



TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

บทความปริทัศน์ (Review Article)

Dolutegravir	87
อริศราภักดิ์ เลิศศรีธัญญ์	
อาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าจากสารที่บรังสี และกรณีศึกษา	96
วสุรัตน์ สังวรณีย์	
กลุ่มอาการเซโรโโทนิน	102
พรชนก มนแก้ว	

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

การใช้ยาหยุดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูงในการติดเชื้อแบคทีเรียที่ตา	114
พรรณพิมณ พินิจสถิต	
รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-08-2561	
ยาและผลิตภัณฑ์เลือดที่ใช้แก้ไขค่า INR ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแวนิลาฟาริน	135
วรวิมล เชิดชูจิต	
รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-003-08-2561	



วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

วัตถุประสงค์	: เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการ วิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิก
บรรณาธิการที่ปรึกษา (Editorial Consultants)	: ภญ.รศ. ธิดา นิงสานนท์, ภญ. ปรานี ภิญญไญ์พัฒนการ
บรรณาธิการ (Editor)	: ภญ.รศ.ดร. บุษบา จินดาวิจักษณ์
รองบรรณาธิการ (Vice-editor)	: ภก.ผศ. ชนรัตน์ สรवलเสน่ห์
กองบรรณาธิการ (Editorial Board & Peer Reviewers)	: ภญ.รศ.ดร. นลินี พูลทรัพย์, ภก.รศ.ดร. ปราโมทย์ ตระกูลเพ็ชรกิจ, ภก.รศ. ปรีชา มณฑานติกุล, ภญ.รศ.ดร. โปยม วงศ์ภูวรักษ์, ภก.รศ.ดร. อรัญษ์ เจษฎาญาณเมธา, ภก.ผศ.ดร. จิรพงศ์ สุขศิริวงษ์, ภก.ผศ.ดร. ชามุกิจ พุฒิเลอพงศ์, ภก.ผศ.ดร. เชิดชัย สุนทรภาส, ภก.ผศ. ชนรัตน์ สรवलเสน่ห์, ภญ.ผศ.ดร. พัทธวีภา สุวรรณพรหม, ภญ.ผศ.ดร. วีรวรรณ อุชายภิชชาติ, ภญ.ผศ.ดร. ศิริตรี สุทธิจิตต์, ภก.ผศ.ดร. แสวง วัชรระชนกิจ, ภก. พีรวัฒน์ จินาทองไทย, ภญ.อ.ดร. กฤตติกา ตัญญาแสนสุข, ภญ. ลักษณ์า สุวรรณน้อย, ภญ. วิมล อนันต์สกุลวัฒน์, ภก. ศุภทัต ชุมนุวัฒน์, ภญ. อัมพร อยู่บาง
ผู้จัดการวารสาร (TJHP Manager)	: ภญ. จันทรภานต์ เทียนเงิน
ผู้ช่วยผู้จัดการวารสาร (TJHP Assistant Manager)	: ภญ. มยุรี องค์กรเจริญ
ฝ่ายศิลป์	: บริษัท ประชาชน จำกัด
(Graphic & Design)	
สำนักพิมพ์	: บริษัท ประชาชน จำกัด
(Publisher)	
เจ้าของ	: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
(Owner)	
Website ของสมาคม	: http://www.thaihp.org

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

ลิขสิทธิ์ : บทความในวารสาร เป็นกรรมสิทธิ์ของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ห้ามนำบทความทั้งหมดหรือบางส่วนไปใช้ประโยชน์ เช่น พิมพ์ซ้ำ ถ่ายทอดหรือเก็บไว้เป็นข้อมูลในรูปแบบใดรูปแบบหนึ่งไม่ว่าโดยทางกายภาพ ทางอิเล็กทรอนิกส์ หรือถ่ายสำเนา เว้นเสียแต่ว่าจะได้รับอนุญาตจากสมาคมฯ เป็นลายลักษณ์อักษร

คำชี้แจงจากบรรณาธิการ

วารสารฉบับที่สองของปี พ.ศ. 2561 มีบทความปริทัศน์เกี่ยวกับยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี (HIV1 infection) ในผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี ที่มีน้ำหนักอย่างน้อย 30 กิโลกรัม เป็นการให้ข้อมูลของยา dolutegravir ซึ่งได้รับการจดทะเบียนในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2559 นับเป็นยาค่อนข้างใหม่ และให้ใช้ร่วมกับยาด้านเอชไอวีตัวอื่น ณ ปัจจุบัน ยังพบปฏิกิริยาระหว่างยาน้อย มีความดียาได้ยาก และพบผลข้างเคียงจากยาได้น้อย

บทความปริทัศน์เรื่องที่สอง เป็นเรื่องเกี่ยวกับ iodinated contrast media ผู้อ่านจะได้ทราบข้อมูลการใช้สารทึบรังสีเพื่อช่วยการวินิจฉัยภาวะความผิดปกติของอวัยวะภายใน ต่างๆ ซึ่งมีการใช้สารทึบรังสีเหล่านี้กันอย่างแพร่หลาย แต่มีข้อควรระวังในการใช้เนื่องจากมีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งอาจเกิดแบบเฉียบพลันที่มักเกิดภายใน 1 ชั่วโมง และอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าที่มักเกิดหลังจาก 1 ชั่วโมงถึง 1 สัปดาห์หลังได้รับ iodinated contrast media นอกจากนี้บทความยังรายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยที่เกิดผื่นหลังจากได้ iodinated contrast media ให้ด้วย

บทความปริทัศน์เรื่องที่สามเป็นบทความทางพิษวิทยา เรื่อง กลุ่มอาการเซโรโทนิน ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการมีสารสื่อประสาทเซโรโทนินมากเกินไป แล้วทำให้เกิดความผิดปกติทางสภาพจิตใจ มีการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติไวเกิน และมีความผิดปกติของระบบประสาทกล้ามเนื้อ โดยอาจมีอาการในระดับเล็กน้อยจนถึงระดับที่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต ซึ่งหากเกิดขึ้นแล้วจะให้การดูแลอย่างไรซึ่งในบทความได้แสดงแนวทางการดูแล รวมทั้งมีคำแนะนำให้เฝ้าระวังเกี่ยวกับยาที่ผู้ป่วยซึ่งมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันแล้ว ทำให้สารสื่อประสาทเซโรโทนินเพิ่มขึ้นมาก และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกัน

บทความการศึกษาต่อเนื่องในฉบับนี้มี 2 เรื่อง เรื่องแรกคือ การใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูงในการติดเชื้อแบคทีเรียที่ตา และเรื่องที่สองคือ ยาและผลิตภัณฑ์เลือดที่ใช้แก้ไขค่า INR ในผู้ป่วยที่ได้รับยา วาร์ฟาริน เกสัชกรสามารถอ่านและตอบคำถามท้ายบทเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง โดยจะได้เรื่องละ 3 หน่วยกิต

เกสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.บุษบา จินดาวิจักษณ์

บรรณาธิการ

คำชี้แจงการส่งเรื่องพิมพ์

บทความที่ได้รับการพิจารณาให้ตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล ประกอบด้วย บทนิพนธ์ต้นฉบับ (original research articles), บทความปริทัศน์ (review article), บทความพิษวิทยา, บทความ medication safety, บทความการศึกษาต่อเนื่อง (continuing pharmaceutical education; CPE) พิมพ์ด้วย Microsoft Word ใช้ font Cordia New ขนาด 14 และพิมพ์เป็นคอลัมน์เดี่ยว

1. ชนิดของบทความ

- 1.1. **นิพนธ์ต้นฉบับ:** เป็นบทความผลงานวิจัย หรือ นวัตกรรม ที่ดำเนินการอย่างมีแบบแผน และได้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัย ความยาวทั้งบทความประมาณ 12 หน้าพิมพ์กระดาษ A4 รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-
 - บทคัดย่อ ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมคำสำคัญและ keywords ประกอบด้วยหัวข้อย่อย ได้แก่ ความเป็นมา วัตถุประสงค์ วิธีวิจัย ผลการวิจัย สรุปผล
 - เนื้อเรื่อง ประกอบด้วย บทนำ วัตถุประสงค์ วิธีวิจัย ผลการวิจัย/ทดลอง วิจารณ์ผล/อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ (ถ้ามี)
 - เอกสารอ้างอิง ใช้แบบ Vancouver
 - กิตติกรรมประกาศ และ การเปิดเผยชื่อผู้ให้ทุนวิจัย (ถ้ามี)
- 1.2. **บทความปริทัศน์:** เป็นบทความเกี่ยวกับยาที่เรียบเรียงจากการรวบรวมความรู้ทางวิชาการหรืองานวิจัย แล้วนำมาอธิบาย โดยผ่านการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์ ขึ้น ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้าพิมพ์กระดาษ A4 รูปแบบของบทความ ประกอบด้วย:-
 - บทนำ ประกอบด้วย ข้อมูลเรื่องโรค สาเหตุของโรค อาการของโรค การรักษา ข้อจำกัดของยาที่มีอยู่ แนวคิดในการพัฒนายา เป็นต้น
 - เนื้อเรื่อง ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป (ชื่อสามัญ ชื่อการค้า ผู้แทนจำหน่าย ชื่อทางเคมี สูตรโมเลกุล รูปแบบยา) เกสัช-พลศาสตร์ (กลไกการออกฤทธิ์ และ ผลต่อระบบของร่างกาย) เกสัชจลนศาสตร์ (การดูดซึมยา การกระจายยา การเปลี่ยนแปลงสภาพยา การกำจัดยา) ปฏิกิริยาระหว่างยา การศึกษาทางคลินิก คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ ข้อบ่งใช้ ขนาดยาและวิธีการให้ยา ข้อห้ามใช้ การให้ยาในเด็ก สตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร เป็นต้น
 - บทสรุป
 - เอกสารอ้างอิง ใช้แบบ Vancouver
- 1.3. **บทความพิษวิทยา:** เป็นบทความความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยหรือแก้ปัญหาทางพิษวิทยาของยาหรือสารพิษ หรือพิษที่เกิดจากสัตว์หรือพืช รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-
 - บทนำ ประกอบด้วย ความรู้เรื่องสารพิษ (ยา สัตว์พิษ พืชพิษ เป็นต้น) อาการพิษ และ/หรือ กลไกการเกิดอาการนั้น ตามหลักการทางเภสัชวิทยา
 - เนื้อเรื่อง ประกอบด้วย เหตุการณ์ที่แสดงถึงความเป็นพิษที่เกิดขึ้น รวมทั้งกรณีผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย ประวัติการให้ยา ประวัติการได้รับสารพิษ และ อาการที่แสดงถึงความเป็นพิษ ตลอดจนการแก้พิษ และ/หรือการจัดการแก้ไข
 - บทสรุป
 - เอกสารอ้างอิง ใช้แบบ Vancouver
- 1.4. **บทความ Medication Safety:** เป็นบทความความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยหรือแก้ปัญหาทางยาที่เกี่ยวข้องกับ Medication Safety รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-
 - บทนำ ประกอบด้วย ความรู้เรื่องยา อาการที่แสดงถึงความปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยา และ/หรือ กลไกการเกิดอาการนั้น ตามหลักการทางเภสัชวิทยา

- เนื้อเรื่อง ประกอบด้วย เหตุการณ์ที่แสดงถึงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยาที่เกิดขึ้น รวมทั้งกรณีผู้ป่วย ประวัติ ความเจ็บป่วย ประวัติการใช้ยา และ อาการที่แสดงถึงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยานั้น ตลอดจนการจัดการแก้ไข
- บทสรุป
- เอกสารอ้างอิง ใช้แบบ Vancouver

1.5. **บทความการศึกษาต่อเนื่อง:** เป็นบทความที่ให้ความรู้เรื่องยาแก่เภสัชกร เพื่อให้เภสัชกรได้ทบทวนความรู้และ/หรือได้ ความรู้ใหม่ รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- บทคัดย่อ พร้อม คำสำคัญ
- วัตถุประสงค์
- เนื้อเรื่อง ประกอบด้วย บทนำ เนื้อหา บทสรุป
- เอกสารอ้างอิง ใช้แบบ Vancouver
- แบบทดสอบ 5 ตัวเลือก จำนวน 10-15 ข้อเพื่อเก็บคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

2. **ชื่อบทความ** ไม่ว่าจะ เป็นบทความชนิดใด ควรมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่ใส่ชื่อสถานที่ทำการวิจัย เช่น ชื่อโรงพยาบาล/ จังหวัด ไว้ในชื่อเรื่องวิจัย

3. **ชื่อผู้พิมพ์** มีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมทั้งวุฒิการศึกษา และสถาบัน/ที่ทำงาน กรณีผู้พิมพ์ต้นฉบับให้ระบุด้วยว่า ใคร เป็นผู้พิมพ์หลัก

4. **วิธีอ้างอิงในเนื้อเรื่อง** อ้างอิงด้วยตัวเลขยกขึ้น ตามลำดับเลขที่เอกสารอ้างอิง (ใช้เลขอารบิก)

5. **เอกสารอ้างอิง (References)** ใช้แบบ Vancouver

5.1. **วารสาร** เรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้พิมพ์ (ถ้ามีมากกว่า 6 ชื่อ ใส่ 6 ชื่อแรก ตามด้วยและคณะ (et al)). ชื่อบทความ. ชื่อวารสาร (ดูจาก Pubmed Journals Database). ปีที่พิมพ์ พร้อมวันที่และเดือน หากมีปีที่(ฉบับที่):เลขหน้า ดังตัวอย่าง

ชื่อสกุล ชื่อตัว (อักษรตัวแรก) ชื่อกลาง (อักษรตัวแรก)

1. 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.

ชื่อตัว ชื่อสกุล

2. น้อยเล็ก คุณวรชาติชัย, แสงว วชิระธนกิจ, วีระ ดุลย์ชูประภา, ธมลวรรณ นันทา, ธรรมฤทธิ์ สินธุสกุล. การประเมิน การตรวจติดตามการใช้ยาต้านไวรัสในผู้ป่วยจิตเวช โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์. *วารสารสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)* 2558;26(1):9-19.

5.2. **วารสารอิเล็กทรอนิกส์** เรียงลำดับ ดังนี้

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

ชื่อสกุล ชื่อตัว (อักษรตัวแรก) ชื่อกลาง (อักษรตัวแรก)

ชื่อบทความ

3. 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.

5.3. หนังสือ ตำรา เรียงตามลำดับดังนี้

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

ชื่อสกุล ชื่อตัว (อักษรตัวแรก) ชื่อกลาง (อักษรตัวแรก) ชื่อหนังสือ ชื่อเมือง ชื่อสำนักพิมพ์
4. Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.

ถ้าเป็นบทความในหนังสือตำรา ให้เรียงตามลำดับดังนี้

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

ชื่อสกุล ชื่อตัว (อักษรตัวแรก) ชื่อกลาง (อักษรตัวแรก) ชื่อบท ชื่อบรรณาธิการ ชื่อหนังสือ
5. 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.

5.4. เว็บไซต์ เรียงตามลำดับดังนี้

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

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

5.5. วิทยานิพนธ์ เรียงตามลำดับดังนี้

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

ชื่อผู้ทำวิทยานิพนธ์ ชื่อวิทยานิพนธ์
7. 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.

5.6. รายงาน เรียงตามลำดับดังนี้

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

ชื่อหน่วยงานที่เขียนรายงาน ชื่อรายงาน ชื่อเมือง ชื่อหน่วยงานตีพิมพ์
8. สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). รายงานกิจกรรมประจำปี 2546. กรุงเทพมหานคร: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); พฤษภาคม 2547.

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

6. วิธีการส่งบทความ เลือกส่งได้ 2 ช่องทางคือ

- 6.1. **ส่งทางไปรษณีย์** ส่งบทความที่พิมพ์ตามแบบที่กำหนดพร้อมเลขหน้ากำกับ 1 ชุด และแผ่น CD บันทึก ไฟล์บทความ รวมทั้งแบบฟอร์มส่งบทความที่มีรายละเอียดครบถ้วน วงเล็บมุมซองว่า “บทความวารสาร” ถึง ผู้จัดการวารสารเภสัชกรรม โรงพยาบาล สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) 3850/2 ชั้น 16 โรงพยาบาลเทพธารินทร์ ถนนพระราม 4 เขตคลองเตย กทม. 10110
- 6.2. **ส่งทาง e-mail** ส่งไฟล์บทความ (Microsoft Word) พร้อมแบบฟอร์มส่งบทความมาที่ TJHP@thaihp.org โดยใช้ชื่อ subject ว่า send article

แบบฟอร์มส่งบทความเพื่อพิจารณานำลงวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว).....

ขอส่งบทความประเภท () นิพนธ์ต้นฉบับ () บทความการศึกษาต่อเนื่อง

ชื่อเรื่อง (ไทย)

(อังกฤษ)

คำสำคัญ (Key words).....

ผู้นิพนธ์ (ไทย)

(อังกฤษ)

สถานภาพสมาชิกของผู้นิพนธ์ชื่อแรก () เป็น () ไม่เป็น

ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้สะดวก.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....

e-mail address

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า บทความนี้ () เป็นผลงานของข้าพเจ้าแต่เพียงผู้เดียว

() เป็นผลงานของข้าพเจ้าและผู้ร่วมงานตามที่ระบุในบทความจริง

โดยบทความนี้ไม่เคยลงตีพิมพ์ในวารสารใดมาก่อน และจะไม่นำส่งไปเพื่อพิจารณาลงตีพิมพ์ในวารสารอื่นภายใน 60 วันนับจากวันที่ข้าพเจ้าได้ส่งบทความฉบับนี้ และได้จัดส่งต้นฉบับบทความที่มีรูปแบบการเขียนตามข้อกำหนดที่ชี้แจงไว้ในวารสารมาพร้อมกันนี้

ลงนาม

()

วัน/เดือน/ปี

บทความที่มีรูปแบบและคุณสมบัติครบถ้วนตามข้อกำหนด จะได้รับการตอบรับขั้นต้นภายใน 14 วัน





ใบสมัคร สมาชิก สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

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

หมายเลขบัตรประชาชน.....

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

จบการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต พ.ศ.จากมหาวิทยาลัย.....

ประเทศ.....เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์.....

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

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

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์..... โทรศัพท์มือถือ.....

ที่ทำงาน/สังกัด.....

เลขที่.....ตรอก/ซอย..... ถนน.....

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

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

E-mail address.....

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

ต้องการให้ส่งเอกสารที่ บ้าน ที่ทำงาน

ขอสมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ตั้งแต่วันที่.....

(สมาชิกตลอดชีพเสียค่าบำรุงครั้งเดียว 1,000.- บาท หนึ่งพันบาทถ้วน)

พร้อมกันนี้ได้ชำระค่าบำรุงสมาชิกเป็น เงินสด

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

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

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า จะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมฯ ที่มีอยู่แล้วหรือที่จะมีต่อไป และจะปฏิบัติเพื่อประโยชน์ส่วนรวมแห่งความเจริญก้าวหน้าของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ทุกประการ

ลงชื่อ..... ผู้สมัคร

(.....) ตัวบรรจง

วันที่.....

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



Dolutegravir

อริศราภัสว เลิศศรีธัญย์, ภ.บ.*

บทนำ^{1,2}

Human immunodeficiency virus (HIV) เป็นเชื้อ retrovirus ซึ่งอาจพบได้สองชนิด คือ HIV-1 และ HIV-2 ถ้าผู้ป่วยติดเชื้อ HIV แล้ว ตัวเชื้อจะเข้าทำลายระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง CD4 ซึ่งเป็นเซลล์สำคัญที่ใช้ในการต่อสู้กับการติดเชื้อต่างๆ รวมถึงเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดด้วย ดังนั้นภูมิคุ้มกันภายในร่างกายจะค่อยๆ ลดลง และเสียชีวิตลงได้จากการติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infections) เมื่อร่างกายมีภูมิคุ้มกันที่อ่อนแอ

HIV เป็นเชื้อไวรัสที่ติดต่อผ่านการสัมผัสเลือด และสารคัดหลั่ง เช่น น้ำอสุจิ น้ำนม ของผู้ที่ติดเชื้อ โดยติดต่อผ่านทางเพศสัมพันธ์ การใช้เข็มร่วมกัน หรือจากมารดาสู่ลูก เมื่อได้รับเชื้อเข้าไปสู่ร่างกายภายใน 2-4 สัปดาห์หลังจากได้รับเชื้อ ผู้ที่ได้รับเชื้ออาจมีอาการคล้ายไข้หวัด เช่น มีไข้ หนาวสั่น หรือมีผื่น ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษา ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยจะค่อยๆ ลดลง และแสดงอาการเด่นชัดขึ้นมาได้

ขณะนี้ยังไม่มีวิธีการรักษาสำหรับผู้ติดเชื้อนี้ให้หายขาด (ตามหลักปฏิบัติ) แต่จะมีเพียงการใช้ยาเพื่อควบคุมปริมาณเชื้อในร่างกายไม่ให้เพิ่มปริมาณขึ้น โดยยาที่ใช้ในการควบคุมปริมาณเชื้อ HIV จะเรียกว่า ยาต้านเอชไอวี (antiretroviral drugs) ซึ่งสามารถแบ่งออกได้ตามกลไกของยา คือ

1. Nucleoside Reverse Transcriptase inhibitors (NRTIs) เช่น abacavir (ABC), didanosine (DDI), emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF, FTC/TAF), lamivudine (3TC), stavudine (d4T), tenofovir disoproxil fumarate

(TDF), tenofovir alafenamide (TAF) และ zidovudine (AZT)

2. Non-Nucleoside Reverse Transcriptase inhibitors (NNRTIs) เช่น efavirenz (EFV), etravirine (ETR), nevirapine (NVP) และ rilpivirine (RPV)

3. Protease inhibitors (PIs) เช่น atazanavir (ATV), darunavir (DRV) และ lopinavir/ritonavir (LPV/r)

4. Integrase inhibitors (INIs) เช่น dolutegravir (DTG), elvitegravir (EVG) และ raltegravir (RAL)

5. Fusion inhibitors (FIs) เช่น enfuvirtide (ENF)

6. C-C chemokine receptor type 5 (CCR5) antagonist เช่น maraviroc (MVC)

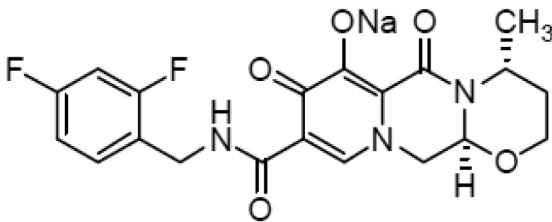
7. Pharmacokinetic enhancers (Boosters) เช่น cobicistat (c) และ ritonavir (r)

โดยแต่ละกลุ่มมีข้อจำกัดด้านประสิทธิภาพของยา ผลข้างเคียงของยา ปฏิกริยาระหว่างยา หรือการดื้อยาแตกต่างกัน ดังนี้ กลุ่ม NRTIs มีผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะซีด ภาวะ lactic acidosis กลุ่ม NNRTIs มีปัญหาเรื่องปฏิกริยาระหว่างยาก่อนข้างมาก รวมถึงมีผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ EFV กับผลต่อระบบประสาท กลุ่ม PIs ก็เช่นเดียวกันที่มีปัญหาเรื่องปฏิกริยาระหว่างยามาก และผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของระดับไขมันในเลือด ในปัจจุบันจึงมีการพัฒนายาตัวใหม่ๆ ออกมาเพื่อใช้ในผู้ที่ติดเชื้อ HIV โดยเฉพาะกลุ่ม INIs ที่มี

* งานวิชาการเภสัชกรรม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ประสิทธิภาพค่อนข้างดีสำหรับผู้ที่ติดเชื้อ HIV เมื่อเทียบกับยากลุ่มเก่า จึงมีการพัฒนาออกมาบ่อยครั้งโดยตัวแรกของกลุ่มที่ออกมาใช้ในประเทศไทยคือ raltegravir โดยยา raltegravir มีข้อจำกัดเรื่องการรับประทานถึงวันละสองครั้ง หรือยา elvitegravir ที่จำเป็นต้องใช้ยาอื่นในการ boost ซึ่งอาจมีผลทำให้เพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา รวมถึงต้องรับประทานพร้อมอาหารก็เป็นข้อจำกัดหนึ่งของยานี้เช่นเดียวกัน ทำให้มีการพัฒนาเพิ่มเติม จนได้รับยากลุ่มนี้ใหม่ๆ อีกหลายตัว โดย dolutegravir (GSK1349572) จัดทะเบียนในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2559 โดยมีรายละเอียดของตัวยา ดังนี้

ชื่อสามัญ dolutegravir sodium



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้าง dolutegravir³

ชื่อการค้า Tivicay®

ผู้แทนจำหน่าย GlaxoSmithKline

ชื่อทางเคมี³ sodium (4R,12aS)-9-[[{(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl}-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-olate

สูตรโมเลกุล³ C₂₀H₁₈F₂N₃NaO₅

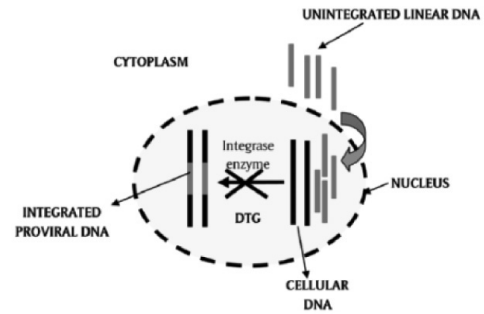
รูปแบบยา Film-coated tablet

เภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์⁴

Dolutegravir สามารถยับยั้ง HIV integrase โดยการจับกับ Mg²⁺ ภายใน catalytic site ของ

integrase enzyme และยับยั้งขั้นตอนการขนส่ง strand ของ retroviral deoxyribonucleic acid (DNA) ซึ่งเป็นขั้นตอนสำคัญสำหรับวงจร HIV replication



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยา dolutegravir⁵

ขอบเขตการออกฤทธิ์³

dolutegravir สามารถยับยั้งเชื้อ wild-type HIV-1 (laboratory strain) โดยมีค่ามัธยฐานของ 50% effective concentration (EC₅₀) ใน peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) และ MT-4 cells คือ 0.5 nM/L (0.21 ng/mL) ถึง 2.1 nM/L (0.85 ng/mL) นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้ง HIV-1 clinical isolates ใน cell culture (3 isolates ในแต่ละกลุ่มของ M clades A, B, C, D, E, F และ G และ 3 isolates ในกลุ่ม O รวม 24 isolates) โดยมีค่า EC₅₀ ตั้งแต่ 0.02 nM/L ถึง 2.14 nM/L สำหรับ HIV-1 และสำหรับ HIV-2 clinical isolates จำนวน 3 isolates นั้น มีค่า EC₅₀ ตั้งแต่ 0.09 nM/L ถึง 0.61 nM/L โดยวิธี PBMC assays

การใช้ยา dolutegravir ร่วมกับยาต้านไวรัสตัวอื่นๆ ได้แก่ raltegravir, efavirenz, nevirapine, abacavir, stavudine, amprenavir, lopinavir, maraviroc, enfuvirtide, adefovir หรือ ribavirin แล้ว พบว่ายาทั้งหมดไม่มีผลยับยั้งฤทธิ์ของ dolutegravir

แบบแผนการดื้อยา^{3,6}

ใน cell culture ของ wild-type HIV-1 หลาย strains และ clades นั้นพบว่า การแทนที่ของกรดอะมิโนตำแหน่ง E92Q, G118R, S153F หรือ Y, G193E, หรือ R263K นั้นสามารถลดความไว (susceptibility) ของ dolutegravir ได้ถึง 4 เท่า การกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสตรงตำแหน่ง Q148R หรือ H สามารถลด susceptibility ของ dolutegravir ได้ถึง 13-46 เท่า

Cross-Resistance: มีการทดสอบ susceptibility ของ dolutegravir ต่อเชื้อไวรัส HIV-1 ที่มีการกลายพันธุ์สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาที่ยัง integrase 60 สายพันธุ์ (28 สายพันธุ์ สำหรับ single substitutions และ 32 สายพันธุ์ มี substitutions ที่มากกว่า 2 ตำแหน่ง) และเชื้อไวรัส HIV-2 ที่มีการกลายพันธุ์สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาที่ยัง integrase 6 สายพันธุ์ โดย single substitutions ของตำแหน่ง T66K, I151L และ S153Y สามารถลด dolutegravir susceptibility มากกว่า 2 เท่า (2.3-3.6 เท่า) การ combinations ของ multiple substitutions ของตำแหน่ง T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R หรือ K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 และการ substitutions ที่ตำแหน่ง E138/G140/Q148 ก็แสดงผลเช่นเดียวกันว่าสามารถลด susceptibility ของยาได้มากกว่า 2 เท่า (2.5-21 เท่า) ในการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-2 โดยมีการ combinations ของ substitutions ตำแหน่ง A153G/N155H/S163G และ E92Q/T97A/N155H/S163D สามารถลด susceptibility ของยาได้ถึง 4 เท่า และในส่วนของตำแหน่ง E92Q/N155H และ G140S/Q148R สามารถลด susceptibility ได้ 8.5 เท่าและ 17 เท่า ตามลำดับ นอกจากนี้ dolutegravir ยังสามารถยับยั้งเชื้อ HIV-1 clones ที่มีการกลายพันธุ์ของ 2 NNRTI-resistant, 3 NRTI-resistant และ 2 PI-resistant เทียบเท่ากับ wild-type strain

