวน 1,614 ครั้ง (คิดเป็นร้อยละ 10) และเป็นการผ่าตัดหัวใจแบบเปิดจำนวนทั้งสิ้นถึง 14,798 ครั้ง (คิดเป็นร้อยละ 90) โดยวิธีการผ่าตัดหัวใจแบบเปิดสามารถใช้รักษาโรคหัวใจได้หลากหลายชนิด

Cardiopulmonary bypass (CPB)

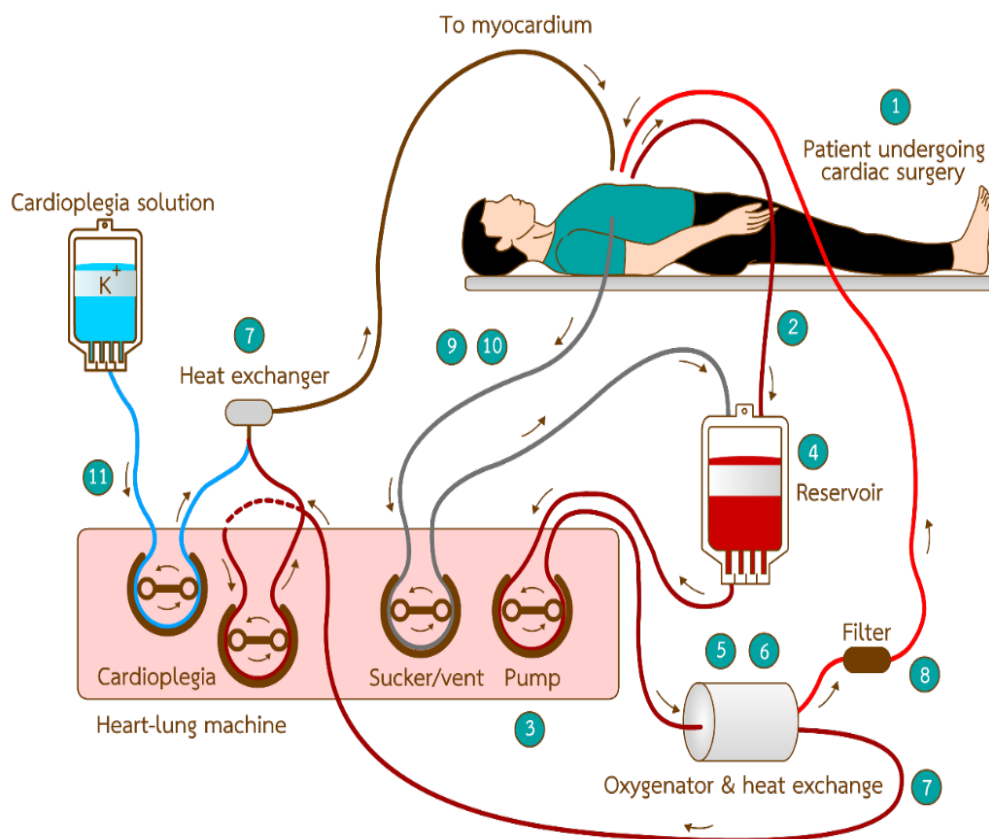
หัวใจสำคัญของการผ่าตัดหัวใจแบบเปิด คือ จะมีการทำ cardiopulmonary bypass ซึ่งเป็นรูปแบบการไหลเวียนเลือดภายนอกร่างกาย (extracorporeal circuit) ทำหน้าที่ไหลเวียนเลือดและแลกเปลี่ยนก๊าซแทนหัวใจและปอด โดยผ่านเครื่องหัวใจและปอดเทียม มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ศัลยแพทย์สามารถมองเห็นพยาธิสภาพได้ชัดเจนและแก้ไขความผิดปกติได้ ปกป้องอวัยวะสำคัญให้มีเลือดไปเลี้ยงอย่างเพียงพอ และลดภาวะแทรกซ้อนภายหลังผู้ป่วยกลับสู่สภาวะปกติหลังผ่าตัด⁴

หลักการทำ cardiopulmonary bypass ด้วยเครื่องหัวใจและปอดเทียม (ดังรูปที่ 1) เริ่มขึ้นเมื่อผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัดหัวใจ (หมายเลข 1) ใช้ท่อสำหรับเลือดดำ (venous cannula) นำเลือดดำ (deoxygenated blood) จากหลอดเลือดดำใหญ่ (superior vena cava และ inferior vena cava) หรือหัวใจห้องบนขวา (right atrium) ของผู้ป่วย (หมายเลข 2) มาพักเก็บไว้ที่ reservoir (หมายเลข 4) โดยมีหัวใจเทียมที่มีลักษณะเป็น pump (หมายเลข 3) ทำหน้าที่สูบฉีดเลือดไปพอกที่ปอดเทียม (oxygenator) (หมายเลข 5) ซึ่งมีคุณสมบัติในการเติมออกซิเจนและขับคาร์บอนไดออกไซด์จนกลายเป็นเลือดแดง (oxygenated blood) โดยจะมี gas blender (หมายเลข 6) ทำหน้าที่ผสมก๊าซออกซิเจนใน

ปริมาณที่เหมาะสม และมี heat exchanger (หมายเลข 7) ทำหน้าที่ปรับอุณหภูมิของเลือดให้เหมาะสม จากนั้นส่งผ่านตัวกรอง (filter) (หมายเลข 8) ที่จะทำหน้าที่ดักจับอนุภาคต่าง ๆ ก่อนนำกลับเข้าสู่หลอดเลือดแดงใหญ่ (ส่วนใหญ่เป็น ascending aorta) ผ่านทางท่อสำหรับเลือดแดง (arterial cannula) เพื่อนำไปหมุนเวียนเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายต่อไป โดยมีนักเทคโนโลยีหัวใจและทรวงอก (perfusionist) เป็นผู้รับผิดชอบควบคุมเครื่องหัวใจและปอดเทียม

Cardioplegia

แม้ว่ารูปแบบการไหลเวียนเลือดภายนอกในร่างกายเพียงอย่างเดียวจะช่วยให้ศัลยแพทย์มองเห็นพยาธิสภาพ



รูปที่ 1 Cardiopulmonary bypass

(รูปจากบทเรียน Binla Book เรื่อง เครื่องปอดและหัวใจเทียมสำหรับนักศึกษาแพทย์ (Introduction to Cardiopulmonary bypass for Medical students) โดยได้รับอนุญาตจาก นพ.พงศ์เสนห์ ดวงภักดี ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์)^๑