ผลต่อระบบร่างกาย⁶

มีการทดลองเพื่อดูผลต่อ renal function ของ dolutegravir ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 37 ราย อาสาสมัครทุกคนได้รับ dolutegravir 50 mg หรือ ยาหลอก โดยแบ่งตามวิธีการรับประทานยาคือ วันละครั้ง (จำนวน 12 ราย) วันละสองครั้ง (จำนวน 13 ราย) หรือยาหลอกวันละครั้ง (จำนวน 12 ราย) รับประทาน 14 วัน เมื่อวัดค่าจากการเก็บปัสสาวะแบบ 24 ชั่วโมง พบว่าเมื่อรับประทานยา 14 วัน ค่า creatinine clearance ในอาสาสมัครที่ได้รับยาวันละครั้งและวันละสองครั้ง มีค่าลดลงร้อยละ 9 และ 13 ตามลำดับ แต่ทั้งสองกลุ่มไม่มีผลต่อ actual glomerular filtration rate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตรวจสอบโดย clearance ของ probe drug (iohexol)) หรือ effective renal plasma flow (ตรวจสอบโดย clearance ของ probe drug (para-amino hippurate)) เมื่อเทียบกับยาหลอก

งานวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 42 ราย ได้รับยาหลอก dolutegravir suspension (250 mg) และ moxifloxacin (400 mg) โดยอาสาสมัครได้รับยาทั้ง 3 ชนิด ทีละชนิด ห่างกัน 14 วัน และรับประทานยาแต่ละชนิดครั้งเดียวแบบสุ่มลำดับในการให้ยา พบว่า dolutegravir ไม่มีผล prolong QTc interval หลังรับประทานยาไปแล้ว 24 ชั่วโมง

เภสัชจลนศาสตร์^{3,6}

การดูดซึมยา

ปัจจุบันยังไม่มีค่า absolute bioavailability ของยา dolutegravir โดยได้ระดับยาในเลือดสูงที่สุดหลังรับประทานยา dolutegravir 2-3 ชั่วโมง นอกจากนั้นการรับประทานยวันละครั้งจะทำให้ระดับยาเข้าสู่ steady state เมื่อผ่านไปประมาณ 5 วัน

Dolutegravir ดูดซึมได้อย่างรวดเร็วหลังการรับประทานยา สามารถรับประทานพร้อมอาหารหรือไม่พร้อมก็ได้ แต่เมื่อรับประทานพร้อมอาหารแล้ว

อาหารจะเพิ่มปริมาณการดูดซึมของยาและมีผลทำให้อัตราการดูดซึมยาช้าลง โดยเฉพาะอาหารที่มีไขมันเป็นส่วนประกอบสามารถเพิ่มค่าพื้นที่ใต้กราฟระดับยาในเลือดกับเวลา (AUC), ระดับยาในเลือดสูงสุด (Cmax) รวมถึง เวลาที่ได้รับระดับยาในเลือดสูงสุด (Tmax) ได้ โดยอาหารที่มีไขมันต่ำ ปานกลางและสูงสามารถเพิ่มค่า AUC ร้อยละ 33, 41 และ 66 ตามลำดับ เพิ่มค่า Cmax ร้อยละ 46, 52 และ 67 ตามลำดับ และยังสามารถยืดเวลา Tmax เป็น 3, 4 และ 5 ชั่วโมง ตามลำดับจากเดิม 2 ชั่วโมงเมื่ออยู่ภายใต้สภาวะอดอาหาร

การกระจายยา

การจับกับโปรตีนในเลือด (protein binding): dolutegravir เป็นยาที่สามารถจับโปรตีนในเลือดได้ดีมาก โดยมากกว่าร้อยละ 98.9 ของปริมาณยาในเลือดจับกับโปรตีนจึงไม่สามารถนำยาออกจากเลือดโดยกระบวนการ hemodialysis และการจับกับโปรตีนไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของ dolutegravir ในเลือด โดยปริมาตรการกระจายยา (apparent volume of distribution (Vd/F)) หลังการรับประทานยาเม็ด 50 mg วันละครั้งจะมีค่าประมาณ 17.4 ลิตร แต่ในกรณีรับประทานยาในรูปแบบยาแขวนตะกอนจะมีค่าประมาณ 12.5 ลิตร

Cerebrospinal Fluid (CSF): มีการศึกษาการให้ยา dolutegravir 50 mg วันละครั้งร่วมกับ abacavir/lamivudine ในอาสาสมัคร 12 รายที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน พบว่าค่ามัธยฐานความเข้มข้นของยา dolutegravir ใน CSF เป็น 13.2 ng/mL (3.74 ng/mL -18.3 ng/mL) หลังรับประทานยาไป 2 - 6 ชั่วโมงขณะที่ได้รับการรักษาไปนาน 16 สัปดาห์

เมแทบอลิซึม

Dolutegravir จะถูกเปลี่ยนสภาพผ่านทางตับเป็นหลักโดยกระบวนการ glucuronidation (อาศัยเอนไซม์ UGT1A1) และ oxidation (อาศัยเอนไซม์ CYP3A) ได้เมแทบอลิต์ ดังนี้ ether glucuronidated dolutegravir (ตัวหลัก), benzylic carbon

oxidated dolutegravir (ส่วนน้อย) หรือ hydrolytic N-dealkylated dolutegravir (ส่วนน้อย) นอกจากนี้ในการทดลองยังพบว่า dolutegravir เป็น substrate ของ UGT1A3, UGT1A9, BCRP และ P-gp อีกด้วย

การศึกษา meta-analysis พบว่า dolutegravir clearance จะลดลงร้อยละ 32 และค่า AUC จะเพิ่มขึ้นร้อยละ 46 ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่มี genotypes ของ UGT1A1 ที่มี poor metabolism เมื่อเทียบกับ normal metabolism นอกจากนี้การทดลองพบว่า dolutegravir สามารถยับยั้ง renal organic cation transporter inhibitor (OCT2) และในการทดลองทางคลินิกพบว่า dolutegravir สามารถยับยั้ง tubular secretion ของ creatinine ผ่านทางการยับยั้ง OCT2 จึงทำให้ค่า creatinine เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม ไม่มีผลกับ actual glomerular filtration rate

การกำจัดยา

ยาจะถูกขับออกทางอุจจาระและทางปัสสาวะเป็นหลัก โดยร้อยละ 53 ของขนาดยา dolutegravir ทั้งหมดจะถูกขับออกในรูปแบบที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางอุจจาระ และประมาณร้อยละ 31 ของขนาดยาทั้งหมดจะถูกขับออกผ่านทางปัสสาวะในรูปแบบ ether glucuronidated (ร้อยละ 18.9 ของขนาดยาทั้งหมด), benzylic carbon oxidated (ร้อยละ 3 ของขนาดยาทั้งหมด) หรือ hydrolytic N-dealkylated (ร้อยละ 3.6 ของขนาดยาทั้งหมด) นอกจากนี้สามารถขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงน้อยกว่าร้อยละ 1 ของขนาดยาทั้งหมด โดยยา dolutegravir จะมี apparent clearance 1 L/hr และมีค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) ประมาณ 14 ชั่วโมง

ปฏิกิริยาระหว่างยา^{3,6}

ห้ามใช้ยา dolutegravir ร่วมกับ dofetilide หรือ pilsicainide เพราะอาจทำให้เพิ่มระดับยาในเลือดของสองตัวนี้และ ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงได้ เช่นผลข้างเคียงทางหัวใจ จนอาจเสียชีวิตได้

เพราะ dolutegravir ยับยั้ง renal organic cation transporter 2 (OCT2)

ไม่ควรรับประทานยาพร้อมกับ antacid หรือ laxative เช่น aluminum, magnesium หรือร่วมกับ sucralfate หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีตัวประกอบ เช่น calcium หรือ iron เพราะจะทำให้รบกวนการดูดซึมของยา dolutegravir ดังนั้นถ้าจำเป็น ให้รับประทาน dolutegravir 2 ชั่วโมงก่อน หรือ 6 ชั่วโมงหลังรับประทานยาหรือผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของตัวประกอบดังกล่าว แต่ในกรณีของ iron และ calcium นั้นหากรับประทานพร้อมอาหารสามารถให้ dolutegravir พร้อม iron และ calcium ได้ เพราะการรับประทานพร้อมอาหารช่วยเพิ่มระดับยาของ dolutegravir

Dolutegravir สามารถยับยั้ง OCT2 และ toxin extrusion transporter (MATE) 1 efflux transporter ทำให้ระดับยา metformin เพิ่มขึ้นได้ ถ้ามีการเริ่มยา metformin หรือ dolutegravir ควรจำกัดขนาดยา metformin ทั้งหมดให้ไม่เกิน 1,000 mg ต่อวัน ถ้ามีการหยุดใช้ยา dolutegravir ให้ปรับขนาดยา metformin ใหม่อีกครั้ง

นอกจากนั้นควรระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาที่เป็น UGT1A หรือ CYP3A inducers (carbamazepine, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, phenytoin, phenobarbital, St. John's wort, tipranavir/ritonavir หรือ rifampin) โดยควรหลีกเลี่ยงหรืออาจจำเป็นต้องปรับขนาดยา dolutegravir

การศึกษาทางคลินิก^{3,6,7}

ยา dolutegravir มีการศึกษาทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก ดังนี้

- การศึกษาในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน เช่น งานวิจัย SPRING-2 ที่ทำการศึกษาโดยให้อาสาสมัครได้รับยาผสม tenofovir/emtricitabine หรือ abacavir/lamivudine พร้อมกับยา dolutegravir 50 mg วันละครั้ง หรือ raltegravir 400 mg วันละ 2 ครั้ง เมื่อเทียบ

ประสิทธิภาพของยา dolutegravir พบว่าไม่ด้อยไปกว่า raltegravir โดยสัปดาห์ที่ 96 กลุ่ม dolutegravir มีอาสาสมัครที่สามารถลดระดับ viral load เหลือน้อยกว่า 50 copies/mL เป็นจำนวนร้อยละ 82 ในขณะที่กลุ่ม raltegravir มีอาสาสมัครที่มีระดับ viral load น้อยกว่า 50 copies/mL เป็นจำนวนร้อยละ 78

- งานวิจัย FLAMINGO ที่ศึกษาในประชากรที่ติดเชื้อเอชไอวี พบว่า dolutegravir 50 mg วันละครั้ง มีประสิทธิภาพที่ดีกว่า darunavir/ritonavir 800/100 mg วันละครั้ง โดยในสัปดาห์ที่ 96 พบว่าการตอบสนอง (HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 copies/mL) ต่อยาในกลุ่ม dolutegravir เป็นร้อยละ 80 ในขณะที่กลุ่ม darunavir/ritonavir นั้นมีการตอบสนองร้อยละ 68 โดยอัตราการเกิด adverse events ที่ทำให้อาสาสมัครยุติการเข้าร่วมงานวิจัยคือ ร้อยละ 3 ในอาสาสมัครที่ได้รับ dolutegravir และร้อยละ 6 ในอาสาสมัครที่ได้รับ darunavir/ritonavir

- งานวิจัย SINGLE ที่ใช้ยา dolutegravir และ Epzicom (เป็นสูตรผสม abacavir/lamivudine) เทียบกับ ยา fixed-dose efavirenz/emtricitabine/tenofovir พบว่าในสัปดาห์ที่ 144 อาสาสมัครกลุ่ม dolutegravir ที่สามารถลดระดับ viral load เหลือน้อยกว่า 50 copies/mL มีจำนวนร้อยละ 71 เมื่อเทียบกับอีกกลุ่มคือร้อยละ 63 โดยผลข้างเคียงที่พบใน SPRING-2 และ SINGLE ระดับ grade 2-4 คือ ระดับ ALT, AST total bilirubin, creatinine kinase, lipase สูงขึ้น มี hyperglycemia และ total neutrophil ลดลง ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัย FLAMINGO

- งานวิจัยในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่เคยได้รับการรักษามาก่อน เช่น งานวิจัย SAILING ได้แบ่งอาสาสมัครออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรก คือ อาสาสมัครที่ได้รับ dolutegravir และกลุ่มที่ 2 ได้รับ raltegravir พบว่ามีความไม่แตกต่างกัน โดยในสัปดาห์ที่ 48 จำนวนอาสาสมัครที่สามารถลดระดับ viral load ให้เหลือน้อยกว่า 50 copies/mL มี

ร้อยละ 71 ในขณะที่กลุ่ม raltegravir มีร้อยละ 64 ส่วนผลข้างเคียงจะพบคล้ายๆ กับงานวิจัย SPRING-2 และ SINGLE

- การศึกษาในอาสาสมัครที่มี virological failure และมีการดื้อยา raltegravir หรือ elvitegravir มาก่อนนั้นคือการศึกษา VIKING 3 โดยในวันที่ 8 ของการรักษา dolutegravir สามารถลดค่าเฉลี่ยของ HIV-1 RNA ได้ $1.4 \log(10)$ copies/mL จาก baseline โดยในสัปดาห์ที่ 48 นั้นมีจำนวนร้อยละ 63 ที่สามารถลดระดับ viral load ได้น้อยกว่า 50 copies/mL ซึ่งแสดงให้เห็นว่ายา dolutegravir สามารถใช้ได้กับผู้ดื้อยา กลุ่ม integrase inhibitor ได้บางส่วน ซึ่งอาจมาจาก scaffolds ของยา dolutegravir ที่มี streamline ที่มากกว่าใน raltegravir และ elvitegravir โดยเมื่อดูตำแหน่งโครงสร้างส่วน catalytic pocket พบว่า dolutegravir มีช่องว่างระหว่าง Mg²⁺ ตรรกฐาน catalytic pocket กับ Y143 ตรงส่วนบนของ catalytic loop ที่น้อยกว่ายาอีกสองตัว จึงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ dolutegravir ยังสามารถใช้ได้ในผู้ดื้อยา raltegravir หรือ elvitegravir แล้ว โดยในสัปดาห์ที่ 48 พบค่า lab ที่ผิดปกติ grade 2-4 คือ ALT สูงขึ้นในอาสาสมัครจำนวนร้อยละ 9, AST สูงขึ้นในอาสาสมัครจำนวนร้อยละ 8, cholesterol สูงขึ้นในอาสาสมัครจำนวนร้อยละ 10, creatine kinase สูงขึ้นในอาสาสมัครจำนวนร้อยละ 6, hyperglycemia ในอาสาสมัครจำนวนร้อยละ 14, lipase สูงขึ้น ในอาสาสมัครจำนวนร้อยละ 10, และมีค่า hematology laboratory grade 3-4 ร่วมด้วยกับ neutropenia ในอาสาสมัครจำนวนร้อยละ 2

- งานวิจัย SWORD-1 และ SWORD-2 ที่นำอาสาสมัครที่มี stable regimen แล้ว (2 NRTI ร่วมกับ INI, NNRTI, หรือ PI) และไม่มีประวัติ treatment failure รวมถึงไม่มีประวัติการดื้อยา dolutegravir หรือ rilpivirine มาก่อน แล้วนำมาแบ่งกลุ่มอาสาสมัครแบบ 1:1 กลุ่มแรกยังคงใช้ยาสูตรเดิมไปแต่กลุ่มที่สองให้เปลี่ยนสูตรยาไปใช้

dolutegravir 50 mg ร่วมกับ rilpivirine 25 mg วันละครั้ง โดยในสัปดาห์ที่ 48 สัดส่วนของอาสาสมัครที่มี HIV-1 RNA levels น้อยกว่า 50 copies/mL มีจำนวนร้อยละ 95 ในทั้งสองกลุ่ม โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อยของทั้งสองกลุ่มในสัปดาห์ที่ 48 คือ ท้องเสีย (กลุ่มได้รับยาเดิม <จำนวนร้อยละ 1, กลุ่มเปลี่ยนยาจำนวนร้อยละ 2) และ ปวดศีรษะ (กลุ่มได้รับยาเดิมจำนวนร้อยละ 0, กลุ่มเปลี่ยนยาจำนวนร้อยละ 2)

- การศึกษา ARIA ที่เปรียบเทียบ efficacy และ safety ของ dolutegravir/abacavir/lamivudine กับ tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine ร่วมกับ atazanavir/ritonavir สัปดาห์ที่ 48 พบว่า มีอาสาสมัครที่ HIV RNA viral loads น้อยกว่า 50 copies/mL ในกลุ่ม dolutegravir จำนวนร้อยละ 82 และในกลุ่ม atazanavir จำนวนร้อยละ 71

- งานวิจัย IMPAACT P1093 ศึกษาในอาสาสมัครที่เป็นเด็ก ให้อาสาสมัครได้รับ dolutegravir ร่วมกับ optimized background regimen ทำการศึกษาเป็น 2 cohort โดย cohort 1 อายุ 12 ถึงน้อยกว่า 18 ปี cohort 2 อายุ 6 ถึงน้อยกว่า 12 ปี วัด viral load ที่สัปดาห์ที่ 24 พบอาสาสมัครที่มี viral load น้อยกว่า 50 copies/mL ใน cohort 1 จำนวนร้อยละ 70 และ 61 ตามลำดับ ใน cohort 2 พบผลข้างเคียงในสัดส่วนคล้ายกับผู้ใหญ่ โดยพบผลข้างเคียง grade 2 คือ neutrophil count ลดลง และท้องเสีย แต่ไม่มีรายงานผลข้างเคียง grade 3 หรือ 4

คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา^{1,2}

ตาม Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV (17 oct 2017) ให้เริ่มยาในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีโดยแนะนำให้ใช้สูตรหลักๆ โดยใช้ 2NRTIs (แนะนำ ABC/3TC ถ้า HLA-B*5701 negative, TAF/FTC หรือ TDF/FTC) ร่วมกับ INI (DVG, EVG หรือ RAL) โดยในบางกรณี

ตารางที่ 1 แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทยปี พ.ศ. 2560

NRTIs		NNRTIs	ยาตัวที่สามอื่น ๆ
แนะนำ		แนะนำ	แนะนำ
TDF/FTC		EFV หรือ RPV	+ LPV/r
TDF + 3TC	+		ในกรณีผู้ป่วย
หรือทางเลือก		หรือ	ไม่สามารถ
ABC + 3TC		NVP	รับประทานยา
AZT + 3TC			NNRTIs ได้
			หรือทางเลือก
			ยากลุ่ม INSTI

อาจจำเป็นต้องใช้ยานอกเหนือจากนี้ ด้วยข้อจำกัด guideline จะแนะนำเพิ่มเติม คือ

- 2NRTIs (แนะนำ ABC/3TC ถ้า HLA-B*5701 negative, TAF/FTC หรือ TDF/FTC) ร่วมกับ Boosted PI (ATV หรือ DRV)

- 2NRTIs (แนะนำ TAF/FTC หรือ TDF/FTC) ร่วมกับ NNRTI (EFV หรือ RPV) เป็นต้น

ส่วนแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทยปี พ.ศ. 2560 แนะนำว่าสามารถเริ่มยาในผู้ป่วยทุกรายทุกจำนวน CD4 โดยมิหลักการให้ตามตารางที่ 1

จากตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่าประเทศไทยปรับเปลี่ยนสูตรเนื่องจากราคาและข้อจำกัดด้านการเข้าถึงยา เพราะยากลุ่มเหล่านี้มีราคาค่อนข้างสูง ผู้ที่สามารถเข้าถึงจะต้องเป็นผู้ที่มีสิทธิ์เบิกจ่ายหรือจ่ายเองหรือมีเกณฑ์ที่จำเป็นต้องใช้ยากลุ่มเหล่านี้จริงๆ ถึงจะเบิกได้ ทำให้ประชาชนที่ไม่เข้าเกณฑ์เหล่านี้ได้รับยาตามสิทธิ์ที่ได้รับแทน

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ⁶

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย

- ระบบต่อมไร้ท่อ: hyperglycemia เป็น grade 2-4 พบได้ถึงร้อยละ 12

- ตับ: serum lipase level พบเพิ่มขึ้น เป็น grade 3-4 ร้อยละ 1-8

- ระบบประสาท: เวียนศีรษะ (ปานกลางถึงรุนแรง) พบน้อยกว่าร้อยละ 1, ปวดศีรษะ (ปานกลาง

ถึงรุนแรง) พบได้ถึงร้อยละ 2, นอนไม่หลับ เป็น grade 1 พบร้อยละ 1-7 และ grade 2-4 พบน้อยกว่าร้อยละ 1-3

ผลข้างเคียงอื่นๆ ที่พบ

- ผิวหนัง: pruritus พบน้อยกว่าร้อยละ 2, rash (ปานกลางถึงรุนแรง) พบน้อยกว่าร้อยละ 1

- ระบบต่อมไร้ท่อ: serum cholesterol พบสูงขึ้น เป็น grade 2-4 ร้อยละ 8 และยังสามารถเกิด dyslipidemia, HDL level เพิ่มขึ้น, low density lipoprotein cholesterol สูงขึ้น หรือ serum triglycerides สูงขึ้น

- ระบบช่องท้อง: abdominal discomfort พบน้อยกว่าร้อยละ 2, abdominal pain พบน้อยกว่าร้อยละ 2, ท้องเสีย (ปานกลางถึงรุนแรง) พบได้ถึงร้อยละ 1, flatulence พบน้อยกว่าร้อยละ 2, คลื่นไส้ (ปานกลางถึงรุนแรง) พบได้ถึงร้อยละ 1, upper abdominal pain พบน้อยกว่าร้อยละ 2, อาเจียน พบน้อยกว่าร้อยละ 2

- ระบบโลหิต: neutropenia เป็น grade 2 พบร้อยละ 2-3 และ grade 3-4 พบร้อยละ 1-2

- ตับ: ALT level พบสูงขึ้น เป็น grade 2-4 พบได้ถึงร้อยละ 8, hepatitis B และ/หรือ C coinfection เป็น grade 2-4 พบร้อยละ 8-16, AST level พบสูงขึ้น เป็น grade 2-4 พบได้ถึงร้อยละ 6, ตับอักเสบ พบน้อยกว่าร้อยละ 2, serum bilirubin พบสูงขึ้น เป็น grade 2 พบได้ถึงร้อยละ 2 และ grade 3 พบได้ถึง ร้อยละ 1

- ระบบภูมิคุ้มกัน: hypersensitivity reaction พบได้ถึงร้อยละ 1, immune reconstitution syndrome (พบไม่บ่อย)

- กล้ามเนื้อ: กล้ามเนื้ออักเสบ พบน้อยกว่าร้อยละ 2

- ระบบประสาท: dream disorder (ปานกลางถึงรุนแรง) พบน้อยกว่าร้อยละ 1, vertigo รวมถึงมี case series ที่พบความผิดปกติทางด้าน neuropsychiatric (sleep disturbances, depression, anxiety, suicidal ideation) ได้

- ไต: creatine kinase level พบสูงขึ้นระดับ grade 2 ร้อยละ 1-3 และ grade 3-4 พบร้อยละ 3-4

มีการทดสอบให้ยา dolutegravir 250 mg ในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าไม่มีปัญหาและไม่มีข้อมูลความเป็นพิษที่เจาะจง

ข้อบ่งใช้

ยา dolutegravir มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษา HIV1 infection ในผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี ที่มีน้ำหนักอย่างน้อย 30 กิโลกรัม ร่วมกับยาต้านเอชไอวีตัวอื่น และสำหรับใช้ร่วมกับ rilpivirine เพื่อรักษา HIV-1 infection ในผู้ใหญ่ที่มี virological suppressed (HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 copies/mL) ที่รับประทาน stable antiretroviral regimen มาอย่างน้อย 6 เดือน โดยไม่เคยมีประวัติ treatment failure หรือมีการตรวจพบตำแหน่งการดื้อยาที่เกี่ยวข้อง

ขนาดยาและวิธีการบริหารยา^{3,6}

ผู้ป่วยเด็กหรือวัยรุ่นน้ำหนัก 30 ถึงน้อยกว่า 40 กิโลกรัม รับประทาน 35 mg วันละครั้ง

ผู้ป่วยเด็กหรือวัยรุ่นหรือผู้ใหญ่ น้ำหนักเท่ากับ 40 กิโลกรัมขึ้นไป รับประทาน 50 mg วันละครั้ง

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อต่อยากลุ่ม integrase รับประทาน 50 mg วันละสองครั้ง แต่ต้องดูแบบแผนการดื้อยาก่อนเสมอ

เมื่อรับประทานยาร่วมกับยาที่เป็น UGT1A

หรือ CYP3A inducers (carbamazepine, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir หรือ rifampin) ให้รับประทาน 50 mg วันละสองครั้ง แต่ถ้าเคยรับประทานยากลุ่ม INIs และผู้ป่วยอาจมีความเสี่ยงที่จะดื้อยาให้เปลี่ยนสูตรยาที่ไม่มี inducers

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ระมัดระวังการใช้ยา แต่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง และยังไม่มียาข้อมูลในผู้ป่วยที่ต้องล้างไต

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ระมัดระวังการใช้ยา แต่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อยหรือปานกลาง และยังไม่มียาข้อมูลในผู้ป่วยที่มีการทำงานตับบกพร่องรุนแรง

ผู้สูงอายุ

ข้อมูลในผู้ป่วยอายุ 65 ปีขึ้นไปมีอยู่อย่างจำกัด

การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

พบว่าการใช้ dolutegravir ในช่วงตั้งครรภ์ 4 สัปดาห์แรกอาจทำให้เกิด neural tube defect จึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์และระยะห่างของประจำเดือนครั้งสุดท้ายน้อยกว่า 8 สัปดาห์ ทั้งในผู้ที่เริ่มยาใหม่หรือผู้ที่ใช้ dolutegravir เดิม

ในสตรีให้นมบุตร หลักฐานที่มีตอนนี้ไม่เพียงพอที่จะสรุปว่ามีความเสี่ยงหรือไม่ แต่ให้เปรียบเทียบประโยชน์กับความเสี่ยงในการส่งยาที่ระหว่างการให้นมบุตร

ข้อห้ามใช้

- ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยา

- ใช้ยาร่วมกับ dofetilide และ pilsicainide

บทสรุป

ยา dolutegravir เป็นยาในกลุ่ม integrase inhibitor ที่สามารถรับประทานวันละครั้ง และไม่

จำเป็นต้องพร้อมอาหาร สามารถรับประทานก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ ไม่จำเป็นต้องใส่ boosting agent นอกจากนี้ยังพบปฏิกริยาระหว่างยาน้อยกว่ากลุ่ม NNRTIs และกลุ่ม PIs เพราะยามีผลต่อ CYP3A ค่อนข้างน้อย เมื่อเทียบกับกลุ่มยาเหล่านี้ แต่อย่างไรก็ตาม dolutegravir จะถูกเปลี่ยนแปลงผ่าน UGT1A1 เป็นหลัก ซึ่งอาจทำให้เกิดปฏิกริยาระหว่างยาได้ รวมถึง dolutegravir สามารถยับยั้ง OCT2 ทำให้เกิดปฏิกริยากับยาอื่นๆ อีกเช่น metformin รวมถึงทำให้ระดับ creatinine ในเลือดสูงขึ้น

ได้แม้จะไม่กระทบกับ GFR ส่วนข้อดีอีกประการคือมีความดื้อยาได้ยาก (high genetic barrier resistance)

แต่อย่างไรก็ตามก็ยังพบข้อจำกัดในการใช้ยา เนื่องจากราคาที่ค่อนข้างสูงทำให้การเข้าถึงยาได้ยาก ยังคงพบปัญหาเรื่องการรับประทานยาร่วมกับ cation อื่นๆ เช่น aluminium, calcium, magnesium ซึ่งอาจทำให้มีผลกับผู้ป่วยที่ใช้ยาเหล่านี้บ่อยครั้ง อาจพบปัญหาเรื่องผลข้างเคียงจากยา คือ neuropsychiatric ได้ (พบได้น้อยมาก) ทำให้ต้องระวังการใช้ในกลุ่มที่มีปัญหาเหล่านี้

เอกสารอ้างอิง

1. กลุ่มโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข[อินเทอร์เน็ต].กรุงเทพฯ. Thiaidsociety. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี [สืบค้นเมื่อ 25 มกราคม 2561]. สืบค้นจาก: http://www.thiaidsociety.org/index.php?option=com_content&view=article&id=79&Itemid=86
2. AIDSInfo Drug Database [internet]. Rockville. AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV 2018. [cited 2018 October 25]. Available from <http://aidsinfo.nih.gov>
3. US FDA. Drug Database [internet]. Maryland. US FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION ticvay 2017. [cited 25 Jan 2018]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204790s014lbl.pdf
4. Greig SL, Deeks ED. Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Single-Tablet Regimen: A Review of Its Use in HIV-1 Infection. *Drugs*. 2015;75(5):503-14.
5. Yadav G, Kumar P, Kumar Y, Singh PK. Dolutegravir, Second Generation Integrase Inhibitor: A New Hope for HIV Patient. *Der Pharma chemical*. 2018;10(4):11-18.
6. Micromedex? [database on the internet]. Colorado. Thomson Reuter (Healthcare); c2018. DRUGDEX® System, Dolutegravir. [cited 2018 January 25]. Available from <http://micromedexsolutions.com>.
7. Underwood MR, Johns BA, Sato A, Martin JN, Deeks SG, Fujiwara T. The Activity of the Integrase Inhibitor Dolutegravir Against HIV-1 Variants Isolated From Raltegravir-Treated Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(3):297-301.

อาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าจากสารทึบรังสี และกรณีศึกษา

วสุรัตน์ สังวรรณ, ภ.บ.*

บทนำ^{1,2}

ในปัจจุบันมีการใช้ iodinated contrast media เพื่อช่วยการวินิจฉัยภาวะความผิดปกติของอวัยวะภายในต่างๆ อย่างแพร่หลาย ซึ่งในปัจจุบันสามารถแบ่งกลุ่ม iodinated contrast media ได้ 4 กลุ่มตามโครงสร้างทางเคมี และคุณสมบัติการแตกตัวในสารละลาย ซึ่งทำให้เกิดความแตกต่างกันในเรื่อง osmolality ตามตารางที่ 1^{1,2}

รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก iodinated contrast media พบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 0.6-12.7^{3,4} โดยทั่วไปสามารถแบ่งกลุ่มอาการไม่พึงประสงค์ได้ 2 ประเภท ตามระยะเวลาของการได้รับ iodinated contrast media ถึงเวลาที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลัน (immediate reaction) ที่มักเกิดภายใน 1 ชั่วโมงหลังได้รับ iodinated contrast media และอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า (delayed reac-

tion) ที่มักเกิดหลังจาก 1 ชั่วโมงถึง 1 สัปดาห์หลังได้รับ iodinated contrast media^{5,6} ซึ่งโดยปกติอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า มีอุบัติการณ์ที่น้อยกว่าอาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลัน อยู่พอสมควร⁶ จากอุบัติการณ์การเกิดที่น้อย ร่วมกับระยะเวลาที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์อาจมีช่วงเวลาที่ค่อนข้างนานก็ได้ จึงอาจส่งผลให้บุคลากรทางการแพทย์ขาดความตระหนักถึง หรือเกิดความคลาดเคลื่อนในการประเมินหาสาเหตุเมื่อผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าจาก iodinated contrast media ด้วยเหตุผลที่กล่าวมานั้น จึงเป็นที่มาของการทบทวนวรรณกรรม และรายงานกรณีศึกษาครั้งนี้

อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยง

อาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าจาก iodinated contrast media มีอุบัติการณ์การเกิดอยู่ประมาณร้อยละ 1-3^{6,7} โดยการศึกษาบางฉบับระบุว่า iodi-

ตารางที่ 1 ประเภทของ iodinated contrast media ที่ใช้บ่อย แบ่งตามโครงสร้างทางเคมีและ osmolality^{1,2}

ประเภทของ iodinated contrast media	ตัวอย่างชื่อสามัญ iodinated contrast media	Osmolality (mOsm.kg ⁻¹)
Ionic monomeric	Meglumine iothalamate, meglumine ioxithalamate, sodium amidotrizoate	1,400-1,800
Ionic dimeric	Ioxaglate	600
Nonionic monomeric	Iohexol, iopentol, ioxitol, iomeprol, iopromide, iobitridol, iopamidol, ioversol	600-850
Nonionic dimeric	Iotrolan, iodixadol	280

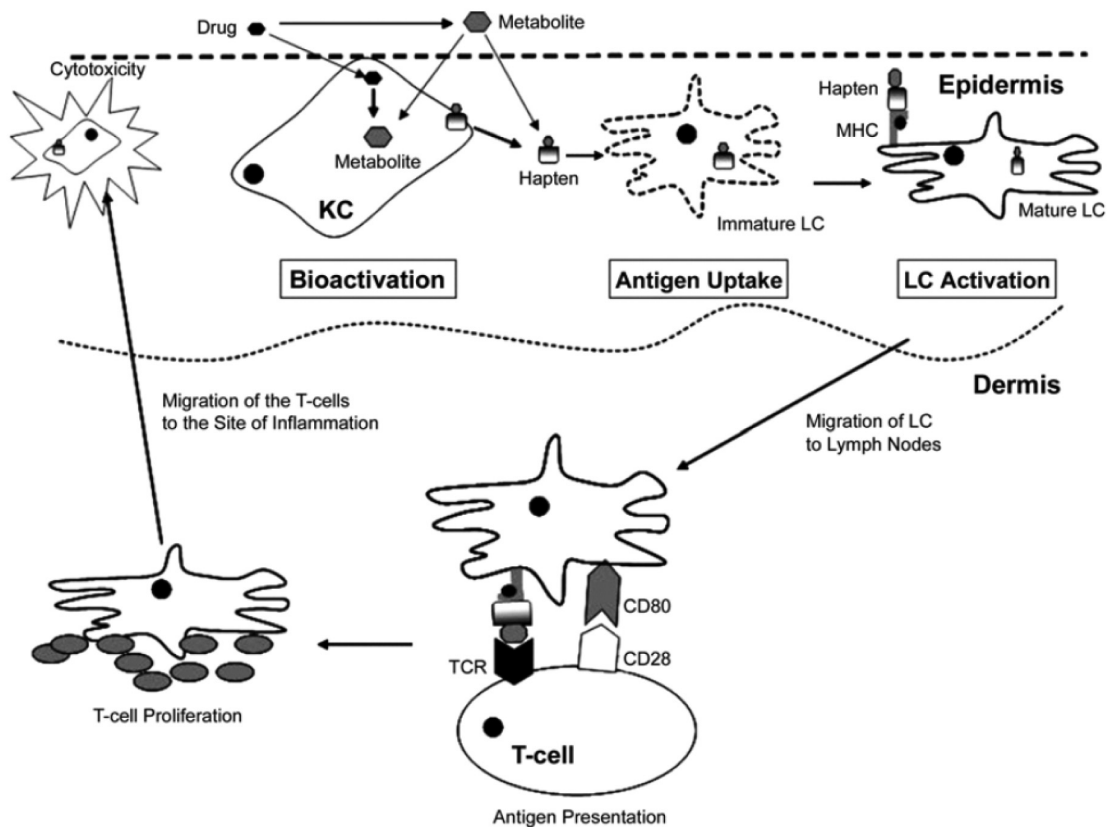
*หน่วยแพทย์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

xanol มีอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้ามากกว่า nonionic low osmolality contrast media ตัวอื่นๆ⁸ ขณะที่การศึกษาของ Schild และคณะระบุว่า nonionic dimeric contrast media จะมีโอกาสเกิด อาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า ได้มากกว่า เมื่อเทียบกับ nonionic monomeric contrast media^{9,10}

ปัจจุบันพบว่า การที่ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าจาก iodinated contrast media มาก่อน เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า อีกในการใช้ iodinated contrast media ครั้งต่อไป ขณะที่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลัน จะไม่จัดว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า^{11,12}

กลไกการเกิด

สำหรับกลไกหลักของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าจาก iodinated contrast media เชื่อว่าเกิดการกระตุ้นผ่านระบบภูมิคุ้มกันทาง T cell เนื่องจากลักษณะอาการแสดงของอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า ส่วนใหญ่แสดงออกเป็นผื่นแบบ maculopapular exanthema ซึ่งเป็นอาการแสดงที่จัดอยู่ในประเภท T cell-mediated hypersensitivity ดังรูปที่ 1 และระยะเวลาของการแสดงอาการนั้นส่วนใหญ่มักพบที่ 2-10 วัน หลังได้รับ iodinated contrast media ในกรณีที่ไม่เคยได้รับมาก่อน และหากได้รับ iodinated contrast media ชนิดเดิมหรือคล้ายคลึงกัน ระยะเวลาของการแสดงอาการจะสั้นลงอยู่ที่ประมาณ 1-2 วัน ซึ่งเป็นลักษณะของการแพ้ยา



รูปที่ 1 แสดงกลไกของการแพ้ยาที่ผ่านทางระบบภูมิคุ้มกันทาง T cell โดยทั่วไป¹³

CD 28 = Cluster of Differentiation 28; CD 80= Cluster of Differentiation 80; KC= keratinocytes; LC = Langerhans cells; MHC = major histocompatibility complex; TCR = T-cell receptor

ที่ผ่านทางระบบภูมิคุ้มกันทาง T cell โดยทั่วไป^{7,14}

นอกจากลักษณะของอาการแสดงและระยะเวลาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ที่ทำให้เชื่อว่ากลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าจาก iodinated contrast media นั้นผ่านการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทาง T cell แล้วยังได้มีการศึกษาทั้งในหลอดทดลอง และสิ่งมีชีวิตที่ให้ผลไปในแนวทางเดียวกัน กล่าวคือ มีการศึกษาการทดสอบทางผิวหนัง และการตรวจชิ้นเนื้อ พบว่า ผู้ป่วยที่ทำ delayed skin test ด้วย iodinated contrast media ที่เคยมีประวัติแพ้ แล้วได้ผลบวก และเมื่อตรวจชิ้นเนื้อพบการรวมตัวของ T cell ชนิด CD4 และ CD8 ในบริเวณดังกล่าว รวมไปถึงผลการทดสอบในหลอดทดลองที่ให้ผลบวก เมื่อนำเลือดของผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ iodinated contrast media มาทดสอบด้วยวิธี lymphocyte transformation test (LTT) ซึ่งการทดลองวิธีนี้เป็นการทดสอบความสามารถในการตอบสนองของ lymphocyte (ส่วนใหญ่เป็น T helper lymphocyte) ต่อแอนติเจนที่จำเพาะ โดยดูการตอบสนองจากการเปลี่ยนแปลง และแบ่งตัวของ lymphoblast¹⁵

อาการแสดง

อาการแสดงของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า มักเกิดในระยะเวลาประมาณ 1 ชั่วโมงถึง 1 สัปดาห์หลังได้รับ iodinated contrast media⁵⁻⁶ ส่วนใหญ่เป็นอาการแสดงทางผิวหนัง ลักษณะที่พบมากที่สุด คือ ผื่นแบบ maculopapular rash (MP rash) หรือ maculopapular exanthema (MPE) อุบัติการณ์การเกิดอยู่ในช่วงร้อยละ 37.5-91 โดยลักษณะที่พบบรองลงมาคือ urticaria และ angioedema อุบัติการณ์การเกิดอยู่ที่ร้อยละ 40-62.4^{8,24-26}

อาการทางผิวหนังอื่นๆ ที่อาจพบได้ แต่อุบัติการณ์ไม่สูงมากมีทั้งชนิดที่ไม่รุนแรง ได้แก่ fixed drug eruption, contact dermatitis และชนิดที่รุนแรง ได้แก่ Stevens-Johnson syndrome (SJS),

Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), Acute Generalized Exanthematic Pustulosis (AGEP)^{6,27-29}

นอกจากนี้ยังพบอาการอื่นที่ไม่ใช่อาการแสดงทางผิวหนัง ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ไข้ ง่วงซึม ปวดศีรษะ และสามารถพบอาการที่รุนแรงได้ด้วย เช่น ความดันโลหิตต่ำ และภาวะหัวใจหยุดเต้น อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบกลไกการเกิดอาการแสดงเหล่านี้ที่ชัดเจน²³

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าจาก iodinated contrast media สามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่

การซักประวัติทางคลินิกโดยการหาความสัมพันธ์ของระยะเวลาในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์กับการได้รับ iodinated contrast media ซึ่งเป็นวิธีที่ง่ายและสะดวกที่สุด แต่อย่างไรก็ตามวิธีนี้มีข้อจำกัดในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาอื่นร่วมด้วย หรือผื่นที่เกิดขึ้นอาจมีสาเหตุจากภาวะอื่น เช่น โรคผิวหนัง ซึ่งทำให้ผลการวินิจฉัยคลาดเคลื่อนหรือผิดพลาดได้ จึงอาจต้องใช้การวินิจฉัยแบบอื่นร่วมด้วย

การทดสอบทางผิวหนังโดยวิธี skin prick test, intradermal test และ patch test โดยแปลผลที่ระยะเวลา 20 นาที 48 ชั่วโมง และ 72 ชั่วโมง โดยที่วิธีการทำ intradermal test มีการแนะนำให้เจาะจาง 1 ต่อ 10 เนื่องจากอัตราการเกิดผลบวกจะลดลงถึงร้อยละ 40 เมื่อเทียบกับการทดสอบแบบที่ไม่เจาะจาง โดยผลการทดสอบทางผิวหนังมีอัตราการให้ผลบวกอยู่ที่ร้อยละ 18.7-66.7 ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ชนิดของ iodinated contrast media ชนิดของผื่น ระยะเวลาห่างที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ถึงเวลาที่ทำการทดสอบ ซึ่งระยะเวลาที่แนะนำในการทดสอบอยู่ในช่วง 2-6 เดือนหลังเกิดอาการไม่พึงประสงค์¹

ด้วยเหตุที่การทดสอบทางผิวหนังมีอัตราการให้ผลบวกที่ค่อนข้างแปรปรวน ดังนั้น ในกรณีที่การทดสอบทางผิวหนังให้ผลลบ จึงอาจใช้การทดสอบด้วยวิธี drug provocation test (DPT) เนื่องจาก

การศึกษาของ Torres และคณะทำงานศึกษาในปี ค.ศ. 2012 เกี่ยวกับการทดสอบทางผิวหนัง และ DPT ในผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าจาก iodinated contrast media พบว่าการทดสอบด้วยวิธี DPT ให้ผลบวกในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการทดสอบทางผิวหนังแล้วได้ผลลบ ถึงร้อยละ 34.6¹⁶

นอกจากนี้ยังมีการทดสอบทางเลือด เช่น การทดสอบในหลอดทดลองอย่าง LTT โดยทดสอบความสามารถในการตอบสนองของ lymphocyte ต่อ iodinated contrast media ที่จำเพาะ ซึ่งเป็นวิธีที่สามารถทดสอบได้แม้จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไปแล้วหลายปี อย่างไรก็ตาม LTT มีข้อจำกัดคล้ายวิธีทดสอบอื่นๆ คือ อัตราการให้ผลบวกที่ค่อนข้างแปรปรวนในแต่ละการศึกษา ซึ่งอยู่ในช่วงร้อยละ 13-75¹

การแพ้ข้ามกัน

ข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการแพ้ข้ามกันของ iodinated contrast media มีค่อนข้างจำกัด อย่างไรก็ตามมีการศึกษาของ Brockow และคณะในปี ค.ศ. 2009 ทำการศึกษา specificity และ sensitivity ของการทำ skin test ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ iodinated contrast media ทั้งแบบ immediate และ delayed reaction จำนวน 220 ราย พบว่าผู้ป่วยบางรายที่มีประวัติแพ้แบบ delayed reaction มีผลการทดสอบเป็นบวกกับ iodinated contrast media ตัวอื่นที่นอกเหนือจาก iodinated contrast media ที่ตนเคยมีประวัติแพ้ด้วย ซึ่งโดยสรุปของการศึกษานี้พบว่า iodixanol, iohexol, iopentol, ioversol และ iomeprol มีโอกาสแพ้ข้ามกันมากกว่า iodinated contrast media ตัวอื่นๆ ขณะที่ iodinated contrast media ที่มีโอกาสแพ้ข้ามกันน้อยได้แก่ ioxaglate, iopamidol, iopromide และ iobitridol¹⁷

การจัดการและการป้องกัน

โดยส่วนใหญ่แล้วอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าจาก iodinated contrast media สามารถหาย

เองได้ หรือให้การรักษาตามอาการ เช่น antihistamines และ/หรือ corticosteroids สำหรับอาการทางผิวหนัง antipyretics สำหรับบรรเทาอาการใช้ antiemetics สำหรับอาการคลื่นไส้ อาเจียน และอาจใช้สารน้ำกรณีผู้ป่วยมีอาการความดันโลหิตต่ำ ในกรณีที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง อาจพิจารณาปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญต่อไป

การเลือกใช้ iodinated contrast media ในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า ได้มีการแนะนำให้ทำการทดสอบ iodinated contrast media ที่ต้องการเลือกใช้ด้วยวิธีการทดสอบทางผิวหนัง และ DPT ก่อนเริ่มใช้จริง

จากข้อมูลในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการใช้ premedication ในผู้ป่วยที่เคยเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าจาก iodinated contrast media เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าการให้ antihistamines และ corticosteroids เป็น premedication ยังไม่พบประโยชน์ชัดเจนในผู้ป่วยกลุ่มนี้^{1,15}

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายชาวจีน อายุ 55 ปี เคยมีประวัติแพ้ Ultravist® (iopromide) อาการผื่นแดงคัน มาโรงพยาบาลวันที่ 16 สิงหาคม พ.ศ. 2560 ด้วยอาการปวดศีรษะมาก ได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์โดยใช้สารทึบรังสีเป็น Iomeron® (iomeprol) เวลาประมาณ 16.00 น. และ Hexabrix® (ioxaglate) เวลาประมาณ 18.00 น. จากนั้นผู้ป่วยเริ่มรู้สึกมีผื่นคันในช่วงเช้าของวันต่อมา แพทย์ตรวจร่างกายพบ generalized erythematous maculopapular (MP) rash on buttocks and thighs สงสัยสาเหตุจากยา จึงปรึกษาหน่วยแพ้ยา เมื่อหน่วยแพ้ยาประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับ กับอาการไม่พึงประสงค์แล้ว สงสัยสาเหตุจาก contrast media induced MP rash มากที่สุด เนื่องจากระยะเวลาห่างที่ได้รับสารทึบรังสีกับการเกิดผื่น อยู่ในช่วง 1 ชั่วโมงถึง 1 สัปดาห์ ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่สามารถเกิดอาการไม่พึงประสงค์

แบบล่าช้าจาก iodinated contrast media โดยหลังจากนั้น อาการผื่นยังคงลามมากขึ้นเป็นเวลาอีก 2-3 วัน ก่อนจะค่อยๆ คลายลง และหายสนิทโดยใช้เวลาหลังจากเกิดอาการผื่นประมาณ 1 สัปดาห์

เนื่องจากการได้รับ Iomeron® (iomprol) และ Hexabrix® (ioxaglate) อยู่ในระยะเวลาที่สามารถเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้าจาก iodinated contrast media ได้ทั้งคู่ ทำให้ทางหน่วยแพทย์ไม่สามารถแยกได้ชัดเจนว่า สารที่บ่งชี้ชนิดใดทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว จึงบันทึกประวัติแพ้สารที่บ่งชี้ทั้งสองชนิด โดยมีผลประเมิน Naranjo's algorithm อยู่ในระดับ possible

ในกรณีศึกษานี้มี iodinated contrast media ที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุของผื่นมากกว่า 1 ชนิด อาจมีการแนะนำให้ผู้ป่วยมาทำการทดสอบทางผิวหนัง และ/หรือ DPT เพื่อยืนยันการแพ้ที่ชัดเจน และหา iodinated contrast media ที่ผู้ป่วยจะสามารถใช้ได้ ในอนาคต แต่หากในบางสถานพยาบาลที่ไม่สามารถทำการทดสอบดังกล่าวได้ อาจจำเป็นต้องหลีกเลี่ยง iodinated contrast media ที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้

และ iodinated contrast media ที่มีรายงานการแพ้ข้ามกันได้ เช่น iodixanol, iohexol, iopentol, ioversol และ iomeprol หรือเปลี่ยนไปใช้การวินิจฉัยรูปแบบอื่น ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการวินิจฉัย

อย่างไรก็ตาม เภสัชกรสามารถมีบทบาทในการดูแลผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการแพ้ iodinated contrast media มาก่อนได้ โดยการให้ความรู้กับผู้ป่วยเกี่ยวกับการเกิด delayed adverse reactions จาก iodinated contrast media เพื่อให้ผู้ป่วยได้สังเกตอาการผิดปกติเมื่อกลับจากโรงพยาบาล และการปฏิบัติตัวเมื่อสงสัยแพ้ยา การให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์ด้านรังสีวินิจฉัย เกี่ยวกับการเฝ้าระวังการเกิดอาการแพ้ iodinated contrast media และการป้องกันหรือลดการเกิดการแพ้ในครั้งต่อไป การเสนอแนะแนวทางการทำ skin testing แก่แพทย์เพื่อประเมินการแพ้ที่เกิดขึ้นให้ชัดเจน และสามารถพิจารณา alternative iodinated contrast media หรือ alternative contrast agent ที่ผู้ป่วยสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัย

เอกสารอ้างอิง

- Gomez E, Ariza A, Blanca-Lopez N, Torres MJ. Nonimmediate hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:345-53.
- Dickinson MC, Kam PCA. Intravascular iodinated contrast media and the anaesthetist. *Anaesthesia* 2008;63:626-34.
- Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, Caoili EM, Wang G, Francis IR. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 409-15.
- Delaney A, Carter A, Fisher M. The prevention of anaphylactoid reactions to iodinated radiological contrast media: a systematic review. *BMC Med Imaging* 2006; 6:2.
- Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clement O, Barbaud A, Bircher A, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60:150-8.
- Christiansen C, Pichler WJ, Skotland T. Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations. *Eur Radiol* 2000; 10:1965-75.
- Brockow K. Contrast media hypersensitivity—scope of the problem. *Toxicology* 2005;209:189-92.
- Webb JA, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2003;13:181-4.
- Schild HH, Kuhl CK, Hubner-Steiner U, et al. Adverse events after unenhanced and monomeric and dimeric contrast-enhanced CT: a prospective randomized controlled trial. *Radiology* 2006; 240:56-64.
- Wolf GL, Arenson RL, Cross AP. A prospective

- trial of ionic vs nonionic contrast agents in routine clinical practice: comparison of adverse effects. *AJR* 1989;152:939-44.
11. Hosoya T, Yamaguchi K, Akutsu T, Mitsuhashi Y, Kondo S, Sugai Y, et al. Delayed adverse reactions to iodinated contrast media and their risk factors. *Radiat Med* 2000;18:39-45.
 12. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Matsuura K, Nakata H, et al. Full-scale investigation into adverse reaction in Japan. Risk factor analysis. The Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Invest Radiol* 1991;26 (suppl 1):S33-6.
 13. Roychowdhury S, Svensson CK. Mechanisms of drug-induced delayed-type hypersensitivity reactions in the skin. *The AAPS Journal* 2005; 7:E834-46.
 14. Brockow K. Immediate and delayed reactions to radiocontrast media: is there an allergic mechanism? *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29: 453-68.
 15. Brockow K. Immediate and delayed cutaneous reactions to radiocontrast media. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:180-90.
 16. Torres MJ, Gomez F, Dona I, Rosado A, Mayorga C, Garcia I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2012;67:929-35.
 17. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media: a European multicenter study. *Allergy* 2009;64:234-41.
 18. Ellis JH, Cohan RH, Davenport MS, et al. Allergic-like and physiologic reactions to intravascular iodinated contrast media. *ACR Manual on Contrast Media* 2017;10.3:24-30.
 19. Meth MJ, Maibach HI. Current understanding of contrast media reactions and implications for clinical management. *Drug Saf* 2006;29:133-41.
 20. Peterson A, Katzberg RW, Fung MA, Wootton-Gorges SL, Dager W. Acute generalized exanthematous pustulosis as a delayed dermatotoxic reaction to IV-administered nonionic contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:W198-201.
 21. Laffitte E, Nenadov Beck M, Hofer M, Hohl D, Panizzon RG. Severe Stevens-Johnson syndrome induced by contrast medium iopentol (Imagopaque). *Br J Dermatol* 2004;150:376-8.
 22. Rosado A, Canto G, Veleiro B, Rodriguez J. Toxic epidermal necrolysis after repeated injections of iohexol. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:262-3.
 23. Newman B. Delayed adverse reaction to nonionic contrast agents. *Pediatr Radiol* 2001;31:597-9.
 24. Curry NS, Schabel SI, Reiheld CT, et al. Fatal reactions to intravenous nonionic contrast material. *Radiology* 1991;178:361-2.
 25. Spring DB, Bettmann MA, Barkan HE. Deaths related to iodinated contrast media reported spontaneously to the U.S. Food and Drug Administration, 1978-1994: effect of the availability of low-osmolality contrast media. *Radiology* 1997; 204:333-7.
 26. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST, et al. Increased risk for anaphylactoid reaction from contrast media in patients on beta-adrenergic blockers or with asthma. *Ann Intern Med* 1991;115: 270-6.
 27. Yamaguchi K, Katayama H, Takashima T, et al. Prediction of severe adverse reactions to ionic and nonionic contrast media in Japan: evaluation of pretesting. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1991; 178:363-7.
 28. Somashekar DK, Davenport MS, Cohan RH, Dillman JR, Ellis JH. Effect of intravenous low-osmolality iodinated contrast media on patients with myasthenia gravis. *Radiology* 2013;267:727-34.
 29. Bessell-Browne R, O'Malley ME. CT of pheochromocytoma and paraganglioma: risk of adverse events with i.v. administration of nonionic contrast material. *AJR* 2007;188:970-4.