และทำการผ่าตัดหัวใจได้โดยตรง แต่ทว่ายังคงติดปัญหาบางประการ เช่น มีโอกาสเกิดฟองอากาศ (air embolism) ขณะผ่าตัดเปิดหัวใจที่กำลังเต้นอยู่ รวมถึงการผ่าตัดจะเป็นไปด้วยความยากลำบากหากหัวใจมีการบีบตัว และเลือดที่ไหลเวียนคั่งในระบบจะทำให้พื้นที่ในการผ่าตัดไม่กระจ่างชัด ดังนั้น หากทำให้หัวใจหยุดเต้นได้ ศัลยแพทย์จะสามารถผ่าตัดแก้ไขพยาธิสภาพได้ง่ายและแม่นยำมากขึ้น⁹

จากปัญหาข้างต้นนำมาซึ่งแนวความคิดการทำให้หัวใจหยุดเต้นก่อนเริ่มผ่าตัด โดยในการทำ cardiopulmonary bypass ผ่านเครื่องหัวใจและปอดเทียม (รูปที่ 1) จะมีองค์ประกอบที่สำคัญเป็นสารละลายที่เรียกว่า “cardioplegia” (คำว่า cardio หมายถึง หัวใจ (heart) คำว่า plegia หมายถึง อัมพาต (paralysis))¹⁰ ซึ่งมีส่วนประกอบหลัก ได้แก่ potassium เพื่อทำให้หัวใจหยุดเต้นหรือเป็นอัมพาตชั่วคราว (หมายเลข 11) มีนักเทคโนโลยีหัวใจและทรวงอกเป็นผู้รับผิดชอบควบคุมระบบนำส่ง cardioplegia (cardioplegia delivery system) โดยควบคุมทั้งอัตราการไหล ปริมาตร อุณหภูมิ สัดส่วน และเวลา¹¹ (อาจมีการผสม cardioplegia เข้ากับเลือดบางส่วนที่ผ่านมาจากปอดเทียม) โดย cardioplegia จะไหลผ่านท่อสำหรับนำส่ง cardioplegia (cardioplegia cannula) ซึ่งสอดเข้าไปยัง aortic root หรือ coronary ostia เพื่อให้เข้าทาง coronary artery (เรียกว่า antegrade cardioplegia) และหรือสอดเข้าไปยัง coronary sinus เพื่อให้ย้อนเข้าทาง coronary vein (เรียกว่า retrograde cardioplegia) โดยก่อนเริ่มให้ cardioplegia นั้น ศัลยแพทย์จะทำการหนีบเส้นเลือดแดงใหญ่ (aortic cross clamp) เพื่อปิดกั้นการไหลเวียนเลือดไม่ให้ไปเลี้ยงหัวใจผ่านทาง coronary artery จากนั้นจึงเริ่มให้ cardioplegia^{4,5} เมื่อหัวใจหยุดเต้นจึงเริ่มทำการผ่าตัด โดยจะมีท่อสำหรับดูดเลือดออกจากบริเวณที่ผ่าตัดและระบายเลือดออกจากหัวใจ (หมายเลข 9 และ 10) ส่งผลให้บริเวณผ่าตัดปราศจากเลือด นำมาซึ่งทัศนวิสัยที่ดีขึ้น ศัลยแพทย์มองเห็นพยาธิสภาพได้โดยตรงและชัดเจน ผ่าตัดแก้ไขความผิดปกติของหัวใจในสถานะที่ไม่เร่งรีบ

จนเกินไป ลดโอกาสการเกิดฟองอากาศ ลดการรบกวนจากการบีบตัวของหัวใจและเลือดที่ไหลเวียนคั่งในระบบ⁹ อย่างไรก็ตาม การที่กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ได้รับออกซิเจนไม่เพียงพอ อาจทำให้เกิดการบาดเจ็บ และอาการแทรกซ้อนต่าง ๆ ภายหลังการผ่าตัดได้

Ischemic-reperfusion injury

ความเสียหายต่อกล้ามเนื้อหัวใจเกิดขึ้นเมื่อกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemia) ขาดออกซิเจนเพื่อใช้ในการสร้างเป็นพลังงาน (ATP) จึงทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจต้องสร้างพลังงาน (ATP) ด้วยกระบวนการที่ไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic glycolysis) เกิดการสะสมของของเสียจากกระบวนการดังกล่าวอย่าง lactic acid ทำให้เซลล์มีความเป็นกรดมากขึ้น (acidosis) กระตุ้นโปรตีน $\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchanger บนผิวเซลล์ ขับ H^+ ออก แลกกับ Na^+ เข้า นอกจากนี้ โปรตีน $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase บนผิวเซลล์ ซึ่งโดยปกติทำหน้าที่ขับ Na^+ ออก แลกกับ K^+ เข้า มีการทำงานที่ลดลงในภาวะที่ขาดพลังงาน (ATP) ส่งผลให้เกิดการสะสมของ sodium ภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้เซลล์เกิดการบวม (cellular edema) ปริมาณ sodium ที่เพิ่มขึ้นทำให้โปรตีน $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ exchanger บนผิวเซลล์ทำงานในทิศทางตรงกันข้าม นั่นคือ ขับ Na^+ ออก แลกกับ Ca^{2+} เข้า นอกจากนี้ โปรตีน plasma membrane Ca^{2+} ATPase (PMCA) บนผิวเซลล์ และโปรตีน sarcoendoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase (SERCA) บนผิว sarcoplasmic reticulum (SR) มีการทำงานที่ลดลงในภาวะที่ขาดพลังงาน (ATP) ทำให้ลดการขับ calcium ออกนอกเซลล์ และลดการเก็บกลับ calcium เข้าสู่ sarcoplasmic reticulum ตามลำดับ ส่งผลให้เกิดการสะสมของ calcium ภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ¹² นอกจากนี้ ภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจยังเกิดการสะสมของ reactive oxygen species (ROS) ภายใน mitochondria อีกด้วย¹³

ขณะที่การใช้ cardioplegia ซึ่งมีส่วนผสมของ potassium ในปริมาณสูง ทำให้ระดับของ potassium ภายนอกเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้น ส่งผลให้หัวใจหยุด

เต้น (depolarized arrest) จากการที่ศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์ในขณะพัก (resting membrane potential) มีค่าเพิ่มขึ้น เหนี่ยวนำให้ sodium channel ปิด ลดการเกิด action potential แต่ยังมี sodium channel และ calcium channel บางส่วนที่ถูกเหนี่ยวนำให้เปิดขึ้นเมื่อศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์เพิ่มสูงขึ้น ทำให้มี sodium และ calcium ไหลเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเช่นกัน^{13,14}