กลุ่มอาการเซโรโทนิน

พรชนก มนแก้ว, ภ.บ.*

บทนำ¹⁻³

Serotonin syndrome (SS) หรือ serotonin toxicity เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการมีสารสื่อประสาทเซโรโทนิน (serotonin หรือ 5-hydroxytryptamine (5-HT)) มากเกินไปและเกิดการกระตุ้นตัวรับเซโรโทนิน (5-HT receptor) ซึ่งมีอยู่ทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย ทำให้เกิดความผิดปกติทางคลินิกขึ้น โดยความผิดปกติที่เกิดขึ้นจะเกี่ยวข้องกับ 3 ระบบ (clinical triad) ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงทางสภาพจิตใจ (mental-status change) การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติไวเกิน (autonomic hyperactivity) และมีความผิดปกติของระบบประสาทกล้ามเนื้อ (neuromuscular abnormalities) อาการทั้งสามระบบนี้ไม่จำเป็นต้องมีจุดเริ่มต้น (onset) พร้อมกันและมีได้ตั้งแต่ระดับเล็กน้อยจนถึงระดับที่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต ความยากในการวินิจฉัยอยู่ที่กลุ่มผู้ป่วยอาการระดับเล็กน้อย เพราะง่ายต่อการถูกมองข้าม การตระหนักถึงภาวะนี้จึงเป็นสิ่งสำคัญไม่เพียงแต่ในการหลีกเลี่ยงการใช้ยา ร่วมกันเท่านั้น แต่ยังเพื่อให้รับรู้ว่าเมื่อเกิด SS ขึ้นแล้ว จะรักษาอย่างไรต่อไป

ระบาดวิทยา¹⁻²

ในปัจจุบันมีการใช้ยาที่มีผลต่อเซโรโทนินเป็นจำนวนมาก จึงทำให้อุบัติการณ์ของการเกิด SS มากขึ้นตามไปด้วย สาเหตุของการเกิดกลุ่มอาการนี้ อาจจะมาจากการใช้ยาเพื่อรักษาทั่วไป มีการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่ไม่ได้ตั้งใจ หรือจากการเจตนาทำร้ายตนเอง สำหรับยากลุ่ม selective serotonin reuptake

inhibitors (SSRIs) มีรายงานว่าเกิด SS ประมาณร้อยละ 15-20 ของผู้ที่ใช้ยาเกินขนาด

ในการใช้ยาเพื่อรักษาโดยทั่วไป สถิติการเกิด SS จะนำมาจากการศึกษาและเฝ้าระวังติดตามการใช้ยาหลังจากยาออกวางจำหน่ายในท้องตลาด (post marketing surveillance) อย่างไรก็ตามการประเมินทางระบาดวิทยาอย่างแม่นยำนั้นทำได้ยาก เพราะกว่าร้อยละ 85 ของแพทย์ไม่ได้นึกถึงและให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น SS เนื่องจากข้อจำกัดประการแรก คือ อาการแสดงเปลี่ยนแปลงได้มาก ทำให้บางอาการถูกลืมนำไปหรือถูกเข้าใจผิดว่าเป็นสภาวะทางจิตใจของผู้ป่วยเอง ประการที่สอง คือ การใช้เกณฑ์วินิจฉัยของ Sternbach มีแนวโน้มจะทำให้ผู้ป่วยที่มีอาการน้อย หรือเพิ่งเริ่มมีอาการ หรือมีอาการกึ่งเฉียบพลันไม่ถูกวินิจฉัยได้ และประการสุดท้ายคือ บุคลากรทางการแพทย์ไม่สามารถวินิจฉัยได้

กลไกการเกิดโรค^{1-2,4}

เซโรโทนิน เป็นสารสื่อประสาทที่เซลล์ประสาทสร้างขึ้นมาจากกรดอะมิโนทริปโตเฟน (tryptophan) โดยปริมาณและการทำงานถูกควบคุมด้วยหลายกลไก ได้แก่ การเก็บกลับ (reuptake) การตอบสนองแบบป้อนกลับ (feedback loops) และการถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์

ในระบบประสาทส่วนกลาง เซโรโทนินมีหลายบทบาททั้งในเรื่องความตื่นตัว พฤติกรรมทางอารมณ์ความรู้สึก การรับประทานอาหาร การควบคุมอุณหภูมิในร่างกาย ไมเกรน การอาเจียน ความปวด ความตึงตัวของกล้ามเนื้อ และพฤติกรรมทางเพศ ใน

* หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ระบบประสาทส่วนปลายเซโรโทนินมีส่วนช่วยควบคุมการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร การบีบหดของหลอดเลือด การหดตัวของมดลูก และการหดเกร็งของกล้ามเนื้อหลอดเลือด นอกจากนี้ยังพบที่เกล็ดเลือดซึ่งช่วยกระตุ้นให้เกิดการเกาะกลุ่มกัน (platelet aggregation) ด้วย

ตัวรับของเซโรโทนินมีหลายชนิด (5-HT₁ - 5-HT₇) และแต่ละชนิดมีอีกหลายชนิดย่อย (เช่น 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}) การกระตุ้นที่ตัวรับ 5-HT_{1A} ร่วมกับ 5-HT_{2A} มากเกินไปจากการมี

เซโรโทนินเพิ่มขึ้น พบว่ามีส่วนทำให้เกิด SS ได้ แต่เชื่อว่าไม่ได้มีแค่ตัวรับชนิดใดชนิดหนึ่งเท่านั้นที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับกลุ่มอาการนี้

กลไกการออกฤทธิ์ของยาที่ทำให้เซโรโทนินเพิ่มขึ้นมีอย่างน้อย 4 กลไกหลัก คือ ลดกระบวนการทำลายเซโรโทนิน ลดกระบวนการเก็บกลับเซโรโทนิน เพิ่มสารตั้งต้นในการสร้างหรือกระตุ้นตัวรับโดยตรง และเพิ่มการหลั่งสารสื่อประสาทโดยตรง นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่นที่ทำให้สารสื่อประสาทชนิดนี้เพิ่มขึ้นได้ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์และตัวอย่างยาหรือสารที่มีผลต่อเซโรโทนิน⁴

กลไกการออกฤทธิ์	ตัวอย่างยาหรือสารที่มีผลต่อเซโรโทนิน
ลดกระบวนการทำลายเซโรโทนิน (decrease metabolism)	<ul style="list-style-type: none"> ● Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) เช่น phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazid, moclobemide, safinamide, selegiline, rasagiline, linezolid, tedizolid, methylene blue, procarbazine, Syrian rue [<i>Peganum harmala</i>, harmine]
ยับยั้งกระบวนการเก็บกลับเซโรโทนิน (inhibit reuptake)	<ul style="list-style-type: none"> ● Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) เช่น citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline ● Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) เช่น desvenlafaxine, duloxetine, milnacipran, venlafaxine ● Dopamine-norepinephrine reuptake inhibitors เช่น bupropion ● Serotonin modulators เช่น nefazodone, trazodone, vilazodone ● Tricyclic antidepressants (TCAs) เช่น amitriptyline, amoxapine, clomipramine, desipramine, doxepin, imipramine, maprotiline, nortriptyline, protriptyline, trimipramine ● 5-HT₃ receptor antagonists เช่น dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron ● อื่นๆ เช่น cocaine, MDMA (3,4-methylenedioxy-methamphetamine; Ecstasy), meperidine, tramadol, pentazocine, metoclopramide, valproate, carbamazepine, sibutramine, dextromethorphan, cyclobenzaprine, St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)
เพิ่มการสังเคราะห์เซโรโทนิน (increase synthesis)	L-tryptophan
เพิ่มการหลั่งเซโรโทนิน (increase release)	<ul style="list-style-type: none"> ● Amphetamines เช่น dextroamphetamine, methamphetamine ● Amphetamine derivatives (เช่น fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine) ● Cocaine, MDMA (Ecstasy) ● เพิ่มการหลั่งเซโรโทนินทางอ้อม เช่น levodopa, carbidopa-levodopa
กระตุ้นตัวรับเซโรโทนินโดยตรง (direct receptor agonists)	<ul style="list-style-type: none"> ● Triptans เช่น sumatriptan, rizatriptan ● Ergot derivatives เช่น ergotamine, methylergonovine ● Fentanyl, buspirone, lysergic acid diethylamide (LSD)
เพิ่มการทำงานของเซโรโทนินแบบไม่จำเพาะ	Lithium

อาการ¹⁻⁶

SS พบได้ไม่บ่อยหากเป็นการเกินขนาดจากยาเพียงชนิดเดียว แต่จะพบบ่อยขึ้นหากเป็นการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่เพิ่มเซโรโทนินตั้งแต่ 2 ตัวขึ้นไป ผู้ที่เริ่มต้นใช้ SSRIs พบว่าประมาณร้อยละ 30 จะเกิดอาการข้างเคียงจากการที่มีเซโรโทนินเพิ่มขึ้นได้ ซึ่งอาการจะไม่รุนแรงเท่า SS อย่างไรก็ตามเคยมีรายงานในปี พ.ศ. 2545 ที่พบการเกิด SS จากยาขนาดปกติได้ด้วย โดยเป็นหญิงชาวญี่ปุ่น อายุ 23 ปี ซึ่งป่วยด้วยโรคซึมเศร้าและได้เริ่มยา paroxetine ขนาด 20 มิลลิกรัม หลังจากกินยาไป 1 ชั่วโมง ก็เกิดอาการกายใจไม่สงบ (agitation) กล้ามเนื้อกระตุก (myoclonus) อุณหภูมิกาย 37.5 องศาเซลเซียส เหงื่อออกมาก (diaphoresis) และท้องเสียซึ่งอาการดังกล่าวเข้าได้กับเกณฑ์ของ SS หลังจากดูแลรักษาตามอาการประมาณ 3 วัน ผู้ป่วยอาการดีขึ้น ในรายนี้ตรวจพันธุกรรมพบว่า เป็น homozygous ของ CYP2D6*10 allele (low CYP2D6 activity) ซึ่งพบได้ไม่บ่อยในประชากรชาวญี่ปุ่น จากรายงานนี้สนับสนุนคำแนะนำ ให้เริ่ม SSRIs ด้วยขนาดครึ่ง

หนึ่งของขนาดมาตรฐานก่อนในผู้ที่เริ่มต้นใช้ยา

อาการของ SS เกิดได้เร็วภายในไม่กี่ชั่วโมง หลังจากการใช้ยาที่ทำให้เซโรโทนินเพิ่มขึ้นหรือเมื่อระดับยาในกระแสเลือดของยาตัวที่สองขึ้นถึงระดับที่ให้ผลการรักษา โดยประมาณร้อยละ 60 มักเกิดอาการใน 6 ชั่วโมง อาการอาจเป็นไปอย่างรวดเร็ว และเป็นแบบต่อเนื่องตั้งแต่เล็กน้อยจนเสียชีวิต อาการที่สำคัญมี 3 ระบบ แสดงในรูปที่ 1 ดังนี้

1. อาการทางระบบประสาทที่ควบคุมกล้ามเนื้อ (neuromuscular) เช่น กระตุกสั่น (clonus) รีเฟล็กซ์ไวเกิน (hyperreflexia) กล้ามเนื้อกระตุก (myoclonus) กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (rigidity)⁶ อาการที่ระยงค์ล่างจะเด่นกว่าบน เช่น รีเฟล็กซ์ที่ขาไวกว่าแขน
2. อาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) เช่น ภาวะตัวร้อนเกิน (hyperthermia) หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูง เหงื่อออกมาก ท้องเสีย
3. อาการทางสภาพจิตใจ (mental state) เช่น มีภาวะกายใจไม่สงบ (agitation) สับสน (confusion)

Serotonin toxicity (increase in CNS 5HT efflux*)	CNS excitation	Mental state	Autonomic excitation	Typical cause
Severe (10-100x)	Rigidity, respiratory failure	Coma Confusion	Severe hyperthermia	MAOI plus SSRI combination
Moderate (5-10x)	Opsiclonus, sustained clonus, myoclonus, tremor	Agitation	Mydriasis, flushing, diaphoresis, low fever ($<38.5^{\circ}\text{C}$)	SSRI overdose
Mild (3-5x)	Inducible clonus, hyper-reflexia	Anxiety	Hypertension, tachycardia	Ecstasy use
($<3x$)	Brisk reflexes	Insomnia	Nausea, diarrhoea	SSRI in therapeutic use

CNS = central nervous system; 5HT = 5-hydroxytryptamine; MAOI = monoamine oxidase inhibitor; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor
 *Approximate extent of increase in CNS 5HT efflux seen with animal models

รูปที่ 1 อาการของ serotonin syndrome⁶

วิตกกังวล (anxiety) เพ้อ (delirium) กระสับกระส่าย (restlessness) การรับรู้เกี่ยวกับสถานที่ เวลา และบุคคลเสียไป (disorientation)

อาการทั้ง 3 ระบบนี้ จะมีระดับความรุนแรงของอาการ แบ่งเป็น 3 ระดับ คือ เล็กน้อย ปานกลาง และรุนแรง ซึ่งขึ้นกับระดับเซโรโตนินที่ถูกทำให้มีปริมาณเพิ่มขึ้น ทั้งนี้การแบ่งระดับความรุนแรงจะช่วยในการพยากรณ์โรคและวางแผนการรักษาได้

การวินิจฉัย⁴

ใช้อาการทางคลินิก ประวัติยาที่ได้รับ การตรวจร่างกายและระบบประสาทเป็นหลัก ไม่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการช่วยยืนยันการวินิจฉัย ผู้ป่วยเด็กมีอุปสรรคในการวินิจฉัยคือ การซักประวัติ เพราะเด็กไม่สามารถสื่อสารอาการที่คลุมเครือได้ หากเป็นแพทย์ที่ไม่เชี่ยวชาญในผู้ป่วยเด็กก็อาจจะไม่ได้ข้อมูลที่ชัดเจน เด็กวัยรุ่นอาจจะปกปิดข้อมูลการใช้ยาในทางที่ผิดบางชนิดได้ เช่น ecstasy, dextromethorphan ดังนั้น จึงควรซักประวัติจากผู้ป่วย ญาติ หรือผู้พบเห็นร่วมด้วย สำหรับประวัติยาที่ได้รับนั้น ควรตรวจสอบทั้งรายละเอียดของยาที่แพทย์สั่ง ยาที่จำหน่ายโดยไม่ต้องมีใบสั่งแพทย์ (over-the-counter drugs หรือ OTC) สารผิดกฎหมาย ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร การเปลี่ยนแปลงขนาดยาและช่วงเวลาที่ใช้รูปแบบยา การเปลี่ยนชนิดยาที่เพิ่งเกิดขึ้น และความตั้งใจใช้ยา

อาการ SS ในระดับเล็กน้อยซึ่งเกิดจากยาในขนาดรักษา แพทย์ต้องประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของการให้ผู้ป่วยใช้ยาต่อ เพราะบางอาการผู้ป่วยสามารถทนได้ แต่สิ่งที่ต้องระวังคือ การส่งยาอื่นซึ่งส่งผลต่อระดับเซโรโตนินเพิ่มเข้าไป และควรติดตามอาการใดๆ ที่มีแนวโน้มว่าจะแย่ลงด้วย

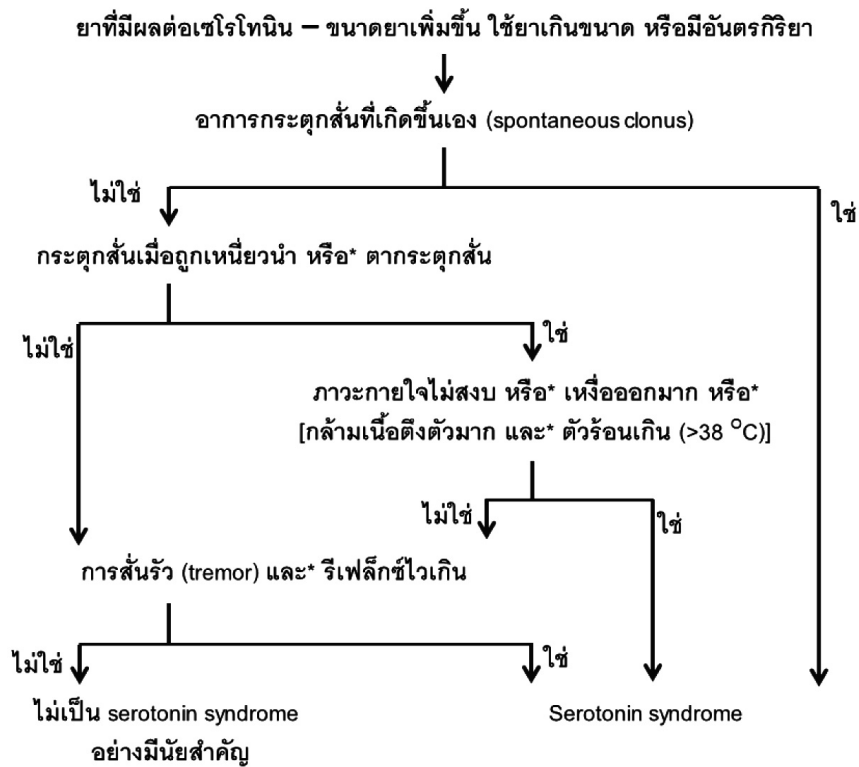
เกณฑ์การวินิจฉัย^{2-4,6}

ในปี พ.ศ. 2534 มีการเสนอเกณฑ์การวินิจฉัย SS ของ Sternbach แต่ปัจจุบันไม่นิยมใช้เนื่องจากมีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่

1. ไม่สามารถวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการเล็กน้อย เพิ่งเริ่มเกิดอาการ หรือมีอาการกึ่งเฉียบพลันได้
2. การนำเอาอาการสับสน กระสับกระส่าย และอาการเดินเซ (ataxia) เข้ามาในเกณฑ์นี้ด้วย จะทำให้ผู้ป่วยที่เกิดอาการนี้จากยาที่มีฤทธิ์ต้านโคลีเนอร์จิก (anticholinergic) ถูกวินิจฉัยว่าเป็น SS ได้
3. การนำอาการเดินเซและการเคลื่อนไหวที่ไม่ประสานกัน (inco-ordination) เข้ามาในเกณฑ์นี้ด้วย ไม่สมเหตุผลนัก เพราะ SS มักไม่ทำให้เกิดอาการเหล่านี้
4. การนำเอาอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยจากรายงานที่ถูกตีพิมพ์ (published cases) มาใช้อาจจะมีบางอาการซึ่งเกี่ยวข้องกับ SS แต่ถูกมองข้ามไปได้

ต่อมามีการพัฒนาเกณฑ์วินิจฉัยโดย Dunkley และคณะ ซึ่งใช้ข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ของผู้ป่วย 2,222 รายที่เข้ารับการรักษาใน Hunter Area Toxicology Service (HATS) จากการใช้ยาที่มีผลต่อเซโรโตนินเกินขนาด ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2530 ถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2545 มาทำการวิเคราะห์ และสร้างเป็นเกณฑ์วินิจฉัยของ Hunter ขึ้นมา โดยในการประเมินผู้ป่วยต้องมีประวัติการใช้ยาที่เพิ่มเซโรโตนิน และมีอาการเข้ากันได้อย่างน้อย 1 ข้อ ดังรูปที่ 2 ปัจจุบันยังคงแนะนำให้ใช้เกณฑ์นี้เนื่องจากมีความถูกต้องและเหมาะสมมากที่สุด (ความไวร้อยละ 84 และความจำเพาะร้อยละ 97 เมื่อเทียบกับมาตรฐานการวินิจฉัยหลักโดยนักพิษวิทยา) ทำให้มีโอกาสน้อยที่จะไม่ได้วินิจฉัยกลุ่มผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มมีอาการ หรือมีอาการเล็กน้อย หรือมีอาการกึ่งเฉียบพลัน ข้อควรระวังประการหนึ่งคือ ในกรณีวินิจฉัยนั้น อาการกระตุกสั่น (clonus: inducible, spontaneous, ocular) เป็นสิ่งที่สำคัญที่สุด จึงควรตระหนักว่า อาการกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (rigidity) อาจจะบดบังอาการที่สำคัญนี้และบดบังรีเฟล็กซ์ที่ไวเกินได้ ซึ่งจะทำให้การวินิจฉัยผิดพลาด และผู้ป่วยมีอันตรายมากขึ้น

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ไม่ได้ช่วยใน



ตารางที่ 2 การวินิจฉัยแยกโรค^{2,7}

กลุ่มอาการ	ประวัติการใช้ยา	ระยะเวลาที่ใช้ในการพัฒนาเป็นกลุ่มอาการ	สัญญาณชีพ	รูม่านตา	เยื่อเมือก	ผิวหนัง	เสียงลำไส้ (bowel sounds)	ความตึงของประสาทและกล้ามเนื้อ	รีเฟล็กซ์ (reflexes)	สภาพจิตใจ (mental status)
Serotonin syndrome	ยาที่ทำให้เซโรโทนินเพิ่มขึ้น (Proserotonergic drug)	<12 ชั่วโมง	ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว หายใจเร็ว ตัวร้อนเกิน (>41.1°C)	ม่านตาขยาย (mydriasis)	มีภาวะหลั่งน้ำลายมาก (sialomchia)	เหงื่อออกมาก (diaphoresis)	มากกว่าปกติ (hyperactive)	เพิ่มขึ้นโดยจะเด่นที่ระยะปลายส่วนล่าง (เว้นแต่ จะถูกบดบัง)	รีเฟล็กซ์ไวเกิน, ตรวจพบการกระตุ้น (เว้นแต่ จะถูกบดบัง)	ปกติ
Anticholinergic "toxidrome"	ยาที่มีฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิก (Anticholinergic agent)	<12 ชั่วโมง	ความดันโลหิตสูง (เล็กน้อย) หัวใจเต้นเร็ว หายใจเร็ว ตัวร้อนเกิน (>38.8°C)	ม่านตาขยาย	แห้ง	สีแดง (erythema) ร้อนและแห้ง เมื่อสัมผัส	น้อยกว่าปกติ หรือไม่มี (decreased or absent)	ปกติ	ปกติ	ปกติ
Neuroleptic malignant syndrome	ยาที่ต้านตัวรับโดปามีน (Dopamine antagonist)	1-3 วัน	ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว หายใจเร็ว ตัวร้อนเกิน (>41.1°C)	ปกติ	มีภาวะหลั่งน้ำลายมาก	ซีด, เหงื่อออกมาก	ปกติ หรือ น้อยกว่าปกติ	มีการแข็งเกร็ง (Lead-pipe rigidity) ของกล้ามเนื้อ	ช้ากว่าปกติ (bradyreflexia)	กึ่งโคม่า (stupor), รับรู้แต่พูดไม่ได้ (alert mutism), โคม่า
Malignant hyperthermia	ยาระับความรู้สึกชนิดสูดดม (Inhalational anesthesia)	30 นาที ถึง 24 ชั่วโมง	ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว หายใจเร็ว ตัวร้อนเกิน (อาจสูงถึง 46.0°C)	ปกติ	ปกติ	เป็นหย่อมขาวที่ ไม่สม่ำเสมอ (mottling), เหงื่อออกมาก	น้อยกว่าปกติ	มีการแข็งเกร็ง (Rigor mortis-like rigidity)	รีเฟล็กซ์น้อย กว่าไป (hyporeflexia)	ปกติ
Sympathomimetic syndrome	ยาที่กระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติ (Sympathomimetic drugs)	<12 ชั่วโมง	ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว ตัวร้อนเกิน	ม่านตาขยาย	-	เหงื่อออกมาก	น้อยกว่าปกติ หรือไม่มี	ปกติ	รีเฟล็กซ์ไวเกิน	ปกติ

● เพื่อเร่งการขับสารพิษออก (enhance elimination) จะพิจารณาเป็นสารแต่ละชนิด เช่น การฟอกไต (hemodialysis) มีประโยชน์ในรายที่ได้รับ lithium เกินขนาด อย่างไรก็ตาม ไม่ค่อยมีบทบาทในการรักษา SS มากนัก

การจัดการของ SS^{2-4,6,8}

แพทย์จะให้การรักษาโดยขึ้นกับระดับความรุนแรงของอาการที่ประเมินได้ (ตารางที่ 3) แต่โดย

ทั่วไปจะประกอบด้วย

● **หยุดยาที่เป็นสาเหตุ** เพราะ SS มักจะไม่หายเอง ตราบใดที่ยาต้นเหตุยังคงมีอยู่ในผู้ป่วย หลายรายอาการมักจะดีขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากหยุดยาที่เป็นสาเหตุและเริ่มการรักษา แต่บางรายอาจมีอาการที่ยาวกว่านั้นหากใช้ยาที่มีค่าครึ่งชีวิตนาน หรือมี active metabolite เช่น fluoxetine มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1 สัปดาห์ ในขณะที่ active meta-

ตารางที่ 3 ระดับความรุนแรง อาการ และการรักษาของ serotonin syndrome^{2,3,8}

ระดับความรุนแรง	อาการ	การรักษา
เล็กน้อย (Mild)	<ul style="list-style-type: none"> - อาการเป็นเหมือนผลข้างเคียงจากยา ซึ่งผู้ป่วยอาจจะรู้หรือไม่ก็ได้ - อาการเป็นแบบกึ่งเฉียบพลันหรือเรื้อรัง - อาจจะไม่มีไข้ แต่มีหัวใจเต้นเร็ว เหงื่อแตก ม่านตาขยาย - ตรวจกล้ามเนื้ออาจพบ อาการสั่นเป็นพักๆ หรือกล้ามเนื้อกระตุก และมีรีเฟล็กซ์ที่ไวมากกว่าปกติได้ 	<ul style="list-style-type: none"> - ดูแลแบบประคับประคองอาการ - หยุดยาที่เป็นสาเหตุ - ให้ยากลุ่ม benzodiazepines - สังเกตอาการอย่างน้อย 12-24 ชั่วโมง เพื่อป้องกันอาการกำเริบ
ปานกลาง (Moderate)	<ul style="list-style-type: none"> - หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูง ภาวะตัวร้อนเกิน (core temperature 40°C) ม่านตาขยาย กระเพาะลำไส้มีการทำงานมากกว่าปกติ (hyperactive bowel sound) เหงื่อแตก สีมิวหนังปกติ - รีเฟล็กซ์ไวเกินและอาการกระตุกสั่น (ระยางค์ล่างเด่นกว่า) ซึ่งพบที่ตาได้ด้วย (horizontal ocular clonus) - ผู้ป่วยมีอาการกายใจไม่สงบ (mild agitation) หรือมีอาการระแคะระวังมาก จะพูดมากเร็วตั้งและเน้นคำจนไม่สามารถขัดจังหวะได้ (pressured speech) สะดุ้งง่ายหรือมีการหมุนศีรษะแบบไม่ปกติ 	<ul style="list-style-type: none"> - การรักษาเหมือนผู้ป่วยที่มีอาการเล็กน้อย - ควบคุมสัญญาณชีพ ควบคุมอุณหภูมิ - ให้ 5-HT_{2A} antagonist เช่น cyproheptadine อาจมีประโยชน์
รุนแรง (Severe)	<ul style="list-style-type: none"> - อาการดำเนินไปอย่างรวดเร็วจนถึงแก่ชีวิตได้ - ความดันโลหิตสูงมาก หัวใจเต้นเร็วมากซึ่งอาจแย่ลงอย่างฉับพลันจนช็อคได้ มีภาวะตัวร้อนเกิน (core temperature มากกว่า 41.1°C) - กล้ามเนื้อแข็งเกร็งและตึงตัวมากกว่าปกติ (ระยางค์ล่างเด่นกว่า) - เพ้อกระวนกระวาย - ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบภาวะเลือดเป็นกรดจากเมแทบอลิซึม (metabolic acidosis) ค่าการทำงานของตับและไตสูงขึ้นผิดปกติ กล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) ลมชัก ไตวาย และภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (disseminated intravascular coagulation หรือ DIC) โดยความผิดปกติเหล่านี้เป็นผลที่เกิดตามมาจากการรักษาภาวะตัวร้อนเกินอย่างไม่เหมาะสม 	<ul style="list-style-type: none"> - ให้รักษาตามข้างต้นทั้งหมด - เน้นการจัดการทางเดินหายใจ การช่วยหายใจ และการไหลเวียนโลหิต - ควรทำให้ผู้ป่วยสงบ (sedation) - ทำให้อุณหภูมิร่างกายเย็นลง (active cooling) - ควบคุมอาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ - ให้ 5-HT_{2A} antagonist - ทำให้กล้ามเนื้อเป็นอัมพาตชั่วคราว (neuromuscular paralysis) เพื่อช่วยป้องกันการกำเริบของภาวะตัวร้อนเกินที่เกิดจากกล้ามเนื้อแข็งเกร็งได้ - ใส่ท่อช่วยหายใจเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่ร้ายแรง - ต้องให้การรักษาเชิงรุก และดูแลรักษาอย่างใกล้ชิด

bolite คือ norfluoxetine มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2.5 สัปดาห์ หรือใช้ยาที่ออกฤทธิ์นาน เช่น irreversible MAOIs บางครั้งจึงยากในการจะระบุตัวยาที่เป็นสาเหตุเนื่องจากผู้ป่วยได้มีการหยุดยาไปหลายสัปดาห์ก่อนหน้าแล้ว การสอบถามประวัติยาจึงต้องทำอย่างรอบคอบ

● **ดูแลรักษาแบบประคับประคองอาการอย่างเหมาะสม** จัดการภาวะฉุกเฉินต่างๆ (ถ้ามี) ควบคุมการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติและภาวะตัวร้อนเกิน โดยทำให้สัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติให้ออกซิเจน ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตามหากไม่ได้ผล ต้องให้การรักษาอื่นที่มากขึ้น

● **ใช้ยากลุ่ม benzodiazepines** โดยมีเป้าหมายคือ ทำให้ผู้ป่วยสงบ (ไม่ซึม) และมีสัญญาณชีพปกติ สามารถใช้ยาได้โดยไม่ต้องสนใจระดับความรุนแรงของอาการ เพราะพบว่ายากลุ่มนี้ เช่น diazepam เพิ่มอัตราการรอดชีวิตในสัตว์ทดลองและยังช่วย

ควบคุมความดันโลหิตและอัตราการเต้นหัวใจได้ส่วนหนึ่งด้วย ยาควรจะถูกใช้ในขนาดมาตรฐานและปรับจนถึงขนาดที่ให้ประสิทธิภาพในการรักษา การให้ยาจะช่วยให้อุณหภูมิร่างกายลดลงและไม่ต้องใช้การผูกมัดผู้ป่วยที่อาจมีส่วนเพิ่มอัตราการตายได้ เนื่องจากเป็นการบังคับให้กล้ามเนื้อหดตัวซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดแล็กติก (lactic acidosis) อย่างรุนแรงและยังเพิ่มอุณหภูมิของร่างกายได้ ยกเว้นกรณีจำเป็น เช่น ต้องมีการให้ยา และต้องนำออกไปโดยเร็วที่สุด

● **ให้ยาด้านพิษที่ออกฤทธิ์ต้านตัวรับเซโรโทนินชนิด 5-HT_{2A} antagonist** เช่น cyproheptadine

● **ประเมินความจำเป็นของการกลับไปใช้ยาที่มีผลต่อ serotonin** อีกครั้งหลังจากผู้ป่วยหายจาก SS แล้ว

สำหรับการจัดการในแต่ละลักษณะอาการแสดงไว้ในตารางที่ 4^{1,4,6}

ตารางที่ 4 การจัดการอาการ serotonin syndrome^{1,4,6}

อาการ	การจัดการ
ภาวะตัวร้อนเกิน	ลดการทำงานที่มากเกินไปของกล้ามเนื้อด้วยยากลุ่ม benzodiazepines เพิ่มการระเหยความร้อน (ใช้พัดลมและสเปรย์น้ำ แพ็คน้ำแข็ง หรือ ผ้าห่มเย็น) ให้ยา cyproheptadine และในรายที่มีอาการรุนแรงต้องทำให้กล้ามเนื้อเป็นอัมพาตชั่วคราวด้วยยากลุ่ม nondepolarizing paralytics (เช่น vecuronium) ใส่ท่อช่วยหายใจ ให้มีการระบายอากาศที่ดี ไม่ควรใช้ succinylcholine เพราะทำให้โพแทสเซียมในเลือดสูง ซึ่งรบกวนการทำงานของหัวใจได้
ภาวะกายใจไม่สงบ (psychomotor agitation)	สามารถให้ยา diazepam และยากลุ่ม benzodiazepines อื่นๆ ปรับยาตามการตอบสนองของผู้ป่วย และติดตามเรื่องความดันโลหิตต่ำ การกระตุกของประสาทส่วนกลาง และทางเดินหายใจ รวมถึงความจำเป็นในการใส่ท่อช่วยหายใจ
ภาวะความดันโลหิตสูง	ความดันโลหิตสูงระดับเล็กน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการ อาจไม่จำเป็นต้องให้ยา แต่ความดันโลหิตที่สูงมากและหัวใจเต้นเร็ว ควรให้ยาที่ออกฤทธิ์สั้น เช่น nitroprusside, esmolol ยาที่ออกฤทธิ์ยาว เช่น propranolol ควรหลีกเลี่ยง
ภาวะความดันโลหิตต่ำ	ให้สารน้ำ 0.9% NaCl ให้ยากลุ่ม direct-acting vasopressors เช่น norepinephrine, epinephrine ควรหลีกเลี่ยงยาที่มีฤทธิ์ต่อโดปามีนเพราะอาจทำให้อาการ SS แย่ลงได้หรือหากจำเป็นก็ต้องใช้อย่างระมัดระวัง
ภาวะชัก	เกิดได้ในรายที่มีอาการรุนแรง เริ่มต้นรักษาด้วยยากลุ่ม benzodiazepines เช่น diazepam หากไม่ดีขึ้น สามารถให้ยา phenobarbital หรือ propofol ได้
การบาดเจ็บของถุงลมปอด (acute lung injury)	- เกิดได้ในรายที่มีอาการรุนแรง โดยบางรายเกิดที่ 24-72 ชั่วโมงหลังจากการให้ยา - รักษาแบบประคับประคองอาการ ทำให้มีการระบายอากาศและมีออกซิเจนอย่างเพียงพอ ให้สารน้ำตามความจำเป็น ติดตามค่าความเป็นกรดต่างในเลือด (arterial blood gas หรือ ABG) และค่าออกซิเจนในเลือด (pulse oximeter) อย่างสม่ำเสมอ

ยาต้านพิษ

1. Cyproheptadine^{1,4,8}

เป็นยาต้านตัวรับฮิสตามีน (H1 receptor antagonist) ที่มีฤทธิ์ต้านตัวรับเซโรโทนิน (nonspecific 5-HT_{1A} และ 5-HT_{2A} antagonist) และฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิกอ่อนๆ ด้วย การนำมาใช้ในผู้ที่เกิด SS จะอาศัยฤทธิ์ต้านตัวรับเซโรโทนินเป็นสำคัญ โดยปกติผู้ป่วยตอบสนองในชั่วโมงแรกๆ หลังจากเริ่มยา อาการและอาการแสดงต่างๆ จะบรรเทาลงภายในช่วงเวลา 20 นาที - 48 ชั่วโมง ขึ้นกับระดับความรุนแรงของอาการ แม้จะไม่มีข้อมูลการศึกษาชนิดควบคุมในมนุษย์เพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพ แต่จากรายงานผู้ป่วย (case reports) ที่เป็น SS พบว่าการใช้ยาประสบความสำเร็จ

ขนาดยาสำหรับผู้ใหญ่ เริ่มต้นที่ 12 มิลลิกรัม แล้วตามด้วย 2 มิลลิกรัม ทุก 2 ชั่วโมง หรือ 4-8 มิลลิกรัมทุก 6 ชั่วโมงตามอาการ โดยที่ ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 32 มิลลิกรัมต่อวัน

ขนาดยาสำหรับผู้ป่วยเด็ก 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 12 มิลลิกรัมต่อวัน

อาการไม่พึงประสงค์จากยา คือ ทำให้ง่วงซึมได้ ซึ่งเป็นสิ่งที่ต้องการใน SS นอกจากนี้อาจทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำชั่วขณะ (transient hypotension) ได้ ซึ่งมักจะตอบสนองต่อการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำอื่นๆ เช่น รู้สึกไม่สบายท้อง (abdominal discomfort) ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ปากแห้ง เสมหะเหนียวข้น เป็นต้น

ยาในรูปแบบเม็ดรับประทานขนาด 4 มิลลิกรัม สามารถบดให้ทางสายให้อาหาร (nasogastric tube) ได้ และไม่มีข้อห้ามในหญิงตั้งครรภ์ (U.S. Food and Drug Administration's Pregnancy Category: B)

2. ยาอื่น ๆ ที่มีข้อมูลการใช้^{2,3,8}

2.1 Chlorpromazine: เป็นยาฉีดชนิดเดี่ยวในปัจจุบันที่มีประโยชน์ในการรักษา SS แต่ไม่ค่อยนิยมใช้มากนัก ยานี้ออกฤทธิ์ต้านตัวรับเซโรโทนิน

(5-HT_{1A} และ 5-HT_{2A} antagonist) ให้ยาโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular) ขนาด 50-100 มิลลิกรัม อย่างไรก็ตามจากรายงานกรณีผู้ป่วยพบว่า มีความเสี่ยงทำให้ความดันโลหิตต่ำ เกิดภาวะกล้ามเนื้อบิดเกร็ง (dystonia) และ neuroleptic malignant syndrome (NMS) ยานี้จึงไม่เป็นที่นิยมในการนำมาใช้

2.2 Olanzapine: รูปแบบอมิต์ลิ้น ขนาด 10 มิลลิกรัม อาจจะนำมาใช้ได้ แต่ประสิทธิภาพในการรักษาไม่มีหลักฐานที่ชัดเจน จึงไม่นิยมใช้

ยาที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้^{1,2,4,8}

1. Propranolol เป็นยาที่ออกฤทธิ์นาน อาจจะทำให้ความดันโลหิตต่ำและช็อคได้ในผู้ป่วยที่การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติไม่คงที่อยู่แล้ว อีกทั้งผลของยาที่ไปลดอัตราการเต้นของหัวใจ ทำให้ไม่มีตัววัดติดตามประสิทธิภาพของการรักษา

2. Bromocriptine ใช้ในการรักษา NMS ซึ่งเป็นหนึ่งในกลุ่มอาการที่แพทย์ต้องวินิจฉัยแยกโรค ยากระตุ้นตัวรับโดปามีน (dopamine agonist) และมีฤทธิ์ต่อเซโรโทนินด้วย (serotonin agonist) จึงไม่ควรใช้เพราะจะทำให้อาการกำเริบได้ มี 1 รายงานพบว่า การใช้ bromocriptine สัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่อาจถึงแก่ชีวิตได้

3. Dantrolene ยามีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อซึ่งใช้ในการรักษา malignant hyperthermia จากรายงานผู้ป่วยพบว่า ไม่ประสบความสำเร็จในการรักษาผู้ป่วย SS และไม่มีประสิทธิภาพในสัตว์ทดลอง การให้ยาจะยิ่งทำให้อาการแย่ลงได้

4. กลุ่มยาลดไข้ (antipyretics) ไม่มีบทบาทในการรักษา SS เนื่องจากอุณหภูมิที่สูงขึ้น ไม่ได้เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงในสมอง (hypothalamic temperature set point) แต่เกิดจากกล้ามเนื้อทำงานมากเกินไป

การรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล⁴

ผู้ป่วยที่มีอาการหรือที่สงสัยว่าเกิด SS ควรได้

รับการรักษาในโรงพยาบาล เพื่อสังเกตอาการ และติดตามการทำงานของหัวใจจนอาการปกติ

ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ควรได้รับการรักษาในห้องดูแลผู้ป่วยหนัก (Intensive Care Units หรือ ICU)

ผู้ป่วยที่มีอาการเล็กน้อย ต้องสังเกตอาการอย่างน้อย 4-6 ชั่วโมง หากอาการทางสภาพจิตใจและสัญญาณชีพปกติ ไม่มีอาการกระตุกสั่นหรือรีเฟล็กซ์ที่ไวเกิน รวมถึงมั่นใจว่าสามารถนัดติดตามผู้ป่วยให้กลับมาดูอาการได้ แพทย์สามารถพิจารณาให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ สำหรับการเข้ายาเดิมต่อได้หรือไม่ นั้น ต้องประเมินประโยชน์กับความเสี่ยงเทียบกันอย่างชัดเจน

พยากรณ์โรค^{3,4}

หากสามารถนึกถึงกลุ่มอาการนี้ได้ และผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม พยากรณ์โรคจะดี ไม่มีหลักฐานว่าทำให้เกิดความเสียหายทางระบบประสาท (neurological damage) อย่างถาวรหรือระยะยาว เว้นแต่จะมีภาวะแทรกซ้อนซึ่งถูกจัดการอย่างไม่เหมาะสมเกิดขึ้น

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 21 ปี มีโรคประจำตัวคือโรคซึมเศร้า ได้รับการรักษาด้วยยา fluoxetine (20 มิลลิกรัม) 2 เม็ด วันละ 1 ครั้งและยา lorazepam (0.5 มิลลิกรัม) วันละ 1 ครั้ง วันนี้มาโรงพยาบาลด้วยเพื่อนนำส่ง เนื่องจากทราบว่าผู้ป่วยกินยาเกินขนาดได้แก่ fluoxetine (20 มิลลิกรัม) 60 เม็ด และ lorazepam (0.5 มิลลิกรัม) 38 เม็ด

ประวัติความเจ็บป่วย:

- 2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมาพบแพทย์เรื่องอารมณ์เศร้า เบื่อหน่าย มีความคิดอยากฆ่าตัวตาย และได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคซึมเศร้า (major depressive disorder หรือ MDD) จึงได้เริ่มการรักษาด้วยยา

- 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีความคิดเรื่อง

แฟน วนเวียนไปมา คิดมากเรื่องรายได้ไม่เพียงพอ และเรื่องครอบครัว รู้สึกว่าตนเองเป็นภาวะครอบครัวอารมณ์เศร้าไม่ดีขึ้น จะกินน้ำยาล้างห้องน้ำแต่เพื่อนช่วยได้ทัน ผู้ป่วยมาพบแพทย์และได้รับการปรับยาเป็นขนาดที่ใช้ปัจจุบัน

- 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามนัด มีอารมณ์ตกไม่ทราบสาเหตุ นอนไม่หลับ กินได้น้อย เบื่ออาหาร มีประวัติกรีดข้อมือซึ่งทำในตอนที่มีอารมณ์ตกและมีความคิดอยากตาย นอกจากนี้ยังมีช่วงอารมณ์ดีมากผิดปกติ มีความคิดแล่นเร็ว กินมากกว่าปกติ ไม่่วง ไปเรียนและฝึกงานได้

- 1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล มีอารมณ์เศร้าเบื่อหน่ายตลอดทั้งวัน นอนไม่หลับ เบื่ออาหาร มีความคิดอยากตายเป็นช่วงๆ มีประวัติกรีดข้อมือ 1 ครั้ง

- ประมาณ 2 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยเห็นข้อความต่อว่าตนเองในอินสตาแกรม (instagram) ทำให้ยิ่งเศร้ามากขึ้น มีความต้องการอยากตายหรือหายไปเพื่อให้ผู้เขียนข้อความรู้สึกผิด จึงถ่ายทอสดตกรกินยาฆ่าตัวตาย

ประวัติจากเพื่อน: ผู้ป่วยชอบคิดมากกว่าเพื่อน ไม่ค่อยชอบตน และเป็นคนที่ชอบเอาความคิดตนเองเป็นใหญ่

ปฏิเสธ การใช้สารเสพติดและแอลกอฮอล์ ไม่มีประวัติแพ้ยา

ห้องฉุกเฉินของโรงพยาบาล แรกรับผู้ป่วยมีอาการมึนงง ง่วงซึมเล็กน้อย และปวดท้องเล็กน้อย ตรวจร่างกาย ผู้ป่วยยังมีการรับรู้ที่ดีแต่ตอบสนองช้า การทำงานของหัวใจ ปอด ทางเดินอาหาร และกล้ามเนื้ออยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งหมด ยังไม่มีอาการแสดงของ SS สัญญาณชีพปกติ ไม่มีภาวะตัวร้อนเกิน

การจัดการเบื้องต้น เนื่องจากผู้ป่วยถูกนำส่งโรงพยาบาลเร็ว ยังมีการรับรู้ที่ดี แพทย์จึงได้ล้างท้องซึ่งได้เป็นเศษยาออกมาและให้ผงถ่านกัมมันต์ 50 กรัม ส่งตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการเป็นผลพื้นฐาน

ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ งดยา ปฏิเสธศุนย์พิษวิทยาและจิตเวช และรับผู้ป่วยไว้รักษาในโรงพยาบาล

ผลตรวจต่างๆ ของผู้ป่วยปกติ ไม่มีอาการและอาการแสดงของ SS แพทย์จึงให้การดูแลแบบประคับประคองอาการ เฝ้ารออาการของ SS และให้แพทย์ทางจิตเวชประเมินเรื่องอารมณ์และปรับยาอีกครั้ง โดยในระหว่างที่รักษาในโรงพยาบาลนี้ แพทย์ทางจิตเวชได้ปรับยาเป็น lorazepam 1 มิลลิกรัม และ lithium 600 มิลลิกรัม ซึ่งผู้ป่วยก็อาการดีขึ้น ไม่มีความคิดอยากฆ่าตัวตาย สามารถนอนหลับได้ตามปกติ ไม่มีอาการของ SS เกิดขึ้นในระหว่างนี้ แพทย์จึงได้ให้ผู้ป่วยกลับบ้านและนัดติดตามอาการใน 5 วัน ต่อมา จากอาการข้างต้น แพทย์วินิจฉัยผู้ป่วยว่าเป็นโรคอารมณ์สองขั้ว (Bipolar II disorder, current episode depressed, severe) ซึ่งสุดท้ายได้ปรับยาเหลือเป็น quetiapine เพียงชนิดเดียว

การอภิปราย SS ในผู้ป่วยรายนี้

จากประวัติการกินยา fluoxetine ซึ่งเป็น SSRIs เกินขนาด ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิด SS ได้ จากระดับวิทยาพบผู้ป่วยที่กินยาที่เพิ่มเซโรโทนินเกินขนาดมาชนิดเดียวจะเกิด SS ได้น้อยกว่ารายที่ใช้ยาหลายตัว และ fluoxetine ไม่ใช่ยากลุ่มที่มีรายงานว่าอาจทำให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ เช่น MAOIs อีกทั้งการที่ผู้ป่วยกินยา lorazepam ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม benzodiazepines ที่ใช้ควบคุมอาการในผู้ป่วย SS ทุกระดับความรุนแรงมาด้วย จึงยิ่งทำให้ผู้ป่วยรายนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิด SS ในระดับที่ไม่รุนแรง

เป้าหมายการรักษา คือ เพื่อเฝ้าระวังการเกิด SS และป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน

การจัดการ คือ เนื่องจากผู้ป่วยมาโรงพยาบาลเร็ว ประวัติการกินยาเกินขนาดค่อนข้างชัดเจน และยังมีกรรับรู้ที่ดี จึงสามารถให้การจัดการทั่วไปด้วยวิธีการล้างท้องและให้ผงถ่านกัมมันต์เพื่อลดการดูดซึมยาได้ ส่วนการจัดการสำหรับ SS ในผู้ป่วยรายนี้

เนื่องจากผู้ป่วยไม่มีอาการหรือมีอาการระดับเล็กน้อย การรักษาหลักคือหยุดยาที่เป็นสาเหตุ (หยุด fluoxetine) และให้การดูแลรักษาแบบประคับประคองอาการจึงเพียงพอแล้ว ในรายนี้ไม่จำเป็นต้องให้ยากลุ่ม benzodiazepines เพิ่มอีกเพราะผู้ป่วยใช้ยาในกลุ่มนี้มาเกินขนาดและไม่มีข้อบ่งชี้ที่จำเป็นต้องได้ยากลุ่มนี้ด้วย สำหรับยาด้านพิษ cyproheptadine ไม่จำเป็นต้องให้ เพราะไม่ได้มีอาการในระดับปานกลางถึงรุนแรง ดังนั้นการจัดการที่ผู้ป่วยได้รับจึงถือว่าเหมาะสมแล้ว

ผู้ป่วยควรได้รับการสังเกตอาการในโรงพยาบาลอย่างน้อย 12-24 ชั่วโมงเพื่อเฝ้าระวังอาการ SS ที่อาจจะกำเริบได้ ในรายนี้แพทย์ให้การดูแลรักษานานขึ้น เนื่องด้วยปัญหาทางด้านจิตเวชซึ่งต้องแก้ไขจัดการต่อไป

สำหรับการเปลี่ยนยาเป็น lithium ซึ่งสามารถเพิ่มระดับเซโรโทนินได้นั้น ควรเฝ้าระวังอาการของ SS ด้วย แม้จะหยุด fluoxetine ไปแล้วก็ตาม เพราะยานี้มีค่าครึ่งชีวิตยาวและมี active metabolite ที่มีฤทธิ์ยาวด้วย อย่างไรก็ตาม ในระหว่างที่รักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยก็ไม่ได้มีอาการใดๆ ของ SS เกิดขึ้น และสามารถกลับบ้านได้อย่างปลอดภัย

บทสรุป^{2,8}

SS เป็นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา หรือใช้สารอาจจะเป็นตั้งใจหรือไม่ก็ตาม แล้วทำให้ระดับเซโรโทนินเพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดอาการผิดปกติที่สำคัญขึ้น 3 ระบบ ได้แก่ ระบบประสาทอัตโนมัติ ระบบกล้ามเนื้อ และสภาวะจิตใจ อาการจะรุนแรงหรือไม่ขึ้นกับระดับของเซโรโทนินที่ถูกทำให้เพิ่มขึ้น โดยทั่วไปแล้ว SS สามารถหลีกเลี่ยงได้ แต่ต้องอาศัยความรู้ความตระหนักของผู้สั่งใช้ยาและผู้ใช้ยาด้วยกัน อาศัยข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ และความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีมาประยุกต์ใช้ เช่น มีระบบเตือนเมื่อมีการสั่งใช้ยาระหว่างกลุ่ม SSRIs และ MAOIs อย่างไรก็ตาม เมื่อมีความเป็นพิษเกิดขึ้น การปรึกษากับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านพิษวิทยา จะ

สามารถระบุสาเหตุและปฏิกริยาระหว่างยาได้ ช่วย
คาดการณ์ผลกระทบและให้ข้อมูลจากประสบการณ์

เพื่อประกอบการตัดสินใจทางคลินิกซึ่งทำให้การดูแล
ผู้ป่วยเป็นไปอย่างเหมาะสมมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Editorial Staff: Serotonin syndrome. In: Klasco RK (editor): POISINDEX® System. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2018 Jun]).
2. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352(11):1112-20.
3. Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7(5):587-96.
4. Boyer EW. Serotonin syndrome (serotonin toxicity) [Internet]. Uptodate; 2018 [cited 2018 Mar 27]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity/print?search=serotonin%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_t
5. Aronson JK. Paroxetine [Internet]. In: Aronson JK (editor). *Meyler's side effects of drugs*. 16th ed. ClinicalKey;c2016 [cited 2018 May 17]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780444537171012294?scrollTo=%23hl0000030>
6. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ* 2014;348:g1626.
7. สุดา วรณประสาท. การช่วยชีวิตเบื้องต้นและการวินิจฉัยผู้ที่ได้รับสารพิษ. ใน: จารุวรรณ ศรีอาภา, บรรณาธิการ. *ยาด้านพิษ 3. สมุทรปราการ: สแกน แอนด์ พริ้นท์; 2556. หน้า 13-24.*
8. Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med* 2016; 83(11): 810-7.

คำชี้แจงในการเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการ

ตามที่สภาเภสัชกรรมได้มอบอำนาจให้สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เป็นผู้ผลิต ครอบงำ และกำหนดกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ทั้งการจัดประชุมวิชาการและบทความทางวิชาการทั้ง online และ off line ทางสมาคมฯ จึงได้จัดเสนอบทความทางวิชาการชนิด online ใน www.cpethai.org และ บทความทางวิชาการชนิด off line ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ฉบับละอย่างน้อย 1 เรื่อง โดยการเข้าร่วมกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องดังกล่าวมีเกณฑ์ดังนี้

กรณีที่ท่านเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. เมื่ออ่านบทความทางวิชาการที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและตอบคำถามท้ายบทความในวารสารแล้ว ขอให้ส่งกระดาษคำตอบทางไปรษณีย์มายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

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

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

กรณีที่ท่านเป็นเภสัชกร แต่ไม่ได้เป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. ท่านสามารถสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ และปฏิบัติตามคำชี้แจงข้างต้น

2. หากท่านไม่ต้องการสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ท่านยังสามารถอ่านบทความ และส่งกระดาษคำตอบมายังสมาคมฯ เพื่อขอรับการตรวจได้ แต่สมาคมฯ จะเรียกเก็บค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนไปยังสภาเภสัชกรรมเป็นเงินจำนวน 100 บาท/1 บทความ ไม่ว่าท่านจะตอบข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไปหรือไม่ ซึ่งท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบนี้มาพร้อมกับกระดาษคำตอบ มิฉะนั้นสมาคมฯ จะไม่ตรวจกระดาษคำตอบหรือดำเนินการใดๆ ต่อไป หลังจากนั้น สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) จะจัดส่งเอกสารแก่ท่านดังต่อไปนี้

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

2. กรณีที่ท่านทำข้อสอบไม่ผ่านตามเกณฑ์ สมาคมฯ จะแจ้งผลให้ท่านทราบทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งในกระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจำหน่ายของถึงตัวท่านเองมาพร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

บทความการศึกษาต่อเนื่อง

การใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูงในการติดเชื้อแบคทีเรียที่ตา



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ

ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-08-2561

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2561

วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2562

พรรณพิมณ พินิจสถิต, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง (fortified antibiotic eye drop) เป็นยาที่ใช้รักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรียที่ตาซึ่งมีการนำมาใช้อย่างยาวนาน ต่อมาเมื่อมีการผลิตยาหยอดตากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน ออกสู่ท้องตลาด ทำให้ความนิยมการใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูงลดลง เนื่องจากยาหยอดตากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีข้อดี คือ ตัวยาส่งผลผลิตจากบริษัทผู้ผลิตยาโดยตรง ทำให้สามารถหาซื้อได้ง่าย ยามีความคงตัวสูง สามารถเก็บรักษาได้ที่อุณหภูมิห้อง โดยไม่ต้องเก็บในตู้เย็น และมีราคาถูกกว่าการใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง 2 รายการคู่กัน แม้ว่ายาหยอดตากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนจะมีข้อดีที่เหนือกว่ายาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง แต่เมื่อมีการใช้ยาหยอดตากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมากขึ้น ก็พบว่า มีรายงานการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียต่อตัวยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเพิ่มขึ้นเช่นกัน ซึ่งในปัจจุบัน ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูงยังคงเป็นยาที่มีความสำคัญในการรักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรียที่ตาอย่างรุนแรง

คำสำคัญ: ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง, ฟลูออโรควิโนโลน, การติดเชื้อแบคทีเรียที่ตา

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. สามารถอธิบายถึงบทบาทสำคัญของยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูงในการรักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรียที่ตา
2. สามารถอธิบายถึงข้อดีและข้อเสียของยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง
3. สามารถอธิบายถึงข้อดีและข้อเสียของยาหยอดตากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน

บทนำ

หลายคนอาจมองว่า ภาวะติดเชื้อแบคทีเรียที่ตาเป็นการติดเชื้อที่ไม่ค่อยมีความรุนแรง จึงไม่ให้ความสำคัญในการรักษา แต่การติดเชื้อแบคทีเรียที่ตานี้ หากละเลยไม่ทำการรักษาอย่างเหมาะสม ตัวโรคสามารถจะพัฒนาความรุนแรงของการติดเชื้อจนส่งผลกระทบต่อการมองเห็น และอาจนำไปสู่การสูญเสียการมองเห็นอย่างถาวรได้ โดยการติดเชื้อที่ตาอาจมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา ปรสิต หรือไวรัส ซึ่งการรักษาโดยการใช้ยาจะมีความแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อก่อโรค โดยในบทความนี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะการติดเชื้อแบคทีเรียเท่านั้น

พยาธิสภาพของโรคและเชื้อก่อโรคที่พบได้บ่อย

การติดเชื้อของผิวนัยน์ตา (ocular surface infection) ที่พบบ่อย ได้แก่ เยื่อบุตาอักเสบจากแบคทีเรีย (bacterial conjunctivitis), เปลือกตาอักเสบ (blepharitis) และกระจกตาอักเสบ (keratitis) ดังรายละเอียดแสดงในตารางที่ 1

1. เยื่อบุตาอักเสบจากแบคทีเรีย (bacterial conjunctivitis) เป็นการติดเชื้อแบคทีเรียที่บริเวณเยื่อเมือกชั้นนอกของตา อาการที่พบ คือ ตาแดง มีขี้ตาสีเหลืองข้นคล้ายหนอง โดยร้อยละ 50 ของผู้เป็นเยื่อบุตาอักเสบในผู้ใหญ่จะมีสาเหตุเกิดจากเชื้อแบคทีเรีย ส่วนในผู้ป่วยเด็กพบว่า มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อแบคทีเรียมากถึงร้อยละ 70-80 สำหรับเชื้อก่อโรคมักเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก เช่น *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ส่วนแบคทีเรียแกรมลบที่อาจเป็นสาเหตุของโรค ได้แก่ *Haemophilus influenzae*¹⁻³ โดยทั่วไปแล้ว โรคนี้สามารถหายเองได้ภายใน 7-10 วัน แต่หากมีการใช้ยาต้านจุลชีพ

ร่วมด้วย จะช่วยลดความรุนแรงของโรค ลดการแพร่กระจายของเชื้อ ลดภาวะแทรกซ้อน และลดอัตราการกลับเป็นซ้ำได้⁴

2. เปลือกตาอักเสบ (blepharitis) เป็นการอักเสบเรื้อรังของผิวหนังบริเวณเปลือกตาหรือเนื้อเยื่อใกล้เคียง แบ่งออกเป็น 3 ชนิด ได้แก่ ชนิดที่เกิดจากการติดเชื้อ *Staphylococcus* spp., ชนิดที่เกิดจากการอักเสบของผิวหนังบริเวณรอบต่อมสร้างไขมันที่เปลือกตา และชนิดที่เกิดจากการทำงานที่ผิดปกติของต่อมไมโบเมียส หรืออาจแบ่งตามโครงสร้างและตำแหน่งการเกิดการอักเสบได้เป็น anterior blepharitis และ posterior blepharitis⁵ เชื้อก่อโรคที่พบบ่อย ได้แก่ *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative *Staphylococci* (CoNS), *Corynebacterium* spp. และ *Propionibacterium acnes*^{6,7} ทั้งนี้ สาเหตุหลักของการอักเสบของเปลือกตาไม่ได้เกิดจากเชื้อแบคทีเรียโดยตรง แต่เกิดจากสารต่าง ๆ ที่เชื้อแบคทีเรียสร้างขึ้น⁸ ดังนั้น การให้ยาเพื่อลดจำนวนแบคทีเรียลงจึงถือเป็นแนวทางการรักษาภาวะเปลือกตาอักเสบ

3. กระจกตาอักเสบ (keratitis) เป็นการอักเสบของเนื้อเยื่อกระจกตา โดยกระจกตาอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียอาจก่อให้เกิดการสูญเสียการมองเห็นได้ เนื่องจากมีการแพร่ขยายของโรคอย่างรวดเร็ว สามารถทำลายกระจกตาได้อย่างสมบูรณ์ภายในเวลา 24-48 ชั่วโมง การติดเชื้อของกระจกตาส่วนใหญ่เกิดจากแบคทีเรียแกรมบวก เช่น *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. และ *Bacillus* spp. ส่วนเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่อาจเป็นสาเหตุของการติดเชื้อ ได้แก่ *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Moraxella lacunata* และ *Haemophilus influenzae*⁹

ตารางที่ 1 ลักษณะอาการ เชื้อก่อโรคที่พบบ่อยของการติดเชื้อแบคทีเรียของผิวหนังตาแบบต่างๆ และแนวทางในการรักษา