ภายหลังการผ่าตัดหัวใจ กระแสเลือดกำซาบกลับสู่กล้ามเนื้อหัวใจ (reperfusion) เพื่อให้หัวใจกลับมาทำงานได้ตามปกติ โดยที่ปริมาณ calcium สะสมภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจยังคงมีปริมาณสูง ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจเกิดการหดตัวมากเกินไป (hyper-contraction) ส่งผลให้กล้ามเนื้อหัวใจเกิดการบาดเจ็บ อาจเกิดปัญหาหัวใจเต้นผิดจังหวะ หัวใจหยุดนิ่ง กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจตายตามมา ขณะที่ reactive oxygen species (ROS) กลายเป็นอนุมูลอิสระ (free radicals) ก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งสร้างความเสียหายต่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจได้^{10,13}

Cardioplegia solution

สารละลาย cardioplegia ที่มี potassium เป็นส่วนประกอบเพียงอย่างเดียว อาจเพียงพอต่อการทำให้หัวใจหยุดเต้น เพื่อลดการใช้พลังงาน และเอื้อต่อการผ่าตัด แต่ไม่เพียงพอในการปกป้องกล้ามเนื้อหัวใจ ดังนั้นสารละลาย cardioplegia ในปัจจุบันยังต้องประกอบด้วยส่วนประกอบอื่น ๆ ที่มีส่วนสำคัญในการปกป้องกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial protection) ช่วยจำกัดความเสียหายของกล้ามเนื้อหัวใจขณะหัวใจหยุดเต้นและไม่มีเลือดมาเลี้ยง และทำให้หัวใจกลับมาทำงานได้ตามปกติภายหลังการผ่าตัดแล้วเสร็จ จัดเป็นมาตรฐานการผ่าตัดหัวใจแบบเปิดในปัจจุบันที่กระทำภายใต้สภาวะหัวใจหยุดเต้นจากการใช้ cardioplegia ซึ่งเป็นวิธีที่มีความปลอดภัยและสามารถใช้ได้จริง^{14,15}

โดยทั่วไปสามารถแบ่ง cardioplegia solution ได้เป็น 2 ประเภท คือ¹³

1. Crystalloid cardioplegia ประกอบด้วย

potassium ความเข้มข้นตั้งแต่ 10-40 มิลลิอิกวาเลนต์ต่อลิตร ส่วนใหญ่มีสารปรับ pH (เช่น bicarbonate) มีทั้งรูปแบบผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดและเตรียมขึ้นเองในโรงพยาบาล มีทั้งที่ส่วนประกอบคล้ายสารน้ำในเซลล์ (intracellular type) และที่ส่วนประกอบคล้ายสารน้ำนอกเซลล์ (extracellular type)

2. Blood cardioplegia เป็นรูปแบบที่ทั่วโลกใช้กันอย่างแพร่หลาย มีสูตรตำรับมากมาย มีข้อแตกต่างจาก crystalloid cardioplegia คือ จะต้องนำส่วนของ crystalloid ซึ่งส่วนใหญ่ประกอบด้วย potassium ความเข้มข้นสูง มาผสมเข้ากับเลือดของผู้ป่วยจากเครื่องปอดและหัวใจเทียม เพื่อใช้ในการหยุดการเต้นของหัวใจ ภายในสูตรตำรับอาจมีส่วนประกอบอื่น ๆ ตามความเหมาะสม

ทั้งนี้ คุณสมบัติของ cardioplegia solution ที่ดีได้แก่¹⁴

1. ทำให้หัวใจหยุดเต้นในท่าคลายตัวอย่างรวดเร็ว เพื่อลดการใช้พลังงาน
 2. ปกป้องกล้ามเนื้อหัวใจ ลดการบาดเจ็บของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ
 3. หัวใจสามารถกลับมาทำงานได้เป็นปกติภายหลังการผ่าตัดหัวใจ
 4. มีความเป็นพิษต่ำ ส่วนประกอบต่าง ๆ มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) สั้น ไม่ก่อให้เกิดผลเสียต่อระบบของร่างกาย
 5. เพิ่มทัศนวิสัยต่อพื้นที่ในการผ่าตัด
- การปกป้องกล้ามเนื้อหัวใจจะเป็นการช่วยให้อัตราการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง ระยะเวลาพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตลดลง อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ลดลง และอัตราการตายลดลง นอกจากวิธีการใช้ cardioplegia แล้ว การลดอุณหภูมิร่างกาย (hypothermia) ก็สามารถช่วยปกป้องกล้ามเนื้อหัวใจได้ เนื่องจากอุณหภูมิที่ลดลงส่งผลให้ความต้องการใช้ออกซิเจนของอวัยวะต่าง ๆ ภายในร่างกายลดลงตามไปด้วย ระดับอุณหภูมิที่ใช้ในการผ่าตัดจะขึ้นกับระยะเวลาและความซับซ้อนในการผ่าตัด โดยวิธีลดอุณหภูมิมี

ทั้งการลดอุณหภูมิผิวกาย (surface cooling) การลดอุณหภูมิของเลือด (blood cooling หรือ core cooling) การลดอุณหภูมิของหัวใจ (topical cooling) รวมไปถึงการนำ cardioplegia ผ่านคอยล์ทำความเย็นเพื่อลดอุณหภูมิ⁴

del Nido Cardioplegia

วิธีการทำให้หัวใจหยุดเต้นขณะทำการผ่าตัดหัวใจ โดยการใช้ cardioplegia ซึ่งประกอบด้วย potassium ปริมาณสูง ร่วมกับการลดอุณหภูมิ เป็นวิธีที่ง่ายและทำให้หัวใจหยุดเต้นได้อย่างรวดเร็ว แต่การใช้ potassium มีผลเสีย (negative effect) คือ ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเกิด depolarization เกิดการสะสมของ sodium และ calcium ภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ดังนั้น การให้สารที่ polarize เยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและสารที่ยับยั้งการสะสมของ calcium ภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจึงมีส่วนช่วยลดข้อเสียของ potassium ได้ รวมถึงการนำ cardioplegia ผสมกับเลือดเพื่อวัตถุประสงค์ในการนำส่งออกซิเจนและพลังงาน เหล่านี้เป็นทฤษฎีสนับสนุนและแนวคิดในการพัฒนา cardioplegia สูตรต่าง ๆ ในปัจจุบัน ซึ่งมีความหลากหลายทั้งในแง่ของชนิดและปริมาณของส่วนประกอบในสูตรตำรับ^{9,14,16}