	เยื่อบุตาอักเสบจากแบคทีเรีย (bacterial conjunctivitis) ³	เปลือกตาอักเสบจากแบคทีเรีย (bacterial blepharitis) ^{15,16}	กระจกตาอักเสบจากแบคทีเรีย (bacterial keratitis) ⁹
อาการ	ตาแดง มีอาการเคืองตา มีขี้ตามาก ลักษณะของขี้ตาข้น สีเหลือง คล้ายหนอง	มีอาการแสบตา เคืองตา หนังตา หรือเปลือกตาแดง มีอาการคล้าย มีผงเข้าตา	ตาแดง ปวดตา เคืองตา กลัวแสง น้ำตาไหล ตาพร่ามัว อาจมีขี้ตา สีเหลืองหรือเขียว มีอาการคล้าย มีผงเข้าตา
เชื้อก่อโรค	แบคทีเรียแกรมบวก เช่น <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> แบคทีเรียแกรมลบ เช่น <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	แบคทีเรียแกรมบวก เช่น <i>Staphylococcus aureus</i> , Coagulase-negative staphylococci (CoNS), <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Propionibacterium acnes</i>	แบคทีเรียแกรมบวก เช่น <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Bacillus</i> spp. แบคทีเรียแกรมลบ เช่น <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Moraxella lacunata</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
แนวทาง การรักษา	การรักษาความสะอาดบริเวณ ใบหน้าโดยทั่วไปแล้วสามารถ หายเองได้ภายใน 1-2 สัปดาห์ ใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพเพื่อฆ่า เชื้อในรายที่มีการติดเชื้อรุนแรง เช่น ติดเชื้อ <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> โดยในผู้ป่วยที่ ต้องสงสัยติดเชื้อ methicillin- resistant <i>S. aureus</i> ที่มีการดื้อ ยาต้านจุลชีพหลายขนาน อาจมี ความจำเป็นต้องได้รับการรักษา ด้วย vancomycin forte eye drop ¹⁷ ในผู้ป่วยที่สงสัยติดเชื้อ <i>N. Gonorrhoeae</i> อาจมีความ จำเป็นต้องได้รับยาต้านจุลชีพ รูปแบบรับประทานร่วมกับ เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงในการ เกิดการกระจกตาทะลุ	การรักษาความสะอาดบริเวณ เปลือกตา สามารถลดอาการ แสดงของโรคและลดอัตราการ กลับเป็นซ้ำได้ การใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพเพื่อ ฆ่าเชื้อมีประสิทธิภาพที่ดีในการ ลดปริมาณเชื้อ และสามารถลด อาการแสดงของโรค การใช้ยาต้านจุลชีพรูปแบบ รับประทานแนะนำให้ใช้ในผู้ที่ การทำงานของต่อมไขมันเมียน ที่ผิดปกติ ไม่สามารถควบคุม อาการของโรคได้จากการรักษา ความสะอาดบริเวณเปลือกตา เพียงอย่างเดียว การใช้สเตียรอยด์หยอดตา สามารถ ลดอาการแสดงของโรคในผู้ป่วย ที่มีการอักเสบของตาเป็นอาการ นำ โดยแนะนำให้ใช้ในช่วงเวลา สั้นๆ เท่านั้น	ใช้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุม กว้าง เนื่องจากมีอัตราการก้าวหน้า ของโรครวดเร็ว และมีภาวะ แทรกซ้อนที่เป็นอันตราย โดย ทั่วไปมักเริ่มการรักษาด้วยการ ใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพ การรักษาวิธีอื่น ได้แก่ การฉีดยา ต้านจุลชีพเข้าใต้เยื่อบุตา การใช้ ยาต้านจุลชีพรูปแบบรับประทาน ตลอดจนการฉีดยาต้านจุลชีพ

การวินิจฉัยการติดเชื้อของนัยน์ตาและการให้การรักษาที่รวดเร็วเป็นสิ่งสำคัญในการป้องกันผลกระทบอันเลวร้ายที่อาจเกิดจากการติดเชื้อที่ตา เช่น การเกิดรอยแผลที่กระจกตา หรือกระจกตาทะลุ โดยหลักการเลือกใช้ยาในการรักษา คือ การใช้ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้าง ซึ่งสามารถครอบคลุมเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่ได้ กล่าวคือ สามารถครอบคลุมได้ทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ จากนั้นจึงอาจเปลี่ยนตัวยาที่ใช้ในการรักษาได้ตามผลเพาะเชื้อหรือผลวิเคราะห์ความไวต่อยาของเชื้อก่อโรค¹⁰

จากโครงสร้างของกระจกตาที่ไม่มีเส้นเลือดและคุณสมบัติพิเศษของเนื้อเยื่อของตาที่สามารถคัดกรองสารที่จะให้ซึมผ่านได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทำให้โอกาสในการซึมผ่านของตัวยาผ่านเนื้อเยื่อตาแต่ละชั้นเป็นไปได้ยาก ดังนั้น ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่บริเวณผิวชั้นนอกของลูกตา การใช้ยาต้านจุลชีพชนิดใช้ภายนอกอาจเป็นทางเลือกที่ดีที่สุดในการรักษา

การใช้ยาต้านจุลชีพรูปแบบยาใช้ภายนอกมีข้อดีที่เหนือกว่าการใช้ยาแบบออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย (systemic regimen) คือ มีความเข้มข้นของยา ณ จุดที่เกิดการติดเชื้อสูง ซึ่งเกิดจากการนำส่งตัวยาลงสู่จุดที่มีการติดเชื้อโดยตรง นอกจากนี้ เนื้อเยื่อตายังสามารถช่วยป้องกันการซึมผ่านของตัวยาที่ใช้ภายนอกไม่ให้เข้าสู่ภายในแล้วถูกดูดซึมจนทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เหมือนกับการใช้ยาแบบออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย ดังนั้น จึงมีการนำยาที่มีอาการไม่พึงประสงค์ค่อนข้างรุนแรงมาใช้เป็นยาต้านจุลชีพใช้ภายนอก โดยคาดหวังว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจะมีความรุนแรงน้อยกว่าการใช้ยาแบบออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย แต่อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่า การใช้ยาแบบใช้ภายนอกสามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้เช่นเดียวกับการใช้ยาแบบออกฤทธิ์

ทั่วร่างกาย ยกตัวอย่างเช่น การเกิดโลหิตจางจากไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia) ในผู้ป่วยที่ใช้ยาคลอแรมเฟนิคอลชนิดใช้ภายนอกเป็นระยะเวลา นาน¹¹ ดังนั้น แม้ว่าจะมีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดใช้ภายนอกเพียงจำนวนไม่มาก และไม่มีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนอย่างชัดเจน¹² แต่ก็มีคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้คลอแรมเฟนิคอลชนิดใช้ภายนอกเป็นระยะเวลานานในการรักษาการติดเชื้อของนัยน์ตา เช่น เปลือกตาอักเสบ ยาต้านเชื้อจุลชีพส่วนใหญ่ถูกนำส่งสู่จุดที่มีการติดเชื้อโดยตรงในรูปแบบของยาหยอดตา โดยยาหยอดตาหนึ่งหยดจะมีปริมาตรประมาณ 40-50 ไมโครลิตร เมื่อหยดลงบนลูกตาจะเกิดการกระจายตัวอย่างรวดเร็วไปทั่วชั้นน้ำตาที่เคลือบอยู่ภายนอก ทำให้เกิดการเจือจางของตัวยาร่วมกับเกิดการขนส่งตัวยาไปยังกระจกตาและเยื่อบุลูกตา หลังจากนั้นตัวยาก็จะถูกขับออกจากลูกตา เนื่องจากเกินความสามารถในการรองรับของเหลวของกระพุ้งตา (20-30 ไมโครลิตร) นอกจากนี้ยังมีปฏิกิริยาตอบสนองของดวงตาต่อยาหยอดตา คือ การกระพริบตา และการขับน้ำตา ทำให้เกิดการสูญเสียตัวยาสำคัญไปกับน้ำตาและการระบายน้ำตาผ่านทางท่อตา ดังนั้น จึงมีความพยายามจะแก้ไขปัญหาด้านเชื้อแบคทีเรียซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตที่ผิวลูกตาดำด้วยการเพิ่มความถี่ในการหยอดตาเป็น 4-6 ครั้งต่อวัน สำหรับการติดเชื้อที่ผิวนอกแบบไม่รุนแรง และหยอดตาทุก 30-60 นาที ในกรณีที่มีการติดเชื้อที่ผิวนอกแบบรุนแรง เช่น เกิดแผลที่กระจกตาซึ่งเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย (bacterial corneal ulcers) ซึ่งในการติดเชื้อรุนแรงเหล่านี้ จึงนิยมใช้ยาต้านจุลชีพในความเข้มข้นที่สูงกว่าปกติ เช่น ความเข้มข้น 15 มิลลิกรัมต่อมิลลิตร ในยากลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ และความเข้มข้น 50

มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรสำหรับยากลุ่มเบต้าแลคแตมและ
แวนโคมายซิน^{13,14}

แนวทางการรักษาในปัจจุบัน

การรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียที่ผิวชั้นนอก
ของลูกตา โดยทั่วไปจะให้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์กว้าง
ครอบคลุมเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่ได้ เช่น กรณีเยื่อตา
อักเสบจากแบคทีเรีย ควรได้ยาต้านจุลชีพที่ครอบ
คลุมเชื้อกลุ่ม Staphylococci, Streptococci และ
Haemophilus influenzae แต่ในผู้ที่มีกระจกตา
อักเสบจากแบคทีเรีย (bacterial keratitis) ควรได้
รับยาต้านเชื้อแบคทีเรียที่ครอบคลุมเชื้อ *Pseudo-*
monas aeruginosa ด้วย เนื่องจากเป็นเชื้อก่อโรคที่
พบได้บ่อย และสามารถก่อให้เกิดแผลที่กระจกตาได้
อย่างรวดเร็ว

ในทางปฏิบัติ มีการใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพ
ความเข้มข้นสูง (fortified antibiotic eye drop)
2 ชนิดร่วมกันในการรักษาการติดเชื้อที่สงสัยว่า
เป็นการติดเชื้อแบคทีเรียที่รุนแรง เพื่อให้ครอบคลุม
เชื้อที่เป็นสาเหตุหลัก (ตารางที่ 2) โดยยาหยอดตา
ต้านจุลชีพความเข้มข้นสูงที่มีใช้ในปัจจุบัน ได้แก่
amikacin forte eye drop (20 mg/mL), cefa-
zolin forte eye drop (50 mg/mL), ceftazidime
forte eye drop (50 mg/mL) และ vancomycin
forte eye drop (50 mg/mL)

ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูงที่มีใช้ใน
ปัจจุบัน

ยากลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์

ยากลุ่มนี้เป็นยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ในการ

ตารางที่ 2 ขอบเขตในการออกฤทธิ์ของยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง¹⁸

		Vancomycin	Cefazolin	Ceftazidime	Amikacin
แบคทีเรีย	<i>Streptococcus</i> spp. (Group A,B,C,G)	+	+	+	
แกรมบวก	<i>E. faecalis</i>	±			
	<i>E. faecium</i>	±			
	<i>S. pneumoniae</i>	+	+	±	
	MSSA	+	+	±	+
	MRSA	+			
	<i>S. epidermidis</i>	+	±	±	+
	แบคทีเรีย	<i>M. catarrhalis</i>		±	+
แกรมลบ	<i>N. gonorrhoeae</i>		+	±	
	<i>H. influenzae</i>		+	+	+
	<i>E. coli</i>		+	+	+
	<i>Salmonella</i> spp.			+	
	<i>Shigella</i> spp.			+	+
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			+	+
	<i>Serratia</i> spp.			+	+
	<i>Proteus mirabilis</i>		+	+	
	<i>Proteus vulgaris</i>			+	+

(+) active, (±) variable, () not active

MSSA: methicillin sensitive *S. aureus*, MRSA: methicillin resistant *S. aureus*

ทำลายแบคทีเรียโดยขึ้นกับความเข้มข้นของระดับยาในเลือด (concentration-dependent antibiotics) ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อโดยการยับยั้งการสร้างโปรตีน สามารถฆ่าเชื้อได้ทั้งแบคทีเรียแกรมบวก เช่น *Staphylococcus* spp. และแบคทีเรียแกรมลบ เช่น *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* โดยมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อในกลุ่มแบคทีเรียแกรมลบดีกว่าแบคทีเรียแกรมบวก ทำให้มักใช้ไม่ได้ผลในเชื้อกลุ่ม Streptococci ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ (รูปที่ 1) เช่น โทบรามัยซิน (tobramycin), เจนตามัยซิน (gentamycin), อะมิคาซิน (amikacin)

ยากลุ่มเบต้าแลคแตม

เป็นกลุ่มยาด้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ในการทำลายแบคทีเรียโดยขึ้นกับระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงกว่าค่า minimum inhibitory concentration (MIC

คือ ค่าความเข้มข้นของยาระดับต่ำสุดในหลอดทดลองที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียได้ หรือที่เรียกว่า time-dependent antibiotics) ยากลุ่มเบต้าแลคแตมออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อโดยขัดขวางการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย ยาในรุ่นแรกใช้ได้ผลดีกับแบคทีเรียแกรมบวกเท่านั้น ในรุ่นต่อมา จึงมีการพัฒนาความสามารถในการฆ่าเชื้อครอบคลุมแบคทีเรียแกรมลบเพิ่มขึ้น

ยาในกลุ่มนี้ไม่มีผลติดกันที่ยาหยอดตาจำหน่ายในท้องตลาด เนื่องจากยากลุ่มเบต้าแลคแตมมีความคงตัวต่ำในสารละลายน้ำ จึงต้องผลิตในโรงพยาบาลเพื่อใช้กับผู้ป่วยเฉพาะราย โดยยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูงที่ถูกนำมาผลิตใช้ในเวชปฏิบัติ ได้แก่ cefazolin forte eye drop และ ceftazidime forte eye drop (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูงที่มีการผลิตใช้ในโรงพยาบาลเพื่อผู้ป่วยเฉพาะราย

ข้างมาก เช่น แสบตา ระคายเคืองตา ปวดแสบปวดร้อนในลูกตา ซึ่งเกิดเนื่องจากค่าความเข้มข้นของสารละลาย รวมถึงค่าความเป็นกรดต่างของตัวยา¹⁹

ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน

ยานี้จัดเป็นกลุ่มยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ในการทำลายแบคทีเรียที่ขึ้นกับความเข้มข้นของระดับยาในเลือด (concentration-dependent antibiotics) สามารถครอบคลุมได้ทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแบคทีเรียแกรมลบ ซึ่งความสามารถในการครอบคลุมเชื้อก่อโรคจะแตกต่างกันไปในยาแต่ละรุ่นดังสรุปในตารางที่ 4

ด้วยข้อจำกัดมากมายของยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูงที่ไม่มีผลิตภัณฑ์สำเร็จจำหน่ายในท้องตลาดนี้เอง ทำให้มีการพยายามนำยาในกลุ่มฟลู

ออโรควิโนโลนซึ่งมีจำหน่ายในรูปแบบผลิตภัณฑ์ยาหยอดตา ได้แก่ ofloxacin, levofloxacin และ moxifloxacin มาใช้เพื่อรักษาภาวะติดเชื้อที่ตามากขึ้น เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะติดเชื้อที่ตาได้²⁰⁻²³ โดยความแตกต่างของยาทั้ง 2 กลุ่มสรุปในตารางที่ 5

ในด้านประสิทธิภาพของการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียที่ผิวชั้นนอกของลูกตา ยาด้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษากระจกตาอักเสบจากแบคทีเรีย (bacterial keratitis) ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ไม่รุนแรงได้ ซึ่งในการศึกษาหลายรายงานพบว่า ได้ผลในการรักษาไม่แตกต่างจากการใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง 2 รายการร่วมกัน (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบคุณสมบัติของยาหยอดตากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน²⁴

	Ciprofloxacin	Gatifloxacin	Moxifloxacin
ความสามารถในการครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก	พอใช้	ดี	ดีมาก
ความสามารถในการครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ	ดีมาก	ดี	พอใช้
ความสามารถในการซึมผ่าน	พอใช้	ดี	ดีมาก
การทนต่อยา (tolerance)	พอใช้	ดี	ดี
ขนาดการให้ยา (dosing)	ความถี่มาก	ความถี่ปานกลาง	ความถี่ต่ำ
ราคา	ต่ำ	กลาง	สูง

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบข้อดีข้อเสียของการใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูงกับยาหยอดตากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน

	ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง	ยาหยอดตากกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน
ราคา	ราคาสูงกว่า (เนื่องจากต้องใช้ยา 2 ตัว ร่วมกันในการรักษา)	ราคาถูก (ใช้ยาเพียงตัวเดียวในการรักษา)
ความสะดวกในการเข้าถึง	ยาผลิตแบบปราศจากเชื้อในโรงพยาบาล ซึ่งต้องอาศัยความเชี่ยวชาญในการผลิต	ยาผลิตจากบริษัทยา มีจำหน่ายทั่วไป
ความสะดวกในการใช้ยา	ต้องทำการผสมก่อนใช้	พร้อมใช้
การเก็บรักษา	เก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส	เก็บที่อุณหภูมิห้อง
ความคงตัว (วันหมดอายุ)	ยาล้างผสมอยู่ได้ไม่เกิน 1 เดือน	ยามีอายุมากกว่า 1 ปี
อาการไม่พึงประสงค์	มากกว่า	น้อยกว่า
ประสิทธิภาพ (ความครอบคลุมเชื้อ)	ดีกว่า	ยารุ่นเก่ามีความสามารถในการต้านแบคทีเรียแกรมบวกได้น้อยกว่ายารุ่นใหม่

ตารางที่ 6 ผลการทดลองเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาหยอดตากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนและยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง 2 รายการร่วมกันในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียที่ผิวชั้นนอกของลูกตา

ชื่อบทความ (ปีที่ตีพิมพ์)เอกสารอ้างอิง	ข้อสรุป
Efficacy of ofloxacin vs cefazolin and tobramycin in the therapy for bacterial keratitis: report from the Bacterial Keratitis Study Research Group. (1995) ²⁰	ประสิทธิภาพของ ofloxacin ในการรักษา bacterial keratitis ไม่แตกต่างจากการใช้ fortified cefazolin ร่วมกับ tobramycin
Comparison of ciprofloxacin ophthalmic solution 0.3% to fortified tobramycin-cefazolin in treating bacterial corneal ulcers. (1996) ³¹	การใช้ ciprofloxacin 0.3% เพียงรายการเดียวในการรักษา bacterial corneal ulcers ได้ผลทางคลินิกและผลทางสถิติ ไม่แตกต่างจากการใช้ fortified tobramycin-cefazolin ร่วมกันในการรักษา แต่การใช้ ciprofloxacin 0.3% มีข้อดีในเรื่องผลข้างเคียง คือ มีความระคายเคืองน้อยกว่า
Fluoroquinolone and fortified antibiotics for treating bacterial corneal ulcers. (2000) ³²	การใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเป็นยาต้านจุลชีพรายการเดียว (ofloxacin 0.3% หรือ ciprofloxacin 0.3%) ในการรักษา bacterial corneal ulcers มีประสิทธิภาพ ไม่ด้อยกว่า การใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง 2 รายการร่วมกัน (fortified tobramycin 1.5%-cefazolin 5%) การใช้ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเพียงรายการเดียวยังอาจมีข้อดีในเรื่องความเป็นพิษของตัวยาที่น้อยกว่าและใช้ระยะเวลาในการรักษา ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลน้อยกว่า แต่อย่างไรก็ตาม มีรายงานการเกิดอาการแทรกซ้อนที่ร้ายแรง คือ corneal perforation enucleation และ evisceration ในผู้ป่วยกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน จึงแนะนำให้ใช้ยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยสูงอายุที่มีแผลขนาดกว้างหรือลึก
Randomized clinical study for comparative evaluation of fourth-generation fluoroquinolones with the combination of fortified antibiotics in the treatment of bacterial corneal ulcers. (2010) ³³	การศึกษานี้ ไม่สามารถหาความแตกต่าง ทางด้านประสิทธิภาพในการรักษา ระหว่างการใช้ยาต้านเชื้อจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเพียงตัวเดียว (gatifloxacin 0.3% หรือ moxifloxacin 0.5%) เทียบกับการใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง 2 รายการร่วมกัน (tobramycin 1.5% และ cefazolin 5%) ในการรักษา bacterial corneal ulcers ที่มีขนาด 2-8 mm

ซึ่งจากผลการศึกษาทางคลินิกของยาทั้ง 2 กลุ่ม สามารถสรุปเป็นแนวทางการเลือกใช้ได้ คือ กรณีให้การรักษาผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อที่ผิวนอกของลูกตาซึ่งมีการติดเชื้อที่ไม่รุนแรง สามารถพิจารณาเลือกใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเพียงตัวเดียวได้ แต่ในรายที่มีการติดเชื้อรุนแรง นิยมให้การรักษาโดยใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง 2 รายการร่วมกัน ซึ่งจะให้ความเข้มข้นของตัวยาในระดับสูงกว่ายาหยอดตาต้านจุลชีพที่หาซื้อได้ในท้องตลาด และสามารถครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่พบ

บ่อยได้ทั้งกลุ่มแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ รวมถึง MRSA และ *Pseudomonas aeruginosa*

แม้ว่ายาหยอดตากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนจะหาซื้อง่าย ราคาไม่แพง และยามีความคงตัวค่อนข้างสูง แต่ก็ยังพบรายงานการติดต่อยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนของเชื้อ *Staphylococcus aureus*²⁵, *Streptococcus* spp.^{26,27} และ *Pseudomonas aeruginosa*^{28,29} ได้ ซึ่งเป็นข้อกังวลของการใช้ยาหยอดตากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเพียงชนิดเดียวสำหรับรักษาภาวะติดเชื้อที่ตา 30 ซึ่งในการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยากลุ่ม

ฟลูออโรควิโนโลนกับยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่นเพื่อลดความเสี่ยงในการทำให้เกิด methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) นั้นพบว่า การใช้ยา กลุ่มฟลูออโรควิโนโลนมีความเสี่ยงในการเกิดการดื้อยามากที่สุด²⁵ ด้วยเหตุนี้จึงทำให้ปริมาณการใช้ยาหยอดตาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนลดลง และมีการกลับมาเลือกใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูงในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียที่ตามากขึ้นแทน

บทสรุป

การจะตัดสินใจว่า การรักษาด้วยยากกลุ่มใดเป็นตัวเลือกที่ดีที่สุดในการรักษาภาวะติดเชื้อที่ผิวหนัง

ของลูกตายังไม่สามารถชี้ชัดได้ แม้จะสามารถใช้ยาต้านเชื้อจุลชีพกลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเพียงตัวเดียวในการรักษาได้ แต่ในยุคที่มีการดื้อยาเพิ่มขึ้นของเชื้อจุลชีพ บุคลากรที่เกี่ยวข้องควรพิจารณาให้รอบคอบว่าการรักษาในรูปแบบใดมีความเหมาะสมมากที่สุด โดยพิจารณาถึงความสามารถในการเข้าถึงยาของแพทย์ และผู้ป่วย ความสะดวกในการใช้ และการเก็บรักษาตัวของผู้ป่วย ตลอดจนเปรียบเทียบวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพที่สุดในผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ประวัติการแพ้ยาของผู้ป่วย การดื้อยาของเชื้อจุลชีพซึ่งมีความแตกต่างกันไปในแต่ละท้องถิ่น เพื่อประกอบการตัดสินใจเลือกตัวยาที่เหมาะสมที่สุดในการรักษาผู้ป่วยแต่ละราย^{30,34}

เอกสารอ้างอิง

- Rietveld RP, ter Riet G, Bindels PJ, et al. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. *BMJ* 2004;329(7459):206-10.
- Chawla R, Kellner JD, Astle WF. Acute infectious conjunctivitis in childhood. *Paediatr Child Health* 2001;6(6):329-35.
- Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA* 2013; 310(16): 1721-30.
- Sheikh A, Hurwitz B. Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: cochrane systematic review and meta-analysis update. *Br J Gen Pract* 2005;55(521):962-4.
- American Academy of Ophthalmology. Preferred practice pattern: blepharitis. October 2013 revision. [cited 2017 April 14]. Available from: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/blepharitis-ppp--2013>.
- Dougherty JM, McCulley JP. Comparative bacteriology of chronic blepharitis. *Br J Ophthalmol* 1984;68(8):524-8.
- McCulley JP, Shine WE. Changing concepts in the diagnosis and management of blepharitis. *Cornea* 2000;19(5):650-8.
- O'Brien TP. The role of bacteria in blepharitis. *Ocul Surf* 2009;7(2 Suppl):S21-S2.
- Bourcier T, Thomas F, Borderie V, et al. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *Br J Ophthalmol* 2003;87(7):834-8.
- Kaye S, Tuft S, Neal T, et al. Bacterial susceptibility to topical antimicrobials and clinical outcome in bacterial keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(1):362-8.
- Laporte JR, Vidal X, Ballarin E, et al. Possible association between ocular chloramphenicol and aplastic anaemia—the absolute risk is very low. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(2):181-4.
- Wiholm B-E, Kelly JP, Kaufman D, et al. Relation of aplastic anaemia to use of chloramphenicol eye drops in two international case-control studies. *BMJ* 1998;316(7132):666.
- Leeming JP. Treatment of ocular infections with topical antibacterials. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37(5):351-60.

14. Glasser DB, Gardner S, Ellis JG, et al. Loading doses and extended dosing intervals in topical gentamicin therapy. *Am J Ophthalmol* 1985;99(3): 329-32.
15. Pflugfelder SC, Karpecki PM, Perez VL. Treatment of blepharitis: recent clinical trials. *Ocul Surf* 2014;12(4):273-84.
16. Lindsley K, Matsumura S, Hafez E, et al. Interventions for chronic blepharitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD005556-CD.
17. Freidlin J, Acharya N, Lietman TM, et al. Spectrum of eye disease caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(2):313-5.
18. Fernandez-Ferreiro A, Gonzalez-Barcia M, Gil-Martinez M, et al. Evaluation of the in vitro ocular toxicity of the fortified antibiotic eye drops prepared at the hospital pharmacy departments. *Farm Hosp* 2016;40(5):352-70.
19. Chedru-Legros V, Fines-Guyon M, Cherel A, et al. Fortified antibiotic (vancomycin, amikacin and ceftazidime) eye drop stability assessment at -20 degrees C. *J Fr Ophthalmol* 2007;30(8):807-13.
20. O'Brien TP, Maguire MG, Fink NE, et al. Efficacy of ofloxacin vs cefazolin and tobramycin in the therapy for bacterial keratitis: report from the Bacterial Keratitis Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1995;113(10):1257-65.
21. Pavesio C, Morlet N, Allan B, et al. Ofloxacin monotherapy for the primary treatment of microbial keratitis: a double-masked, randomized, controlled trial with conventional dual therapy. *Ophthalmology* 1997;104(11):1902-9.
22. Panda A, Ahuja R, Sastry SS. Comparison of topical 0.3% ofloxacin with fortified tobramycin plus cefazolin in the treatment of bacterial keratitis. *Eye* 1999;13(6):744-77.
23. Hanet M-S, Jamart J, Chaves AP. Fluoroquinolones or fortified antibiotics for treating bacterial keratitis: systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Can J Ophthalmol* 2012;47(6): 493-9.
24. Gokhale NS. Medical management approach to infectious keratitis. *Indian J Ophthalmol* 2008; 56(3): 215-220.
25. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;61(1):26-38.
26. Goldstein MH, Kowalski RP, Gordon YJ. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review. *Ophthalmology* 1999;106(7): 1313-8.
27. Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting trends in bacterial keratitis in South Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. *Ophthalmology* 2000;107(8):1497-502.
28. Garg P, Sharma S, Rao GN. Ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas* keratitis. *Ophthalmology* 1999; 106(7): 1319-23.
29. Kunimoto DY, Sharma S, Garg P, et al. In vitro susceptibility of bacterial keratitis pathogens to ciprofloxacin: emerging resistance. *Ophthalmology* 1999;106(1):80-5.
30. Jeng BH, McLeod SD. Microbial keratitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87(7):805-6.
31. Hyndiuk RA, Eiferman RA, Caldwell DR, et al. Comparison of ciprofloxacin ophthalmic solution 0.3% to fortified tobramycin-cefazolin in treating bacterial corneal ulcers. *Ophthalmology* 1996; 103(11):1854-63.
32. Gangopadhyay N, Daniell M, Weih L, Taylor HR. Fluoroquinolone and fortified antibiotics for treating bacterial corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* 2000;84(4):378-84.
33. Shah VM, Tandon R, Satpathy G, et al. Randomized clinical study for comparative evaluation of fourth-generation fluoroquinolones with the combination of fortified antibiotics in the treatment of bacterial corneal ulcers. *Cornea* 2010;29(7):751-7.
34. Thomas PA, Geraldine P. Infectious keratitis. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20(2):129-41.