del Nido cardioplegia ได้รับการคิดค้นและพัฒนาโดย Pedro Jose del Nido ศัลยแพทย์หัวใจและทรวงอกจาก University of Pittsburgh ในช่วงทศวรรษที่ 1990 เริ่มแรกถูกใช้กับการผ่าตัดหัวใจในผู้ป่วยเด็กที่ Boston Children's Hospital ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1994 จนกระทั่งปี ค.ศ. 2003 ได้มีการใช้กับการผ่าตัดหัวใจในผู้ป่วยผู้ใหญ่ได้สำเร็จ^{13,16}

del Nido cardioplegia เป็นสารละลายที่มีลักษณะคล้ายสารน้ำนอกเซลล์ (extracellular fluid) ประกอบด้วยส่วน crystalloid ที่ต้องนำไปผสมกับเลือดที่ได้รับการเติมออกซิเจนแล้ว (ส่วนมากเป็นเลือดจากระบบไหลเวียนเลือดภายนอกร่างกาย) ในอัตราส่วน 4 ต่อ 1 มีข้อดี คือ ปริมาณการใช้ต่อครั้งสามารถหยุดการเต้นของหัวใจและปกป้องกล้ามเนื้อหัวใจได้นานกว่า 90 นาที ส่งผลให้ขยายเวลาการใช้ซ้ำ ลดจำนวนครั้งของการใช้ซ้ำ ลดการรบกวน และเพิ่มประสิทธิภาพการผ่าตัด ทั้งนี้ ในปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานวิธีการใช้ del Nido cardioplegia ดังนั้น จึงขึ้นอยู่กับการตัดสินใจของศัลยแพทย์ แต่โดยทั่วไปขนาดที่แนะนำ คือ 20 มิลลิลิตร/กิโลกรัม (ปริมาตรสูงสุด 1,000 มิลลิลิตร ในผู้ป่วยที่น้ำหนักมากกว่า 50 กิโลกรัม ขึ้นไป)^{17,18} ในส่วนของ crystalloid มีส่วนประกอบดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบของ del Nido cardioplegia (crystalloid)

ส่วนประกอบ	ปริมาตร (มิลลิลิตร)
Plasma-Lyte A [®]	1,000
Sodium bicarbonate 8.4% (1 mEq/mL)	13
Mannitol 20%	16.3
Magnesium sulfate 50%	4
Lidocaine 1%	13
Potassium chloride 2 mEq/mL	13
ปริมาตรรวม	1,059.3

mEq/mL = milliequivalent per milliliter

Plasma-Lyte A®

Plasma-Lyte A® เป็นสารละลายพื้นฐานของ del Nido cardioplegia มีส่วนประกอบของอิเล็กโทรไลต์ คล้ายกับสารน้ำนอกเซลล์ (extracellular fluid) ความเข้มข้นของอิเล็กโทรไลต์ก่อนเติมส่วนประกอบอื่น ๆ และค่า pH ดังแสดงในตารางที่ 2 Plasma-Lyte A® เป็นสารละลายที่ปราศจาก calcium แต่สุดท้ายแล้วเมื่อผสมเข้ากันกับเลือดที่ได้รับการเติมออกซิเจนแล้ว (ส่วนมากเป็นเลือดจากระบบไหลเวียนเลือดภายนอกในร่างกาย) ทำให้อาจพบ calcium ในปริมาณเล็กน้อย ซึ่งมาจากเลือดของผู้ป่วยที่ใช้ในการนำส่งออกซิเจนและพลังงาน แม้ว่าปริมาณ calcium ใน cardioplegia มีผลต่อปริมาณ calcium ที่จะสะสมภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ แต่ calcium ปริมาณเล็กน้อยนั้นกลับให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับการที่ไม่มี calcium เลย^{13,14,16}

Potassium chloride

ภาวะ potassium ในเลือดสูง (hyperkalemia) ถูกใช้เป็นวิธีการทั่วไปเพื่อทำให้หัวใจหยุดเต้นสำหรับใช้ในการผ่าตัดหัวใจ เนื่องจากทำให้หัวใจหยุดเต้นได้อย่าง

รวดเร็ว โดยในสูตร del Nido cardioplegia มีปริมาณ potassium 24 mEq/L (เมื่อผสมกับเลือดของผู้ป่วย) ซึ่งเพียงพอที่จะทำให้หัวใจหยุดเต้น แต่เนื่องจาก potassium ทำให้หัวใจหยุดเต้นจากการ depolarization ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้เกิดการสะสมของ sodium และ calcium ภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ส่งผลให้หัวใจฟื้นตัวช้า ดังนั้น ในสูตร del Nido cardioplegia จึงมีส่วนประกอบอื่น ๆ เพื่อลดข้อเสียดังกล่าว^{13,16}

Magnesium sulfate

การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจสัมพันธ์กับปริมาณของ calcium ภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ หากมีการสะสมของ calcium จะรบกวนการคลายตัวของหัวใจ ทำให้หัวใจเกิดการบาดเจ็บและฟื้นตัวช้า ดังนั้น การให้ magnesium ซึ่งเป็น calcium channel blocker จึงทำหน้าที่ยับยั้งการสะสมของ calcium ภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและช่วยให้หัวใจฟื้นตัวได้ดีขึ้น^{13,16}

Lidocaine

Lidocaine โดยทั่วไปถูกใช้เพื่อรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (antiarrhythmic) สามารถเพิ่ม refracto-

ตารางที่ 2 องค์ประกอบใน Plasma-Lyte A® เปรียบเทียบกับ lactated Ringer's solution

ส่วนประกอบ	Plasma-Lyte A®	Lactated Ringer's
Sodium (mEq/L)	140	130
Potassium (mEq/L)	5	4
Magnesium (mEq/L)	3	-
Calcium (mEq/L)	-	2.7
Chloride (mEq/L)	98	109
Acetate (mEq/L)	27	-
Lactate (mEq/L)	-	27.7
Gluconate (mEq/L)	23	-
Osmolarity (mOsm/L)	294	273
pH	7.4	6.0-7.5

mEq/L = milliequivalent per liter; mOsm/L = milliosmole per liter

ry period ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ มีฤทธิ์เป็น sodium channel blocker ช่วยลดการสะสมของ sodium ซึ่งมีผลสืบเนื่องต่อช่วยลดการสะสมของ calcium ภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ รวมถึงสามารถ polarize เยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจได้ ทั้งหมดเพื่อลดข้อเสียของ potassium แต่อย่างไรก็ตาม ควรหลีกเลี่ยงการใช้ del Nido cardioplegia หากผู้ป่วยมีประวัติแพ้ lidocaine^{13,15,16}