แบบทดสอบบทความการศึกษาต่อเนื่อง

จงเลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงข้อเดียว

1. ข้อใดเป็นข้อดีของการรักษาโดยใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง 2 รายการร่วมกัน
 - ก. ครอบคลุมเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่
 - ข. สามารถใช้ในการติดเชื้อ MDRP ได้
 - ค. ยาผลิตมาพร้อมใช้ สะดวกในการพกพา
 - ง. สามารถลดผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาต้านจุลชีพอีกรายการได้
2. ข้อใด **ไม่ใช่** ข้อเสียของการรักษาโดยใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง 2 รายการร่วมกัน
 - ก. มีความยุ่งยากในการเก็บรักษา
 - ข. ยามีราคาแพง และมีความคงตัวต่ำ
 - ค. ไม่สามารถใช้ในการติดเชื้อที่รุนแรงได้
 - ง. ยามีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก เช่น อาการแสบตา ระคายเคืองตา ปวดแสบปวดร้อนในลูกตา
3. การรักษาโดยใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง 2 รายการร่วมกันในข้อใดถือว่า **ไม่เหมาะสม**
 - ก. Cefazolin forte eye drop + amikacin forte eye drop
 - ข. Cefazolin forte eye drop + ceftazidime forte eye drop
 - ค. Ceftazidime forte eye drop + amikacin forte eye drop
 - ง. Vancomycin forte eye drop + amikacin forte eye drop
4. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง
 - ก. จำเป็นต้องเก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8°C ตลอดเวลา
 - ข. สามารถครอบคลุมเชื้อก่อโรคได้ทั้งแกรมบวกและแกรมลบ
 - ค. สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาภาวะกระจกตาอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียได้
 - ง. มักใช้ยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์ต่างกันร่วมกัน 2 รายการในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรง
5. ข้อใดเป็นเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่พบได้บ่อยใน contact lens-related keratitis
 - ก. *Acanthamoeba* spp.
 - ข. *Moraxella* spp.
 - ค. *Staphylococcus aureus*
 - ง. *Pseudomonas aeruginosa*
6. ข้อใด **ไม่ใช่** ข้อดีของยาหยอดตากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน
 - ก. มีขายทั่วไปตามท้องตลาด
 - ข. มีความเสี่ยงในการทำให้เกิดเชื้อดื้อยาต่ำ
 - ค. ยามีอายุมากกว่า 1 ปี และสามารถเก็บที่อุณหภูมิห้องได้
 - ง. มีราคาถูกเมื่อเทียบกับยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง

7. เชื้อก่อโรคในข้อใด **ไม่มี** รายงานว่าเกิดการติดต่อต่อยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน
- Acanthamoeba* spp.
 - Pseudomonas aeruginosa*
 - Staphylococcus aureus*
 - Streptococcal* spp.
8. หากผลเพาะเชื้อพบ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ควรเลือกใช้ยาใดในการรักษา
- Amikacin forte eye drop
 - Cefazolin forte eye drop
 - Ceftazidime forte eye drop
 - Vancomycin forte eye drop
9. ผู้ชาย อายุ 56 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น bacterial corneal infection แจ้งประวัติแพ้สารกันเสียไม่ทราบชื่อ ยาต้านจุลชีพในข้อใด **ไม่ควร** นำมาใช้ในผู้ป่วยรายนี้
- Ofloxacin eye drop
 - Moxifloxacin eye drop
 - Cefazolin forte eye drop + amikacin forte eye drop
 - Ceftazidime forte eye drop + amikacin forte eye drop
10. ผู้ชาย อายุ 65 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น bacterial corneal infection ผลเพาะเชื้อพบ multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) ยาต้านจุลชีพข้อใดที่เป็นทางเลือกในการรักษาสำหรับผู้ป่วยรายนี้
- 1.6% Colistimethate eye drop
 - 0.5% Levofloxacin eye drop
 - Ceftazidime forte eye drop + amikacin forte eye drop
 - Vancomycin forte eye drop + amikacin forte eye drop
11. หากผลเพาะเชื้อพบ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ตา การรักษาในข้อใด **ไม่เหมาะสม**
- Amikacin forte eye drop
 - Ceftazidime forte eye drop
 - Levofloxacin eye drop
 - Vancomycin forte eye drop
12. ข้อใด **ไม่ใช่** ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้จากการใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูง
- แสบตา
 - กระจกตาทะลุ
 - ระคายเคืองตา
 - ปวดแสบปวดร้อนในลูกตา
13. ข้อใดเป็นเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่พบได้บ่อยใน bacterial blepharitis
- Bacillus* spp.
 - Haemophilus* spp.
 - Staphylococcus* spp.
 - Streptococcus* spp.

14. ข้อความใดต่อไปนี้เป็น **ไม่ถูกต้อง**

- ก. เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของยาหยอดตาต้านจุลชีพ ความเข้มข้นสูงให้มากขึ้นจะได้ผลการรักษาที่ดีขึ้นเสมอ
- ข. กระจกตาอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียอาจก่อให้เกิดรอยแผลที่กระจกตา กระจกตาทะลุ หรือเกิดการติดเชื้อภายในลูกตาได้ (bacterial endophthalmitis)
- ค. การรักษาภาวะติดเชื้อภายในลูกตาสามารถทำได้โดยใช้ยาต้านจุลชีพในรูปแบบต่างๆ เช่น ยาหยอดตา ยาฉีดเข้าวุ้นตา หรือการผ่าตัด
- ง. ลูกตาอักเสบจากแบคทีเรีย (bacterial endophthalmitis) อาจก่อให้เกิดความบวมพร่องทางการมองเห็นที่รุนแรง (vision threatening) และมักมีการทำลายโครงสร้างภายในลูกตา

15. ข้อใด **ไม่ใช่** การติดเชื้อที่ผิวหนังตา (ocular surface infection)

- ก. Bacterial keratitis
- ข. Bacterial blepharitis
- ค. Bacterial conjunctivitis
- ง. Bacterial endophthalmitis

กระดาษคำตอบ

เรื่อง การใช้ยาหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูงในการติดเชื้อแบคทีเรียที่ตา

รหัส 2003-1-000-001-08-2561 จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

พรรณพิมพ์ณ พินิจสถิต

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

เลขที่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) (ถ้ามี)

กรณีที่ท่านไม่เป็นสมาชิก ท่านต้องการ

- () สมัครเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ในอัตรา 1000 บาทตลอดชีพ
(ท่านไม่ต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนจำนวน 100 บาทโดยเริ่มต้นตั้งแต่บทความนี้เป็นต้นไป)
กรุณากรอกใบสมัครสมาชิกในเล่ม และส่งใบสมัครสมาชิกพร้อมกระดาษคำตอบนี้
- () ไม่สมัครเป็นสมาชิกเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
(ท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนจำนวน 100 บาทสำหรับบทความนี้)

การชำระเงิน

- () ธนาคารดี ส่งจ่าย ปณ. สันติสุข 10113 ในนาม “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”
- () โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ช. กสิกรไทย สาขาสุขุมวิท 57 เลขที่ 046-2-73779-3 ชื่อบัญชี
“สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” (โปรดแนบหลักฐานการโอนเงินพร้อมชื่อผู้โอน)

● ค่าสมัครสมาชิก 1,000 บาท ตลอดชีพ	บาท
● ค่าตรวจและส่งคะแนน 100 บาท (กรณีที่ท่านเป็นสมาชิกหรือสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ไม่ต้องจ่ายในส่วนนี้)	บาท
รวม	บาท

ท่านต้องการให้แจ้งผลการตรวจข้อสอบไปยัง

- () E-mail ของท่าน คือ
- () ไปรษณีย์บัตรหรือซองเปล่าติดแสตมป์จำหน่ายของถึงตัวท่านเอง ซึ่งได้แนบมาพร้อมกับกระดาษคำตอบนี้แล้ว



ทำเครื่องหมายกากบาท (X) ในตัวเลือกเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

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

ข้อที่	ก	ข	ค	ง	จ
11					
12					
13					
14					
15					

ลายเซ็นของท่าน

ความคิดเห็นต่อบทความและคำถามเรื่อง

การใช้จ่ายหยอดตาต้านจุลชีพความเข้มข้นสูงในการติดเชื้อแบคทีเรียที่ตา

ใส่เครื่องหมาย (X) ในช่องที่ท่านเลือก

	เห็นด้วย อย่างยิ่ง	เห็นด้วย	เฉย ๆ	ไม่เห็น ด้วย	ไม่เห็น ด้วย อย่างยิ่ง
1. ท่านคิดว่าบทความเรื่องนี้ มีเนื้อหาเหมาะสม					
2. ท่านคิดว่าท่านได้ใช้ประโยชน์จากบทความนี้ ในการปฏิบัติงานของท่าน					
3. ท่านคิดว่าคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					
4. ท่านคิดว่าจำนวนคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					

บทความการศึกษาต่อเนื่อง

ยาและผลิตภัณฑ์เลือดที่ใช้แก้ไขค่า INR ในผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟาริน



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-003-08-2561

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2561

วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2562

วรวิมล เชิดชูจิต, ภ.บ.

หน่วยบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ปัจจุบันมียาต้านการแข็งตัวของเลือดรูปแบบรับประทานชนิดใหม่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาหลายชนิด ซึ่งหนึ่งในวัตถุประสงค์ของการพัฒนายากลุ่มนี้ก็เพื่อลดปัญหาจากการใช้ยาวาร์ฟาริน อย่างไรก็ตาม ยังคงมีผู้ป่วยบางกลุ่มที่ไม่สามารถใช้ยากลุ่มใหม่ดังกล่าวได้ เช่น ผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดโลหะ ที่จำเป็นต้องใช้ยาวาร์ฟารินตลอดชีวิต และเป็นที่น่าทึ่งกันว่า หนึ่งในปัญหาสำคัญของ การใช้ยาวาร์ฟาริน คือ การเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ อันนำมาสู่อันตราย และอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ ซึ่งการแก้ไขภาวะเลือดออกผิดปกติจากยาวาร์ฟาริน หรือการจัดการค่า INR ที่สูงกว่าเป้าหมายนั้น มีแนวทางปฏิบัติที่ต่างกัน ขึ้นกับระดับความรุนแรง ความเร่งด่วน ยาที่ใช้แก้ไขปัญหาดังกล่าวที่รู้จักกันดี ได้แก่ vitamin K1 (phytonadione) นอกจากนี้ ยังมียาและผลิตภัณฑ์จากเลือด (blood products) อีกหลายชนิดที่มีองค์ประกอบและคุณลักษณะ ข้อควรระวังที่ต่างกัน การรู้จักคุณลักษณะของยา ข้อดี และข้อเสียของยาแต่ละชนิดจะช่วยให้บุคลากรสาธารณสุขสามารถตัดสินใจเลือกยาหรือผลิตภัณฑ์จากเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพ ติดตามผลการรักษาได้อย่างเหมาะสม และเกิดความปลอดภัยต่อผู้ป่วย

คำสำคัญ: supratherapeutic INR, reverse INR, warfarin overdose, vitamin K, Phytonadione, blood products

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยาและผลิตภัณฑ์เลือด (blood products) ได้
2. อธิบายแนวทางปฏิบัติมาตรฐานของการแก้ไขภาวะ วาร์ฟาริน-induced hemorrhage ได้
3. อธิบายคุณสมบัติของยาและผลิตภัณฑ์เลือดแต่ละประเภทที่มีนำไปใช้ในการแก้ไขค่า INR ในผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟารินได้

บทนำ

ยาวาร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด (oral anticoagulants) ที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดหรือ thromboembolic events แต่ยาวาร์ฟารินเองก็มีข้อจำกัดหรือความยุ่งยากในการใช้ ทำให้ปัจจุบันมีการพัฒนายาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานชนิดใหม่ที่เรียกกันว่า NOACs (novel oral anticoagulants) หรือ DOACs (direct oral anticoagulants) ขึ้นมาอีกหลายชนิด โดยยากลุ่ม NOACs มีข้อดีในเรื่องการบริหารยาที่ไม่ซับซ้อนและไม่จำเป็นต้องมีการเจาะเลือดติดตามผลของการใช้ยาบ่อยเช่นเดียวกับยาวาร์ฟาริน ในด้านของประสิทธิภาพพบว่า ยากลุ่ม NOACs บางชนิดสามารถลดอัตราการเกิดลิ่มเลือดได้เหนือกว่ายาวาร์ฟาริน และสามารถลดการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) ได้มากกว่ายาวาร์ฟารินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยเช่นกัน อย่างไรก็ตาม ยากลุ่ม NOACs เองก็ยังมีข้อจำกัดในการเข้าถึงยากลุ่มใหม่ทั้งเรื่องสิทธิการรักษาที่ไม่ครอบคลุมหรือในผู้ป่วยบางสภาวะที่ไม่สามารถช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่ได้ เช่น ผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) ที่มีความผิดปกติของลิ้นหัวใจร่วมด้วย หรือผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม ดังนั้น จึงยังมีผู้ป่วยอีกเป็นจำนวนมากซึ่งยังจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินอยู่

เนื่องจากยาวาร์ฟารินเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) มีปัจจัยรบกวนการออกฤทธิ์ของยามากมายทั้งปัจจัยภายนอกและปัจจัยภายใน (inter-individual variation) ได้แก่ ความร่วมมือในการช้ยา (patient compliance), พฤติกรรมการช้สมุนไพร อาหารเสริม (food/herb/supplement-drug interaction) และปัจจัยทางเภสัชวิทยา ได้แก่ drug-drug interaction, disease-

drug-interaction และการแปรผันทางพันธุกรรม (genetic variation) ส่งผลให้การควบคุมระดับ INR (international normalized ratio) จากการช้ยาวาร์ฟารินให้อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษาทำได้ยาก และเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่อันตราย ได้แก่ ภาวะเลือดออกผิดปกติ ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่นำผู้ป่วยมาสู่ห้องฉุกเฉิน และในบางครั้งอาจรุนแรงถึงชีวิต (life-threatening)

ในประเทศสหรัฐอเมริกา มีรายงานอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออกจากยาวาร์ฟาริน (warfarin-induced bleeding) ร้อยละ 15-20 ต่อปี โดยมีผู้ป่วยมากถึงร้อยละ 6.5 เกิดเป็น major bleeding ทั้งที่ soft tissue, gastrointestinal tract หรือ urinary tract นอกจากนี้ ยังพบภาวะ life-threatening หรือ fetal bleeding จากยาวาร์ฟารินถึงร้อยละ 1-3 ต่อปี¹⁻⁵ สำหรับในประเทศไทย สวัสดิ์ ทองอาภรณ์⁶ ได้ศึกษาความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการช้ยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยภาคใต้ของประเทศไทย (ปี พ.ศ. 2555) ซึ่งพบว่า โอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการช้ยาวาร์ฟารินเป็น 46.55 เหตุการณ์/100-patient-year และพบภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงเท่ากับ 2.14 เหตุการณ์/100 patient-years ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ปัญหาการเกิดภาวะเลือดออกจากการช้ยาวาร์ฟารินในประเทศไทยยังคงเป็นปัญหาสำคัญที่พบได้บ่อยจากการช้ยา

แนวทางการแก้ไขค่า INR ในกรณีที่มีมากกว่าช่วงการรักษา

สำหรับแนวทางการแก้ไขค่า INR จากการได้รับยาวาร์ฟารินเกินขนาด (overdose) หรือเมื่อต้องทำหัตถการเร่งด่วนบางอย่างที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง คือ การหยุดยา และอาจมีการให้ยาหรือสารบางอย่างเพื่อทำการแก้ไขค่า INR ให้กลับเข้าสู่ช่วงการรักษา โดยยาหลักที่มีการนำมาช้

อันดับแรก คือ vitamin K อย่างไรก็ตาม แนวทางเวชปฏิบัติในการให้ vitamin K เพื่อทำการแก้ไขค่า INR ให้กลับเข้าสู่ช่วงการรักษายังคงมีความแตกต่างกันอยู่บ้าง แต่โดยทั่วไปแล้ว จะพิจารณาจากค่า INR ร่วมกับอาการแสดงของภาวะเลือดออกประกอบกัน

ตัวอย่างแนวทางปฏิบัติเมื่อได้รับยาตัวฟารินเกินขนาด โดยแบ่งตามค่า INR การเกิดภาวะเลือดออกและความรีบด่วน มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. กรณีที่ไม่เร่งด่วน หรือไม่มีภาวะเลือดออกเกิดขึ้น

แนวทางเวชปฏิบัติของ American College of Chest Physician (ACCP) 2013⁷ ไม่แนะนำให้มีการใช้ vitamin K สำหรับผู้ป่วยที่มีค่า INR

อยู่นอกช่วงเป้าหมายระหว่าง 4.5-10 โดยไม่มีภาวะเลือดออก (Grade 2B) แต่มีคำแนะนำเป็นแนวทางปฏิบัติดังแสดงในตารางที่ 1 ส่วนแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์⁸ อาจมีความแตกต่างไปจากแนวทางของ ACCP บ้าง ดังสรุปในตารางที่ 2

2. กรณีที่ต้องการลดค่า INR เร่งด่วน ได้แก่ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออก หรือกรณีที่ต้องเข้ารับการรักษาผ่าตัดแบบฉุกเฉิน

ผู้ป่วยที่มีสภาวะต่อไปนี้เป็นกรณีที่ต้องมีการลดค่า INR (reverse INR) แบบเร่งด่วน คือ ผู้ที่มีภาวะเลือดออกในระดับ major หรือมีภาวะ life-threatening หรือในกรณีผู้ป่วยที่ใช้ยาตัวฟารินและ

ตารางที่ 1 แนวทางจัดการผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายระหว่าง 4.5-10 โดยไม่มีภาวะเลือดออกของ American College of Chest Physician (ACCP) 2013⁷

INR	แนวทางการจัดการ	Vitamin K dosing
INR มากกว่าช่วงเป้าหมาย แต่ <4.5	แนวทางที่ 1: ลดขนาดยาหรือหยุดยา และเพิ่มความถี่ในการติดตามค่า INR แนวทางที่ 2: ให้คงขนาดยาเดิมหากค่า INR เพิ่มขึ้น เหนือค่าเป้าหมาย ≤0.5 ในผู้ป่วยที่มี clinical stable (Grade 2C)	ไม่แนะนำให้ใช้ vitamin K
INR ≥4.5-10	หยุดยา 1- 2 doses, เพิ่มความถี่ในการติดตามค่า INR และปรับลดขนาดยาตัวฟาริน เมื่อค่า INR ลดลงมาอยู่ในช่วงเป้าหมาย	ไม่แนะนำให้ใช้ vitamin K (Grade 2B)
INR >10	หยุดยาตัวฟาริน และให้ vitamin K (Grade 2C) เพิ่มความถี่ในการติดตามค่า INR อาจให้ vitamin K ชั่วถ้าจำเป็น และปรับขนาดยาตัวฟารินให้เหมาะสม เมื่อค่า INR กลับสู่ช่วงเป้าหมาย	2.5-5 มิลลิกรัม ทางปาก

ตารางที่ 2 แนวทางจัดการผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่นอกช่วงเป้าหมายของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์⁸

ค่า INR	แนวทางการจัดการ
4.0 - 4.9	งดยา 1 dose และอาจพิจารณาลดขนาดยาของร้อยละ 10 จากขนาดยาเดิม*
5.0 - 8.9	งดยา 1-2 doses และให้ vitamin K ขนาด 1 มิลลิกรัม ทางปาก
≥9.0	ให้ vitamin K ขนาด 5-10 มิลลิกรัม ทางปาก

*โดยก่อนปรับเปลี่ยนขนาดยาต้องหาสาเหตุก่อนเสมอ

ต้องได้รับการผ่าตัดแบบฉุกเฉิน ซึ่งกรณีแบบนี้จะไม่ นิยมลดค่า INR ด้วยการให้ vitamin K เดียว เนื่องจาก vitamin K ต้องใช้เวลานานในการลดค่า INR ถึงแม้จะมีการเลือกให้ยาทางหลอดเลือดดำ (intra-vascular, IV) ซึ่งสามารถลดค่า INR ได้รวดเร็วกว่าการให้แบบรับประทาน โดยทั่วไปการให้ vitamin K ทางหลอดเลือดดำจะเริ่มเห็นผลในการลดค่า INR ที่เวลาประมาณ 4-6 ชั่วโมง และจะให้ผลสมบูรณ์ที่เวลา 24-48 ชั่วโมง⁹ ทั้งนี้เนื่องจากการใช้ vitamin K ในการลดค่า INR ทั้ง 2 รูปแบบ ต้องอาศัยระยะเวลาในการสร้าง vitamin K-dependent clotting factor สำหรับการให้ vitamin K แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) นั้นพบว่า ให้ผลในการลดค่า INR ไม่แตกต่างจากการให้ยาหลอดเลือด

นอกจากนี้ การศึกษาของ Tsu และคณะ⁹ ยังพบว่า การให้ vitamin K ทางหลอดเลือดดำในขนาดที่มากขึ้น จะสามารถลด INR ได้เร็วขึ้นด้วย แต่ทั้งนี้การให้ vitamin K ที่ขนาด 2 มิลลิกรัม หรือมากกว่า ก็จะทำให้ผลสุดท้ายในการลด INR ไม่แตกต่างกัน แต่การให้ vitamin K ในขนาดสูงจะมีผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะดื้อต่อวาร์ฟาริน (warfarin resistance) ได้ เนื่องจากกลไกของยวาร์ฟารินที่ไปยับยั้งเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase (VKOR) ทำให้ vitamin K ไม่อยู่ในรูปที่สามารถกระตุ้น vitamin K-dependent coagulation factor ทำให้ฤทธิ์ของ vitamin K-dependent coagulation factor ลดลง เมื่อได้รับ vitamin K เข้าไป ตัว vita-

min K-dependent coagulation factor ก็กลับมาก่อกระตุ้นให้ออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น แต่ถ้าได้รับ vitamin K ในขนาดที่สูงเกินไป ก็จะทำให้เกิดการกระตุ้น coagulation factor ภายในร่างกายเรื่อยๆ ทำให้ไม่เห็นฤทธิ์ของยวาร์ฟาริน จึงเป็นการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด thromboembolic event โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง อันได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ดังนั้น ในแนวทางการจัดการภาวะวาร์ฟารินเกินขนาดขององค์กรต่างๆ จึงแนะนำให้ใช้ vitamin K เฉพาะกรณีที่มี major bleeding หรือมีภาวะ life-threatening หรือต้องการลดค่า INR อย่างเร่งด่วนเท่านั้น แต่ดังที่กล่าวข้างต้นว่า การให้ vitamin K ต้องใช้ระยะเวลาช่วงหนึ่งในการลดค่า INR จึงได้มีการนำยา หรือ blood component ต่างๆ ที่มีองค์ประกอบของ vitamin K-dependent clotting factor มาใช้ร่วมกับ vitamin K เพื่อทำให้ค่า INR กลับสู่ค่าปกติหรือช่วงเป้าหมายที่ต้องการเร็วขึ้น โดยยา และ blood component ที่มีการนำมาใช้ลดระดับค่า INR ได้แก่ fresh frozen plasma (FFP), three-factor prothrombin complex concentration (3FPCC), four-factor prothrombin complex concentration (4FPCC), recombinant factor VIIa (rFVIIa) และ factor eight inhibitor bypassing activity (FEIBA) โดยองค์ประกอบของ vitamin K-dependent clotting factor ใน blood component ชนิดต่างๆ แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 Vitamin K-dependent clotting factor ที่เป็นองค์ประกอบใน blood component ชนิดต่างๆ⁵

Vitamin K-dependent clotting factor	FFP	3FPCC	4FPCC	rFVIIa	FEIBA
II	✓	✓	✓		✓
VII	✓		✓	✓	✓
IX		✓	✓		✓
X	✓	✓	✓		✓

FFP = fresh frozen plasma; 3FPCC = three-factor prothrombin complex concentration; 4FPCC = four-factor prothrombin complex concentration; rFVIIa = recombinant factor VIIa; FEIBA = factor eight inhibitor bypassing activity

Fresh frozen plasma (FFP)

FFP หรือ plasma สดแช่แข็งเป็นพลาสมาที่แยกมาจากโลหิตรวม (whole blood) ซึ่งเก็บที่อุณหภูมิ -18 องศาเซลเซียสหรือต่ำกว่าภายใน 8 ชั่วโมง และจะอยู่ได้ 1 ปี ใน FFP ประกอบไปด้วย clotting factor II, VII และ X แต่จะมี factor IX เพียงเล็กน้อย โดยในปี ค.ศ. 2008 ทาง American College of Chest Physician (ACCP), Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis (ASTH) และ British Committee for Standards in Haematology (BCSH) ได้ประกาศแนวทางในการใช้ FFP ในกรณีที่เกิด supratherapeutic INR แต่จะมีความแตกต่างในรายละเอียดของข้อบ่งใช้ คือ ASTH ได้แนะนำให้เริ่มใช้ FFP เมื่อ INR มีค่ามากกว่า 9.0 ถึงแม้ไม่มีเลือดออก ในขณะที่ ACCP และ BCSH ไม่แนะนำให้เริ่มใช้ FFP ถ้ายังไม่มี major bleeding

ขนาดการให้ FFP จะขึ้นกับน้ำหนักตัวของผู้ป่วย โดย FFP ปริมาณ 1 unit จะมีปริมาตรประมาณ 200-250 มิลลิลิตร ซึ่ง FFP 1 unit จะเพิ่ม clotting factor ได้ประมาณร้อยละ 2.5 และการให้ FFP ในขนาด 10-20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม จะสามารถเพิ่มระดับ clotting factor ในพลาสมาได้ร้อยละ 20-30

สำหรับการให้ FFP ก่อนผ่าตัดแบบเร่งด่วน โดยทั่วไปในกรณีที่เป็น low to moderate risk of bleeding จะให้ FFP เริ่มต้นที่ขนาด 2 units และกรณีที่เป็น high risk of bleeding หรือมีภาวะ active bleeding จะให้ FFP เริ่มต้นที่ 4 units ซึ่งจะเพิ่ม clotting factor ได้ร้อยละ 10

อย่างไรก็ตาม สิ่งที่ต้องคำนึงถึงเมื่อมีการใช้ FFP คือ ความแปรปรวนของ clotting factor ที่เป็นส่วนประกอบอยู่ภายในผลิตภัณฑ์ จึงควรมีการ

ติดตามค่า INR ภายใน 13-48 ชั่วโมงหลังจากให้ FFP¹⁰ และมักไม่ใช้ FFP เดี่ยว แต่ควรใช้ร่วมกับ vitamin K หรือ blood components อื่น

ส่วนข้อจำกัดอื่นๆ ของ FFP ได้แก่

1. FFP ต้องให้ในปริมาณมาก โดยทั่วไปผู้ป่วยมักจะได้รับในปริมาตรตั้งแต่ 400 มิลลิลิตรขึ้นไป ทำให้มีปัญหาการใช้ในผู้ที่ต้องจำกัดปริมาณของเหลว เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว

2. ก่อนนำ FFP มาใช้ ต้องเสียเวลาจัดเตรียม เนื่องจากไม่สามารถนำ FFP มาใช้ได้ทันที ต้องมีการทำ ABO blood group compatibility testing และหลังจากทดสอบแล้ว ยังต้องนำ FFP มาละลายให้อยู่ในรูปของเหลว ซึ่งใช้เวลาอีกประมาณ 10-60 นาที ขึ้นกับวิธีการในการนำมาละลาย ซึ่งหลังจากละลาย FFP แล้ว ควรให้ผู้ป่วยทันที (ภายใน 24 ชั่วโมง) เนื่องจาก clotting factor จะสูญเสียการทำงานได้อย่างรวดเร็ว

3. มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะติดเชื้อได้ แม้โอกาสเกิดจะน้อยก็ตาม

4. อาจเกิดภาวะ transfusion reactions เช่น ทำให้เกิด acute lung injury (มักเกิดเมื่อให้ FFP จำนวนมากและให้ในอัตราเร็ว), hemolytic reaction เนื่องจาก blood-type mismatch หรือเกิดการแพ้

Prothrombin complex concentration (PCC)

PCC เป็น blood products ที่มาจาก pooled human plasma ซึ่งแตกต่างจาก FFP ที่มาจาก whole blood โดย PCC จะประกอบไปด้วย factor II, IX และ X ส่วน factor VII, proteins C และ protein S จะมีปริมาณแตกต่างกันไปในแต่ละผลิตภัณฑ์ เดิม PCC เป็น blood products ที่ผลิตขึ้นเพื่อใช้ในการรักษาภาวะ hemophilia B แต่หลายประเทศในยุโรป ประเทศออสเตรเลีย และประเทศ

แคนาดา ได้รับรองให้ใช้ PCC ในการแก้ไขค่า INR จากการใช้ยา warfarin ให้กลับเข้าสู่ช่วงการรักษาด้วย ในขณะที่ในประเทศไทย ยังเป็นการใช้แบบไม่มีข้อบ่งชี้ (off label) สำหรับกรณีที่เป็น life-threatening warfarin-associated hemorrhage มาก่อน

โดย PCC แบ่งออกได้เป็น 3-factor PCC (3PCC) และ 4-factor PCC (4PCC) โดย clotting factor เหล่านี้จะอยู่ในรูป inactivated จะ

ต้องถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูป activated ก่อนโดยการกระตุ้นผ่าน clotting factor cascade นอกจากนี้ ยังมี PCC อีกประเภทหนึ่งที่เป็น activated PCC (aPCC) ที่จะมี factor VIIa เป็นส่วนประกอบหลัก (ตารางที่ 4 และ 5)

การใช้ 3PCC ในการ reverse INR ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin นั้นไม่เป็นที่แพร่หลายในประเทศไทย เนื่องจาก 3PCC มีปริมาณ factor VII เพียงเล็กน้อย และยังพบการศึกษาว่า การใช้ 3PCC

ตารางที่ 4 ประเภทและส่วนประกอบของ prothrombin complex concentration (PCC)