Sodium bicarbonate

ช่วงระยะเวลาที่หัวใจหยุดเต้น กล้ามเนื้อหัวใจไม่อาจใช้ออกซิเจนในการสันดาปเป็นพลังงาน (aerobic metabolism) ได้ตลอด ดังนั้น การสร้างพลังงานโดยไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic glycolysis) จึงมีบทบาทสำคัญ แต่สามารถถูกยับยั้งโดยปริมาณ hydrogen ion สะสมที่มากเกินไป ดังนั้น sodium bicarbonate จึงทำหน้าที่เป็นสารละลาย buffer ช่วยดักจับ hydrogen ion และช่วยรักษาระดับ pH ภายในเซลล์^{13,16}

Mannitol

ในภาวะปกติ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจสามารถจัดการกับอนุมูลอิสระ (free radical) ที่เกิดขึ้นได้เอง แต่ในกรณีที่กล้ามเนื้อหัวใจหยุดทำงาน เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกลไกดังกล่าวจะถูกยับยั้ง ดังนั้น mannitol จึงมีบทบาทในการดักจับอนุมูลอิสระที่เกิดจากการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจขณะหัวใจหยุดเต้น นอกจากนี้ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจที่บาดเจ็บมีการสะสมของ sodium ทำให้เกิดการบวม mannitol ซึ่งคุณสมบัติเป็น hyperosmotic จะช่วยลดอาการบวมของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจได้^{13,16}

เลือดของผู้ป่วย

เลือดของผู้ป่วยที่นำมาใช้ผสมกับส่วน crystalloid ของ del Nido cardioplegia ได้มาจากระบบไหลเวียนเลือดภายนอกร่างกาย ซึ่งเป็นเลือดที่ได้รับการเติมออกซิเจนแล้ว จะช่วยรักษาและพยุงการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ จำกัดอาการบาดเจ็บในสภาวะที่หัวใจขาดเลือดมาเลี้ยง ในส่วนของเม็ดเลือดแดงซึ่งมีความเข้มข้นของเอนไซม์ carbonic anhydrase สูง จะช่วยส่งเสริม bicarbonate ในการดักจับ hydrogen ion ก่อให้เกิดเป็นคาร์บอนไดออกไซด์และน้ำ^{13,16}

Modified del Nido Cardioplegia (Lactated Ringer's-based del Nido Cardioplegia)

เนื่องจากในประเทศไทยไม่มีสารละลายพื้นฐานอย่าง Plasma-Lyte A® ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของ del Nido cardioplegia จึงมีความจำเป็นต้องทดแทนด้วยสารละลายทางเลือกอื่น แม้ว่าส่วนประกอบของ del Nido cardioplegia ถูกออกแบบมาให้ปราศจาก calcium แต่จากคำแนะนำของ Pedro Jose del Nido สามารถใช้ lactated Ringer's solution ทดแทนได้ (เปรียบเทียบองค์ประกอบของ Plasma-Lyte A® และ lactated Ringer's solution ดังตารางที่ 2) แม้ว่าเมื่อผสมกับเลือดจากผู้ป่วยแล้วทำให้ความเข้มข้นของ calcium สูงกว่าสูตรดั้งเดิม แต่ยังคงให้ผลลัพธ์ที่ดีเยี่ยม¹⁷

สาขาวิชาศัลยศาสตร์ทรวงอก ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล จึงได้ริเริ่มการผ่าตัดหัวใจโดยใช้ modified del Nido cardioplegia ซึ่งประกอบด้วย lactated Ringer's solution เป็นสารละลายพื้นฐาน มีตั้งแต่การผ่าตัดโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดไปจนถึงการผ่าตัดโรคหัวใจที่มีความสลับซับซ้อน พบว่า มีความปลอดภัยและให้ผลลัพธ์เป็นที่น่าพอใจ สามารถใช้ทดแทน Plasma-Lyte A® ที่เป็นสารละลายพื้นฐานในสูตรดั้งเดิมได้¹⁷ นอกจากนี้ ยังมีการใช้ modified del Nido cardioplegia เทียบกับ blood cardioplegia สูตรมาตรฐานของโรงพยาบาลในการผ่าตัดหัวใจในผู้ใหญ่ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ modified del Nido cardioplegia มีค่าตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของโรคหัวใจ (cardiac biomarker เช่น troponin-T) ซึ่งแสดงถึงอาการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ รวมไปถึงระยะเวลาการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต และในโรงพยาบาลต่ำกว่าเมื่อเทียบกับ blood cardioplegia¹⁸

งานผลิตยา ฝ่ายเภสัชกรรม ได้มีบทบาทสำคัญในการเตรียมสารละลาย modified del Nido cardioplegia โดยมีองค์ประกอบแสดงในตารางที่ 3 ตามมาตรฐานการเตรียมยาปราศจากเชื้อ¹⁹ โดยที่ผู้เตรียมใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ (aseptic technique) เตรียมภายใต้

laminar air flow ภายใน cleanroom โดยมีขั้นตอนการเตรียมสารละลาย modified del Nido cardioplegia ดังนี้

1. เติมน้ำโซเดียมไบคาร์บอเนต 8.4% (1 mEq/mL) ปริมาตร 13 มิลลิลิตร ลงใน lactated Ringer's solution 1,000 มิลลิลิตร (1 ขวด) เขย่าให้เข้ากัน
2. เติมน้ำแมนนิทอล 20% ปริมาตร 16.3 มิลลิลิตร เขย่าให้เข้ากัน
3. เติมน้ำแมกนีเซียมซัลเฟต 50% ปริมาตร 4 มิลลิลิตร เขย่าให้เข้ากัน
4. เติมน้ำลิดอเคน 1% ปริมาตร 13 มิลลิลิตร เขย่า

ให้เข้ากัน

5. เติมน้ำโพแทสเซียมคลอไรด์ 2 mEq/mL ปริมาตร 13 มิลลิลิตร เขย่าให้เข้ากัน

6. ติดตามการระบายปริมาณสารสำคัญ ข้อบ่งใช้ ข้อควรระวัง วิธีการเก็บรักษา (เก็บในตู้เย็น ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส) วันที่เตรียม และวันที่ควรใช้ก่อน (ใช้ภายใน 28 วันหลังเตรียม)²⁰ ตัวอย่างฉลากแสดงดังรูปที่ 2

7. กรณีใช้มากกว่า 1 ขวดให้เริ่มเตรียมใหม่ตั้งแต่ขั้นตอนแรก

ทั้งนี้ มีข้อควรระวังในการเตรียมสารละลาย modified del Nido cardioplegia คือ

ตารางที่ 3 ส่วนประกอบของ modified del Nido cardioplegia (crystalloid)

ส่วนประกอบ	ปริมาตร (มิลลิลิตร)
Lactated Ringer's	1,000
Sodium bicarbonate 8.4% (1 mEq/mL)	13
Mannitol 20%	16.3
Magnesium sulfate 50%	4
Lidocaine 1%	13
Potassium chloride 2 mEq/mL	13
ปริมาตรรวม	1,059.3

mEq/mL = milliequivalent per milliliter

Modified del Nido Cardioplegia		
ชื่อผู้ป่วย	HN	หอผู้ป่วย
ส่วนประกอบ		
Lactated Ringer's	1000 ml	
Sodium bicarbonate 1 mEq/ml	13 ml	
Mannitol 20%	16.3 ml	
Magnesium sulfate 50%	4 ml	
Lidocaine 1%	13 ml	
Potassium chloride 2 mEq/ml	13 ml	วันที่เตรียม
ปริมาตรรวม	1059.3 ml	ควรใช้ก่อน
สำหรับ Cardiac Perfusion		เก็บในตู้เย็น ห้ามแช่แข็ง
ห้ามฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ		

รูปที่ 2 ตัวอย่างฉลาก modified del Nido cardioplegia

1. กรณีสวนประกอบที่ใช้ในการเตรียม modified del Nido cardioplegia มีลักษณะเป็นแอมพูลแก้ว สามารถใช้แผ่นกรอง (membrane filter) ขนาด 5 ไมครอน เพื่อกรองเศษแก้วที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการหักแอมพูลแก้วได้

2. เนื่องจากผลิตภัณฑ์สุดท้ายมีลักษณะคล้ายกับขวด lactated Ringer's solution 1,000 มิลลิลิตร ดังนั้น จึงต้องมีการปิดฉลากระบุข้อมูลต่าง ๆ ให้ครบถ้วน เพื่อแยกความแตกต่าง ป้องกันความคลาดเคลื่อนทางยา (medication error) จากการหยิบใช้ไม่ถูกต้อง

บทสรุป

การผ่าตัดหัวใจในประเทศไทยมีแนวโน้มเพิ่มมาก

ขึ้นเรื่อย ๆ เช่นเดียวกับการพัฒนาเทคโนโลยีในการผ่าตัดหัวใจ เครื่องหัวใจและปอดเทียมร่วมกับการให้ cardioplegia เพื่อทำให้หัวใจหยุดเต้นและปกป้องกล้ามเนื้อหัวใจขณะผ่าตัดได้รับการคิดค้นและพัฒนาเรื่อยมา จนปัจจุบันจัดเป็นมาตรฐานอย่างหนึ่งของการผ่าตัดหัวใจ ในการผ่าตัดหัวใจนั้นต้องอาศัยความร่วมมือของสหสาขาวิชาชีพ ไม่ว่าจะเป็นแพทย์ พยาบาล นักเทคโนโลยีหัวใจและทรวงอก รวมถึงเภสัชกรที่มีมิได้มีบทบาทขณะทำการผ่าตัด แต่สามารถเตรียม cardioplegia ตามมาตรฐานการเตรียมยาปราศจากเชื้อ เพื่อใช้เป็นเครื่องมือที่ช่วยอำนวยความสะดวกในการผ่าตัดแก่ศัลยแพทย์ และลดภาวะแทรกซ้อนภายหลังการผ่าตัดหัวใจของผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

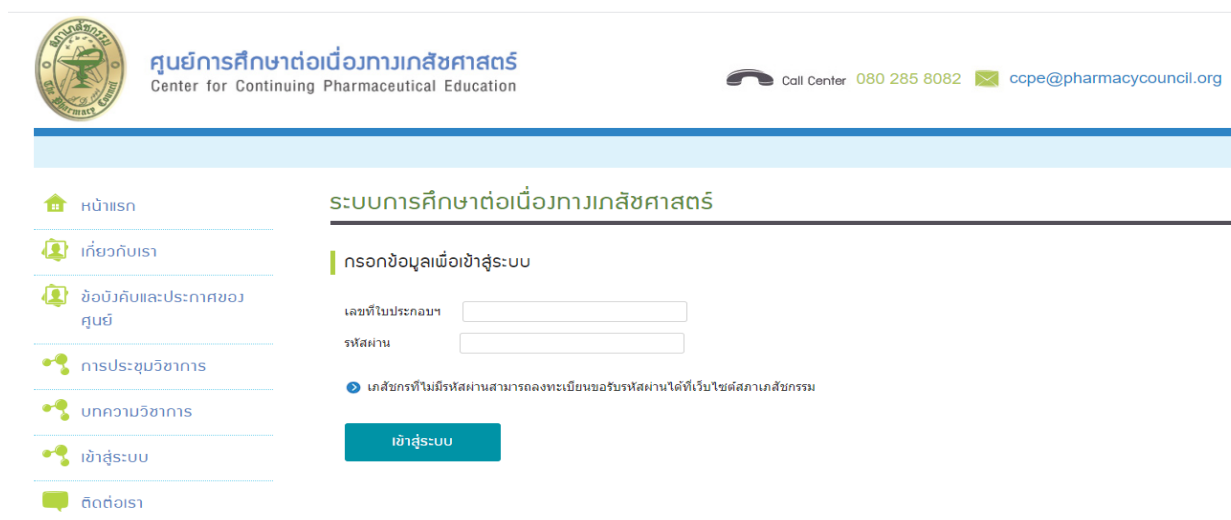
1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. Geneva: World Health Organization; updated 2017 May 17 [cited 2020 Sep 30]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2562 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; กันยายน 2563 [สืบค้นเมื่อ 10 มิถุนายน 2564]. สืบค้นจาก: https://bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/statistic62.pdf
3. Myles PS. Meaningful outcome measures in cardiac surgery. J Extra Corpor Technol. 2014;46(1):23-7.
4. แพรวพรรณ สุวรรณกิจ. เครื่องหัวใจและปอดเทียม: หลักการและการปฏิบัติ Heart-Lung Machine: Principle and Practice. พิมพ์ครั้งที่ 1. พิษณุโลก: สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร; 2561.
5. จริญญา สายะสิทธิ์. ศัลยศาสตร์โรคหัวใจที่พบบ่อย = Common Cardiac Surgery. พิมพ์ครั้งที่ 1. พิษณุโลก: คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร; 2555.
6. ขวลิศ อ่องจรัส. ประวัติวิวัฒนาการศัลยกรรมหัวใจที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: The Society of Thoracic Surgeons of Thailand; [สืบค้นเมื่อ 30 กันยายน 2563]. สืบค้นจาก: http://thaists.org/history_detail.php?news_id=35
7. สมาคมศัลยแพทย์ทรวงอกแห่งประเทศไทย. สถิติผ่าตัดหัวใจ ในปี พ.ศ. 2544-2562 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: The Society of Thoracic Surgeons of Thailand; [สืบค้นเมื่อ 9 มิถุนายน 2564]. สืบค้นจาก: <https://ststhai.org/en/stats/>
8. พงศ์เสนห์ ดวงภักดี. เครื่องปอดและหัวใจเทียมสำหรับนักศึกษาแพทย์ (introduction to cardiopulmonary bypass for medical students) [อินเทอร์เน็ต]. สงขลา: แพทยศาสตรศึกษา มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2564 [สืบค้นเมื่อ 11 มิถุนายน 2564]. สืบค้นจาก: https://meded.psu.ac.th/binla/class05/388_531/Cardiopulmonary_bypass/index2.html
9. Shiroishi MS. Myocardial protection: The rebirth of potassium-based cardioplegia. Tex Heart Inst J. 1999;26(1):71-86.
10. Dobson GP, Faggian G, Onorati F, Vinten-Johansen J. Hyperkalemic cardioplegia for adult and pediatric surgery: End of an era? Front Physiol. 2013;4:228.
11. Carvajal C, Goyal A, Tadi P. Cardioplegia [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; updated 2020 Jul 31 [cited 2020 Sep 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554463/>