Type of PCC	Clotting Factor Contents				Form	Products
	II	VII	IX	X		
3-factor PCC [§]	✓		✓	✓	inactivated	‡Profilnine SD [®] , Bebulin [®]
4-factor PCC [*]	✓	✓	✓	✓	inactivated	Kcentra [®] , Octaplex [®] , Beriplex [®]
Activated PCC [§]	✓		✓	✓	inactivated	‡FEIBA [®]
		✓			activated	
[¶] Recombinant factor VIIa (rFVIIa) [§]		✓			activated	‡NovoSeven [®]

*มี heparin, protein C และ S เป็นส่วนประกอบ

§ off-label used for warfarin reversal^{10,11}

‡ผลิตภัณฑ์ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

¶ไม่จัดอยู่ในประเภท PCC

ตารางที่ 5 ปริมาณ vitamin K-dependent factor ที่มีในผลิตภัณฑ์ 3-factor PCC, 4-factor PCC และ activated PCC ซึ่งมีจำหน่ายในประเทศไทยและต่างประเทศ^{12,13}

Product (Manufacturer)	Factor II, IU/mL	Factor VII, IU/mL	Factor IX, IU/mL	Factor X, IU/mL
PCC, 3-factor (II, IX, X)				
Profilnine SD (Grifols)	≤150	≤35	≤100	≤100
Bebulin VH (Baxter)	24-38	<5	24≤38	24≤38
Prothromplex HT (Baxter)	30	...	30	130
PCC, 4-factor (II, VII, IX, X)				
Beriplex (CSL Behring)	20-48	10-25	20-31	22-60
Octaplex (Octapharma)	14-38	9-24	25	18-30
Cofact (Sanguin)	14-35	7-20	25	14-35
Prothromplex T (Baxter)	30	25	30	30
aPCC				
FEIBA NF	1.3 U/FEIBA unit	0.9 U/FEIBA unit	1.4 U/FEIBA unit	1.1 U/FEIBA unit

PCC = prothrombin complex concentration

อย่างเดี่ยวสามารถลดค่า supratherapeutic INR ให้ลดลงน้อยกว่า 3 ได้เพียงร้อยละ 50 ซึ่งอาจเป็นผลมาจากปริมาณ factor VII ที่มีไม่เพียงพอ แต่เมื่อให้ 3PCC ร่วมกับ FFP จะสามารถลดค่า INR ได้ตามต้องการ ส่วนการใช้ 4PCC ในการแก้ไขค่า INR ให้กลับเข้าสู่ช่วงปกติ นั้น เดิมเป็นที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายในประเทศแคนาดาและกลุ่มประเทศในทวีปยุโรป แต่ในประเทศสหรัฐอเมริกา นั้น เพิ่งได้รับการอนุมัติให้ใช้เพื่อ reverse INR ในผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน เมื่อเดือนเมษายน ปี ค.ศ. 2013 แต่สำหรับในประเทศไทย ยังไม่มีผลิตภัณฑ์ดังกล่าว

จำหน่าย

ขนาดการใช้ PCC จะขึ้นกับปริมาณ factor IX เนื่องจากเดิม PCC ใช้ในการรักษาโรค hemophilia B (factor IX deficiency) เป็นหลัก ดังนั้นขนาดของ PCC ทั้ง 3PCC และ 4PCC จึงแนะนำให้ใช้ในขนาด 25-50 IU ของ factor IX ต่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วย แต่ปัจจุบันนิยมให้แบบ individualized dosing คือ ให้ตามน้ำหนักตัวผู้ป่วย ร่วมกับพิจารณาค่า INR ณ ขณะเกิดเหตุ และค่าเป้าหมายของ INR ที่ต้องการ (ตารางที่ 6)

ข้อดีของ PCC คือ ผลิตภัณฑ์อยู่ในรูป lyo-

ตารางที่ 6 ตัวอย่างแนวทางการใช้ PCC เพื่อแก้ไขค่า INR ให้กลับเข้าสู่ช่วงปกติในผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน¹⁴

INR	Bleeding	Risk factors of bleeding	Intervention	Monitoring
Supratherapeutic but <4.5	No	No/Yes	Lower or omit next VKA dose(s), reduce subsequent dose(s)	Recheck INR the next day
4.5 - 10	No	No/Yes	Omit next VKA dose(s), reduce subsequent dose(s)	Recheck INR the next day
>10	No	No/Yes	Vitamin K 1.25-2.5 mg PO + Omit next VKA dose(s); reduce subsequent dose(s)	Recheck INR the next day
Non-life threatening major bleeding or surgery/ procedure requiring emergent warfarin reversal			Vitamin K 5-10 mg IV + Kcentra® (4-factor PCC)	Recheck INR 10-30 minutes after
			INR 2.0-3.9: Kcentra® 25 units/kg x 1 (Max 2,500 units)	4-factor PCC administration
			INR 4.0-6.0: Kcentra® 35 units/kg x 1 (Max 3,500 units)	Due to short half-life of PCC, check INR q 6 hr for 24 hours
			INR >6.0: Kcentra® 50 units/kg x 1 (Max 5,000 units)	
Serious, life threatening bleeding at ANY INR in the emergency department	Yes		Vitamin K 10 mg IV + Kcentra® (4-factor PCC)	Recheck INR 10-30 minutes after
			INR >6.0 or unknown: Kcentra® 35 units/kg x 1 (Max 3,500 units)	4-factor PCC administration
			INR >6.0: Kcentra® 50 units/kg x 1 (Max 5,000 units)	

Due to short half-life of PCC, check INR q 6 hr for 24 hours

INR = international normalized ratio; IV = intravenous; PCC= prothrombin complex concentration; PO = orally; VKA = vitamin K antagonists

philized powder for reconstitution ทำให้ไม่ต้องผ่านกระบวนการเตรียม ทั้งการทำ ABO matching และทำละลาย (thaw) เหมือนกับกรณีของ FFP นอกจากนี้ 4PCC ยังสามารถลดค่า INR ได้เร็วกว่า FFP ประมาณ 4-5 เท่า โดยพบว่า หลังให้ PCC ระดับ INR ของผู้ป่วยส่วนใหญ่จะลดลงต่ำกว่า 1.3 ภายในเวลาไม่นานกว่า 30 นาทีหลังบริหารยาเสร็จ (onset ≤ 15 นาที) และข้อดีเหนือการใช้ FFP อีกหนึ่งประการ คือ ใช้ปริมาณเพียงเล็กน้อย จึงได้เปรียบในผู้ที่ต้องระมัดระวังเรื่อง fluid restriction โดยเฉพาะในผู้ป่วย heart failure

ข้อควรระวังของการใช้ PCC ได้แก่ ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ thromboembolism ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือโรคหลอดเลือดสมองตีบ และควรมีการติดตามหลังการส่งไข้อย่างใกล้ชิด นอกจากนี้ ใน 4PCC ซึ่งมีส่วนประกอบของ heparin จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติ heparin-induced thrombocytopenia ด้วย

Activated PCC/factor eight inhibitor bypassing fraction (FEIBA)

aPCC/FEIBA เป็น activated PCC ที่ประกอบด้วย activated factor VII เป็นหลัก (มี factor II, IX และ X เล็กน้อย) และมี factor VIII inhibitor bypassing activity อยู่ในรูปแบบของ lyophilized powder for solution

สำหรับข้อบ่งใช้ที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา คือ ใช้รักษาภาวะ hemophilia A และ B แต่ก็พบว่า มีการนำ aPCC มาใช้ในการแก้ไขค่า INR ให้กลับเข้าสู่ช่วงปกติในผู้ป่วยที่ได้รับยารักษา โดยข้อมูลแสดงผล

การใช้ aPCC เปรียบเทียบกับ FFP ที่เป็น standard treatment พบว่า aPCC สามารถ reverse supratherapeutic INR ได้เร็วกว่า FFP อย่างมีนัยสำคัญ¹⁵ และยังพบรายงานการศึกษาของ Wojcik et al¹⁶ ที่มีการใช้ aPCC ในผู้ป่วยภาวะ life-threatening จากการใช้ยารักษา โดยพบการรอดชีวิต 56 คนจาก 72 คน (ร้อยละ 77.8) โดยเมื่อได้รับ aPCC ร่วมกับ vitamin K 10 มิลลิกรัม จะมีค่า INR ลดลงได้เร็วกว่าการได้รับ FFP ถึง 12 เท่า

ในส่วนของการรายงานการเกิด thrombosis event จากการใช้ aPCC พบที่ 8.24/105 infusions อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาการใช้ aPCC ในปัจจุบันส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย hemophilia ทำให้ยังขาดข้อมูลเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่จะนำ aPCC มาใช้แก้ไขภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยารักษา อีกทั้ง องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาเองก็ยังไม่อนุมัติให้ใช้ aPCC ในข้อบ่งใช้ดังกล่าว และไม่มีคำแนะนำ aPCC เรื่องขนาดการใช้ในการแก้ไขค่า INR ให้กลับเข้าสู่ช่วงปกติโดยเฉพาะ

Recombinant factor VIIa (rFVIIa)

Factor VIIa เป็นปัจจัยที่มีความสำคัญมากในกระบวนการแข็งตัวของเลือด โดย factor VIIa จะกระตุ้น factor X ให้เป็น factor Xa และการให้ factor VIIa ยังสามารถกระตุ้น extrinsic pathway ได้โดยไม่ต้องใช้ intrinsic pathway เดิมการเตรียม factor VIIa จากพลาสมาใช้ในการรักษาภาวะเลือดออกมากสำหรับผู้ป่วยโรค hemophilia A ต่อมาได้มีการพัฒนาวิธีการผลิตด้วยวิธีอนุพันธุศาสตร์เป็น recombinant factor VIIa ซึ่งมีความแรงกว่า factor VIIa concentrate ถึง 20 เท่า และนำมาใช้

รักษาการต้าน (inhibitors) ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ VIII และ IX ได้ดี

สำหรับข้อบ่งใช้ตามทะเบียนยาในปัจจุบันของ rFVIIa คือ ใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติชนิด hemophilia A หรือ B, acquired factor VIII inhibitor และในผู้ป่วยที่ขาด factor VII (congenital factor VII deficiency) อย่างไรก็ตาม ในประเทศสหรัฐอเมริกาเองมีการนำ rFVIIa มาใช้ในภาวะเลือดออกที่ไม่ได้เกิดจากโรค hemophilia A หรือ B มากถึงประมาณร้อยละ 90 แต่ก็ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนถึงประสิทธิภาพในการนำยาดังกล่าวมาใช้ นอกข้อบ่งใช้ที่ได้รับการขึ้นทะเบียน^{17,18} อาจเนื่องมาจากการศึกษาของ rFVIIa ที่ผ่านมาเป็นการศึกษาผลของการใช้ rFVIIa ร่วมกับ standard treatment (coadministered therapies), จำนวนประชากรในการศึกษามีน้อย (small sample size), no randomized trial และมี multiple coagulopathy causes แต่จากผลการศึกษาการใช้ rFVIIa ที่ผ่านมาก็ทำให้ทราบว่า rFVIIa มีความสามารถในการลดค่า INR ได้รวดเร็ว (onset ≤ 15 นาที) และมี short half-life (ประมาณ 2.5-3 ชั่วโมง) โดยขนาดยาที่พบในการศึกษาเพื่อใช้แก้ไขค่า INR อยู่ที่ 10-90 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม โดยการศึกษาทั้งหมดมีการใช้ FFP และ vitamin K ร่วมด้วย ซึ่งเมื่อเร็ว ๆ นี้ พบข้อมูลการใช้ rFVIIa ในขนาดน้อยกว่าที่ใช้ในการรักษาโรค hemophilia และพบว่า ได้ผลในการแก้ไขค่า INR ได้ดี แต่ยังไม่มีความสนับสนุนมากเพียงพอ

สำหรับข้อมูลความปลอดภัยของ rFVIIa ในการเกิด thrombosis นั้นพบว่า เกิดได้ค่อนข้างน้อย

เมื่อเทียบกับยาหรือผลิตภัณฑ์จากเลือดตัวอื่น เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของ rFVIIa นั้นจำเป็นต้องออกฤทธิ์ร่วมกับ tissue factor (TF) ที่หลั่งจาก endothelial cells ซึ่งพบมากในบริเวณที่มี tissue injury จึงพบการเกิด clot ขึ้นเฉพาะบริเวณที่มีบาดแผลหรือเลือดออกเท่านั้น ทำให้สารนี้มีฤทธิ์เป็น local hemostatic agent และไม่เกิดการกระตุ้น clot ในกระแสเลือด จึงทำให้เชื่อว่า rFVIIa จะไม่ทำให้เกิด thromboembolic complication อย่างไรก็ตาม ยังคงพบรายงานการเกิด thrombosis จากการใช้ยา rFVIIa อยู่บ้าง แต่พบได้ค่อนข้างน้อย ข้อมูลในผู้ป่วยโรค hemophilia พบประมาณร้อยละ 1-10^{11,18} และจะพบมากขึ้นเมื่อมีการนำ rFVIIa มาใช้ในการแก้ไขค่า INR ในผู้ป่วยที่ได้รับยาตัวฟาริน โดยพบอุบัติการณ์การเกิด thrombosis อยู่ที่ 24.5/105 infusions หรือประมาณร้อยละ 10-20 จึงทำให้ในประเทศสหรัฐอเมริกามีการประกาศเตือนเรื่องความปลอดภัยสำหรับการใช้ rFVIIa นอกข้อบ่งใช้ที่ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยา

บทสรุป

ปัจจุบันการเลือกใช้ยา หรือ blood products ต่างๆ ในการแก้ไขค่า INR ในผู้ป่วยที่ใช้ยาตัวฟาริน นั้นยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจน อีกทั้งยังพบรายงานการเกิด thromboembolism หลังได้รับยาหรือ blood products ดังนั้น การจะเลือกใช้ยาหรือ factor ตัวใด จึงต้องพิจารณาถึงคุณสมบัติพื้นฐานของ factor หรือผลิตภัณฑ์ที่เลือกใช้ ร่วมกับข้อมูลด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัยที่มีอยู่ (ตารางที่ 7) รวมถึงควรต้องมีการติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิดด้วย

ตารางที่ 7 ข้อมูลพื้นฐานของยา และ blood products ที่มีการนำมาใช้ในการแก้ไขค่า INR จากยาตัวพรีน^{1,0,16,19}

Properties	Vitamin K	FFP	rFVIIa	PCC		
				3-Factor	4-Factor	Activated PCC
Source	Manufacture	Donor plasma	Recombinant DNA	Pooled human plasma concentrates	Pooled human plasma concentrates	Pooled human plasma concentrates
Brand available	Multiple generic eg. Konaktion [®]	Blood bank	NovoSeven [®]	ProfilinSD [®] , Bebulin [®]	*Kcentra [®] , Octaplex [®] , FEIBA [®]	FEIBA [®]
Onset	4-6 hr	13-48 hr	≥15 min	≥15 min	≥15 min	Peak 15-30 min and sustained activity
Dose	High dose 5-10 mg IV	15-30 mL/kg	15-90 µg/kg IV bolus single dose หรือ 1 mg	25-50 IU/kg	25-50 IU/kg based on INR (ไม่เกิน 100 IU/kg หรือ fixed dose 1,500 IU)	500-1,000 U depend on INR
Disadvantages relative to other options	1. Duration of action too long 2. Anaphylactic reaction	1. Quality of evidence for efficacy low 2. Slow preparation, and INR reversal 3. Volume expand 4. Transfusion reactions	1. Thrombosis risk 4-20% 2. Short half-life 3. Unclear evidence for the off-label use of rFVIIa, and definitive dosing	1. Thrombosis risk 1-4% 2. Pooled plasma source increases risk of infection transmission	1. Thrombosis risk 1-4% 2. Pooled plasma source increases risk of infection transmission 3. Contains heparin and is contraindicated in patients with known HIT	พบข้อเสียการเกิด thrombosis ในการใช้ high dose หรือในผู้ป่วยที่ high risk

* ปี ค.ศ. 2013 Kcentra[®] ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการต้านฤทธิ์ยา vitamin K antagonists
 FEIBA = factor eight inhibitor bypassing activity; FFP = fresh frozen plasma; HIT = heparin-induced thrombocytopenia; INR = international normalized ratio;
 IV = intravenous; IU = international unit; PCC = prothrombin complex concentration; rFVIIa = recombinant factor VII activated; U = unit

เอกสารอ้างอิง

1. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996;124:970-9.
2. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996;348:423-8.
3. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91-9.
4. Hylek EM, Regan S, Go AS, et al. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulant with warfarin. *Ann Intern Med* 2001;135:393-400.
5. Zareh M, Davis A, Henderson S. Review: Reversal of warfarin-induced hemorrhage in the emergency department. *West J Em* 2011;12:386-92.
6. สาวิตรี ทองอารมณ์. ความชุกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยาแวการ์ฟารินในผู้ป่วยภาคใต้ของไทย. *เภสัชศาสตร์มหาบัณฑิต*. สงขลา. บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2555.
7. Wigle P, Bloomfield HE, Tubb M, et al. Updated guidelines on outpatient anticoagulation. *Am Fam Physician* 2013;87:556-66.
8. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์. สืบค้นจาก: http://www.thaiheart.org/images/column_1292154183/warfarin_Guideline%281%29.pdf. วันที่สืบค้น 26 ธันวาคม 2560.
9. Tsu LV, Dienes JE, Dager WE. Vitamin K dosing to reverse warfarin based on INR, route of administration, and home warfarin dose in the acute/critical care setting. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 1617-26.
10. Frumkin K. Rapid reversal of warfarin-associated hemorrhage in the emergency department by prothrombin complex concentrates. *Ann Emerg Med* 2013;62:616-26.
11. วัชรินทร์ ยิ่งสิทธิ์สิริ, อมรรัตน์ แพงไชสง. ผลลัพธ์ของการใช้ยาหยุดเลือดออก แพคเตอร์ 7 เอ ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2554;21:235-41.
12. Garcia DA, Crowther MA. Reversal of warfarin case-based practice recommendations. *Circulation* 2012;125:2944-7.
13. Kalus JS. Pharmacologic interventions for reversing the effects of oral anticoagulants. *Am J Health-Syst Pharm* 2013;70(Suppl1):S12-21.
14. Hatfield L. UNC HEALTH CARE GUIDELINE Emergent Anticoagulation Reversal. [cited 2018 Mar 9]. Available at: <https://www.med.unc.edu/emergmed/files/emergent-anticoagulation-reversal-guideline-unc-healthcare>.
15. Awad NI, Cocchio C. Activated prothrombin complex concentrates for the reversal of anticoagulant-associated coagulopathy. *PT* 2013;38: 696-701.
16. Wojcik C, Schymik ML, Cure EG. Activated prothrombin complex concentrate factor VIII inhibitor bypassing activity (FEIBA) for the reversal of warfarin-induced coagulopathy. *Int J Emerg Med* 2009;2:217-25.
17. พลภัทร โรจน์นครินทร์, สุदारัตน์ จิรวัดนพงศ์, ดารินทร์ ขอโสติกกุล. ผลลัพธ์ของการใช้ยา recombinant factor VIIa ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2553;20:39-48.
18. ถนอมศรี ศรีชัยกุล. Recombinant factor VIIa therapy in clinical practice: a life saving hemostatic agent and risk of thrombotic complication. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2548;15:7-16.
19. Klein L, Peters J, Miner J, et al. Evaluation of fixed dose 4-factor prothrombin complex concentrate for emergent warfarin reversal. *Am J Emerg Med* 2015;33:1213-8.

แบบทดสอบบทความการศึกษาต่อเนื่อง

จงเลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงข้อเดียว

1. ข้อใดต่อไปนี้อีกว่าถูกต้องเกี่ยวกับการให้ vitamin K ในการแก้ไขค่า INR จากยารวาร์ฟาริน
 - ก. การได้รับวิตามินเคขนาดสูงจะทำให้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ warfarin resistance สูงขึ้น
 - ข. จะเริ่มเห็นผลในการลดค่า supratherapeutic INR เมื่อให้วิตามินเคไปแล้วประมาณ 15-30 นาที
 - ค. การให้วิตามินเคแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำและแบบรับประทานให้ผลในการแก้ไขค่า INR ไม่แตกต่างกัน
 - ง. ต้องเริ่มให้วิตามินเครูปแบบรับประทานก่อนการให้แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำเสมอ เพื่อทดสอบปฏิกิริยาการแพ้
2. ข้อใด **ไม่ใช่** คุณลักษณะของ FFP
 - ก. ออกฤทธิ์เร็ว
 - ข. ใช้ปริมาณมาก
 - ค. เสี่ยงต่อการติดเชื้อ
 - ง. ต้องทำ ABO matching ก่อนใช้
3. อาการไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้พบได้จากการใช้ FFP ยกเว้น
 - ก. Allergies
 - ข. Thrombosis
 - ค. Acute lung injury
 - ง. Hemolytic reaction
4. ข้อใด **ไม่ใช่** คุณสมบัติที่แตกต่างกันของ FFP และ PCCs
 - ก. Onset of action
 - ข. รูปแบบของผลิตภัณฑ์แตกต่างกัน
 - ค. PCCs ไม่จำเป็นต้องมีการนำมาทำลายเหมือน FFP
 - ง. FFP มักให้ร่วมกับ vitamin K ในการ reverse INR ในขณะที่ PCCs สามารถให้เดี่ยวๆ ได้
5. ยาหรือผลิตภัณฑ์จากเลือดในข้อใด ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเป็น heparin-induced thrombocytopenia
 - ก. FFP
 - ข. 3FPCC
 - ค. 4FPCC
 - ง. Vitamin K
6. ข้อใดต่อไปนี **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับ PCCs
 - ก. ในประเทศไทยมี PCCs ทุกชนิด
 - ข. 4FPCC จะมีส่วนประกอบของ protein C, protein S และ heparin ร่วมด้วย
 - ค. FEIBA คือ aPCC ที่สามารถแก้ไขภาวะ supratherapeutic INR ได้เร็วกว่า FFP
 - ง. ปัจจุบันมีเพียง 3FPCC และ 4FPCC เท่านั้นที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในการแก้ไขค่า INR ในผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน

7. ยาหรือผลิตภัณฑ์จากเลือดข้อใดต่อไปนี้ที่ไม่ได้
รับการอนุมัติ ให้ใช้ในการแก้ไขค่า INR ในผู้ป่วย
ที่ได้รับยารวาร์ฟาริน
- ก. FFP และ 3PCC
 - ข. aPCC และ rFVIIa
 - ค. 3FPCC และ 4FPCC
 - ง. Vitamin K และ 4PCC
8. ความเร็ว (จากมากไปน้อย) ในการออกฤทธิ์แก้ไข
ค่า INR จากยารวาร์ฟารินของสารและผลิตภัณฑ์
จากเลือดเป็นดังต่อไปนี้
- ก. rFVIIa < 3FPCC < aPCC
 - ข. Intravenous vitamin K < aPCC < FFP
 - ค. rFVIIa < FFP < intravenous vitamin K
 - ง. 3FPCC < intravenous vitamin K < FFP
9. ผู้ป่วยกลุ่มใดต่อไปนี้ต้องระมัดระวังการใช้ PCCs
- ก. Anemia
 - ข. Hypertension
 - ค. Diabetes mellitus
 - ง. Myocardial infarction/ischemic
10. ข้อใด ไม่ใช่ ข้อดีของ PCCs ที่แตกต่างจาก FFP
- ก. ลดค่า INR ได้เร็วกว่า FFP
 - ข. ไม่ต้องผ่านกระบวนการทำลาย
 - ค. ไม่ทำให้เกิด thromboembolism
 - ง. ไม่ต้องผ่านกระบวนการทำ ABO matching
11. ผลิตภัณฑ์ซื้อการค้าของยาใดต่อไปนี้ไม่มีจำหน่าย
ในประเทศไทย
- ก. FEIBA®
 - ข. Kcentra®
 - ค. Novoseven®
 - ง. Profilnine SD®
12. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับ aPCC
- ก. เป็นผลิตภัณฑ์ที่เตรียมได้จาก whole blood
 - ข. aPCC ประกอบด้วย activated factor VII เป็นหลัก
 - ค. ได้รับการอนุมัติในการนำมาใช้แก้ไขภาวะเลือดออกจากยารวาร์ฟาริน
 - ง. มีการศึกษาพบว่า aPCC สามารถแก้ไขค่า INR ได้เร็วไม่แตกต่างจาก FFP
13. ยาหรือผลิตภัณฑ์จากเลือดในข้อใดเป็น local hemostasis ซึ่งจะไม่ทำให้เกิด clot ในระบบหลอดเลือด
- ก. FFP
 - ข. aPCC
 - ค. rFVIIa
 - ง. 3FPCC

14. ข้อใด **ไม่ใช่** ข้อดีของการใช้ rFVIIa ในการแก้ไขค่า INR
- ก. Onset ประมาณ 15 นาที ทำให้ลดค่า INR ได้เร็ว
 - ข. Half-life ยาว ทำให้ไม่ต้องติดตามใกล้ชิดหรือให้ยาบ่อย
 - ค. ใช้ขนาดน้อยกว่าขนาดที่ใช้ในการรักษาโรค hemophillia
 - ง. เกิดภาวะ thrombosis น้อยเมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์จากเลือดชนิดอื่น
15. ผู้ป่วยที่ได้รับยาอาร์ฟารินมาพบแพทย์ที่แผนกฉุกเฉินด้วยค่า INR = 6.8 ร่วมกับมีจ้ำเขียวตามตัว แต่ไม่มีเลือดออกผิดปกติที่อื่น ระดับ Hct และ Hb อยู่ในช่วงปกติ การจัดการในข้อใดเหมาะสมกับผู้ป่วยรายนี้มากที่สุด
- ก. ให้ FFP 1 unit และเจาะติดตามค่า INR ซ้ำ
 - ข. Hold ยา warfarin 1-2 dose และเจาะติดตามค่า INR ซ้ำ
 - ค. ให้ intravenous vitamin K ขนาด 5 มิลลิกรัม และเจาะติดตามค่า INR ซ้ำ
 - ง. Hold ยา warfarin 1 dose แล้วให้ oral vitamin K ขนาด 5 มิลลิกรัม และเจาะติดตามค่า INR ซ้ำ

กระดาษคำตอบ

เรื่อง ยาและผลิตภัณฑ์เลือดที่ใช้แก้ไขค่า INR ในผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน

รหัส 2003-1-000-003-08-2561 จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วรวิมล เชิดชูจิต

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

เลขที่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) (ถ้ามี)

กรณีที่ท่านไม่เป็นสมาชิก ท่านต้องการ

- () สมัครเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ในอัตรา 1000 บาทตลอดชีพ
(ท่านไม่ต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนจำนวน 100 บาทโดยเริ่มต้นตั้งแต่บทความนี้เป็นต้นไป)
กรุณากรอกใบสมัครสมาชิกในเล่ม และส่งใบสมัครสมาชิกพร้อมกระดาษคำตอบนี้
- () ไม่สมัครเป็นสมาชิกเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
(ท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนจำนวน 100 บาทสำหรับบทความนี้)

การชำระเงิน

- () ธนาคารดี ส่งจ่าย ปณ. สันติสุข 10113 ในนาม “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”
- () โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธ. กสิกรไทย สาขาสุขุมวิท 57 เลขที่ 046-2-73779-3 ชื่อบัญชี
“สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” (โปรดแนบหลักฐานการโอนเงินพร้อมชื่อผู้โอน)

● ค่าสมัครสมาชิก 1,000 บาท ตลอดชีพ	บาท
● ค่าตรวจและส่งคะแนน 100 บาท (กรณีที่ท่านเป็นสมาชิกหรือสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ไม่ต้องจ่ายในส่วนนี้)	บาท
รวม	บาท

ท่านต้องการให้แจ้งผลการตรวจข้อสอบไปยัง

- () E-mail ของท่าน คือ
- () ไปรษณีย์บัตรหรือซองเปล่าติดแสตมป์จำนวนหน้าของถึงตัวท่านเอง ซึ่งได้แนบมาพร้อมกับกระดาษคำตอบนี้แล้ว



ทำเครื่องหมายกากบาท (X) ในตัวเลือกเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

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

ข้อที่	ก	ข	ค	ง	จ
11					
12					
13					
14					
15					

ลายเซ็นของท่าน

ความคิดเห็นต่อบทความและคำถามเรื่อง

ยาและผลิตภัณฑ์เลือดที่ใช้แก้ไขค่า INR ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพริน

ใส่เครื่องหมาย (X) ในช่องที่ท่านเลือก

	เห็นด้วย อย่างยิ่ง	เห็นด้วย	เฉย ๆ	ไม่เห็น ด้วย	ไม่เห็น ด้วย อย่างยิ่ง
1. ท่านคิดว่าบทความเรื่องนี้ มีเนื้อหาเหมาะสม					
2. ท่านคิดว่าท่านได้ใช้ประโยชน์จากบทความนี้ ในการปฏิบัติงานของท่าน					
3. ท่านคิดว่าคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					
4. ท่านคิดว่าจำนวนคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					