12. กรองกาญจน์ ชูทิพย์. สรีรวิทยาระบบหัวใจร่วมหลอดเลือดกับการประยุกต์ใช้ทางเภสัชวิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 1. พิษณุโลก: สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยนเรศวร; 2560.
13. Sanetra K, Pawlak I, Cisowski M. Del Nido cardioplegia - what is the current evidence?. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2018;15(2):114-8.
14. Oliveira MA, Brandi AC, Santos CA, Botelho PH, Cortez JL, Braile DM. Modes of induced cardiac arrest: Hyperkalemia and hypocalcemia—literature review. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014;29(3):432-6.
15. Kim K, Ball C, Grady P, Mick S. Use of del Nido cardioplegia for adult cardiac surgery at the Cleveland Clinic: Perfusion implications. *J Extra Corpor Technol.* 2014;46(4):317-23.
16. Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital. *J Extra Corpor Technol.* 2012;44(3):98-103.
17. Kantathut N, Shaishana C, Thongcherd W, Sornprasit W, Jiraratkul S, Vilaikan S, et al. Experience in the use of del Nido cardioplegia in Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai [Internet].* 2017 [cited 2020 Sep 30]; 100(11):115. Available from: <http://www.thaiscience.info/Journals/Article/JMAT/10988983.pdf>
18. Kantathut N, Cherntanomwong P, Khajareern S, Leelayana P. Lactated Ringer's as a base solution for del Nido cardioplegia. *J Extra Corpor Technol.* 2019;51(3):153-9.
19. The United States Pharmacopeia Convention. USP general chapter <797> pharmaceutical compounding—sterile preparations [Internet]. Rockville, MD: USP42-NF37; 2019 May 1 [cited 2020 Sep 30]. Available from: <https://www.usp.org/compounding/general-chapter-797>
20. สีนุช สุทธิสุข, ชุตติมา เพชรกระจ่าง, ปิยนุช โรจน์สง่า, สวรรยา บุรณะพลิน, เยาวสินธ์ เพ็งผลา, จิตรลดา เหมินทรภรณ์. รายงานการตรวจวิเคราะห์ความคงสภาพของน้ำยาหยุดการเต้นของหัวใจชนิด del Nido (in use stability of del Nido cardioplegia). กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2564.

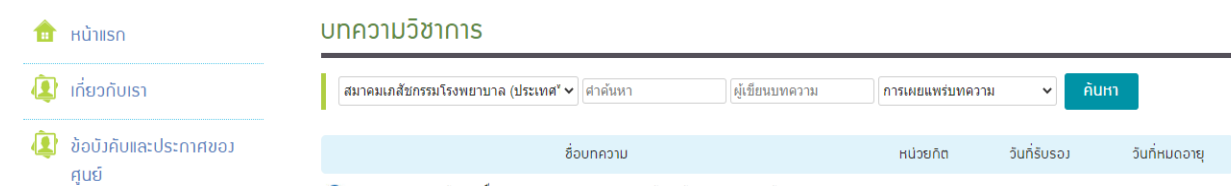
คำชี้แจง

การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

1. ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>
2. ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่
เว็บไซต์ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบ
ประกอบวิชาชีพ และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์
การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



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



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



3. ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์

Index to Volume 31

The index to volume 31 is a subject index in alphabetical order

Index**A**

- Abnormal Involuntary Movement Scale p.259
- acquired heart disease p.295
- activated charcoal p.77, 84, 86
- agaric mushroom p.74
- Agatston score p.239
- AIMS p.259
- alcoholic ketoacidosis p.19
- allergic rhinitis p.129, 269
- amanitin p.76
- amatoxin p.76, 77
- amino acid p.64
- amisulpride p.251-265
- amitriptyline p.126
- antisecretory drugs p.89
- apixaban p.205
- ARIA Guidelines p.130, 132
- Ascomycota p.74
- asphyxiants p.230
- atorvastatin p.188
- azelastine p.128-138
- calcium volume score p.239
- carbamazepine p.126
- carbon monoxide p.229-236
- carboxyhemoglobin p.231, 232
- cardiac surgery p.294
- cardioplegia p.296
- cardiopulmonary bypass p.295, 296
- CaSR p.238, 240
- central venous line p.63
- Cerezyme® p.102
- CGI p.259
- CHILD p.180
- CHILD syndrome p.178
- chloroquine p.25
- chronic kidney disease p.238
- cinacalcet p.238, 239
- CKD-MBD p.238
- Clinical Global Impression p.259
- closed heart surgery p.295
- CNS toxicity p.222
- CO p.229-236
- codeine p.124
- coma score p.21
- congenital heart disease p.295
- coprine p.80
- coronavirus disease 2019 p.49
- COVID-19 p.49, 53, 142, 279
- CRS p.50
- crystalloid cardioplegia p.298
- cyclooxygenase p.121
- cyclopeptide p.76
- cytokine release syndrome p.50

B

- Barnes Akathisia Scale p.259
- BAS p.259
- Basidiomycota p.74
- blood cardioplegia p.298
- BPRS p.257
- Brief Psychiatric Rating Scale p.257

C

- calcimimetics p.238

D

dabigatran p.205
decontamination p.233
del Nido cardioplegia p.299, 300
Delphi 7 p.213
dexamethasone p.287
dextrose p.64
direct oral anticoagulants p.198
disinfectant p.14, 15
disulfiram like effect p.80
DMARDs p.50
DOAC p.198, 200, 205
dopamine p.253, 255
drug-related problems p.214
DSM-5 p.252
DVT p.205

E

edoxaban p.202, 205
ELBW infants p.62
electrolyte p.64
Elonza® p.4
EPS p.258, 261, 263
etelcalcetide p.240-248
extemporaneous preparations p.2
extracorporeal circuit p.295
extraskeletal calcification p.238
extremely low birth weight infants p.62
extremely preterm p.62

F

fatty liver disease p.160
favipiravir p.141-153, 282
fentanyl p.123
FGF-23 p.238
fibroblast growth factor-23 p.238

fluticasone p.128-138
foam cells p.161
Fournier's gangrene p.45
fungi p.74

G

G6PD p.31, 32
GABA p.19
gabapentin p.125
Gaucher's disease p.100
gilled mushroom p.74
GIR p.64
glucocerebrosidase p.101, 105
glucocerebroside p.101
glucose p.64
glucose infusion rate p.64
glucose transporter 9 p.36
GLUT9 p.36, 40
glutamate p.254
gyromitrin p.78, 79

H

haloperidol p.257, 258, 259, 262
Helicobacter pylori p.89
heparin p.67, 198, 205
H⁺/K⁺-ATPase p.90
HMG-CoA p.179
HMG-CoA reductase p.186
H. pylori p.89
hyperbaric oxygen p.233, 234
hyperparathyroidism p.238
hyperprolactinemia p.261
hypertonic p.270
hypertonic saline nasal irrigation p.268-276
hyperuricemia p.36
hypoxia p.19

I

ibotenic acid p.80
IL-6 p.50
imiglucerase p.99-115
inflammatory cytokine storm p.50
insulin resistance p.36
interleukin-6 p.50
isotonic p.270, 272
itraconazole p.202

K

keratolytic p.184
ketoconazole p.186, 202
Kozenis® p.26

L

lactated Ringer's solution p.301
laminar air flow p.69
LBW infants p.62
levodopa p.262
lidocaine p.300
linoleic acid p.66
lipid p.65
lipid peroxidation p.161
lipoprotein lipase p.67
lopinavir/ritonavir p.285
lovastatin p.188
low birth weight infants p.62

M

MADRS p.259
magnesium sulfate p.300
mannitol p.301
mast cell stabilizer p.129
MCT p.272
MCT score p.274

medication errors p.210
medication reconciliation p.210, 212
metabolic acidosis p.19, 232
methadone p.123
Milk thistle p.78
mineral p.66
moderate to late preterm p.62
modified del Nido cardioplegia p.301
Montgomery and Asberg Depression Rating
Scale p.259
morphine p.123
mucociliary clearance time p.272
muscarine p.79, 80
muscimol p.80
mushroom p.74

N

NAC p.78
N-acetylcysteine p.78, 84, 86
NAFLD p.160, 165
Na⁺-H⁺ exchanger p.297
nasal symptom score p.273, 274
NASH p.165
negative symptoms p.252
neuropathic p.120
nitrogen balance p.64
NOAC p.198
nociceptive p.120
non-alcoholic fatty liver disease p.160
non-alcoholic steatohepatitis p.165
non-selective COX inhibitors p.122
non-steroidal anti-inflammatory
drugs p.121
non-vitamin K antagonist oral
anticoagulants p.198
NSAIDs p.122

O

olanzapine p.258, 259, 262
open heart surgery p.295
Ora-Plus® p.4
Ora-Sweet® p.4
order of mixing p.69
orellanine p.82
orellinine p.82
oxidative stress p.161, 165

P

Pain Management Index p.118
PANSS p.258
paracetamol p.121
parathyroid hyperplasia p.238
parenteral nutrition p.61, 63
Parsabiv™ p.244
Pascal p.213
P-CAB p.90
PE p.205
peripheral venous line p.63
phalloidin p.76
phallotoxin p.76
Plasma-Lyte A® p.300
Plasmodium spp. p.24
PMI p.118
PN p.63
Positive and Negative Syndrome Scale p.258
positive symptoms p.252
potassium chloride p.300
Potassium Competitive Acid Blockers p.90
pravastatin p.188
pregabalin p.125
preterm infants p.62
primaquine p.25
Prions p.15

pro-inflammatory cytokine p.51
prolactin p.254, 262, 263
psilocin p.81
psilocybin p.81
pulmonary arterial hypertension p.3
purine p.36

Q

QT prolongation p.262

R

rate of glucose oxidation p.64
remdesivir p.283
renal replacement therapy p.280
retinal toxicity p.31
RGO p.64
rhinosinusitis p.269
risperidone p.258, 259, 262
rivaroxaban p.205
rosuvastatin p.188

S

saccharin clearance test p.272
sac fungi p.74
SARS-CoV-2 p.142
SAS p.258
SBECD p.284
schizophrenia p.252
SCT p.272
SGLT2 p.36, 39
SGLT2 inhibitors p.35-45
Sidegra® p.4, 8
sieving coefficient p.288
sildenafil p.2, 3
silibinin p.78, 84, 86
Simpson-Angus Score p.258

simvastatin p.188
Social and Occupational Functioning
 Assessment Scale p.259
sodium bicarbonate p.272, 301
sodium chloride p.272
sodium glucose co-transporter 2 p.36, 39
SOFAS p.259
starter TPN p.68
statin p.177-192
steatosis p.165
sulfobutylether-beta-cyclodextrin p.284

T

tafenoquine p.24, 25
tocilizumab p.49-58
tocopherols p.160
tocotrienols p.160
topical statins p.178
torsade de pointes p.262
tramadol p.124
trehalose p.82

U

URAT1 p.36, 37, 40
urate anion transporter 1 p.36
uric acid p.36

V

vascular calcification p.238, 239
venous thromboembolism p.198
very low birth weight infants p.62
very preterm p.62
Viagra® p.4, 8
virotoxin p.76
visual analogue scale p.130
vitamin p.66
vitamin E p.159-173
vitamin K antagonists p.202
VLBW infants p.62
vonoprazan p.88-95
voriconazole p.221-227
vortex keratopathy p.31
VTE p.198, 205

