



TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

การศึกษาอุบัติการณ์การสั่งยาแพ้ซ้ำ ก่อนและหลังการดำเนินโครงการป้องกันแพ้ยาซ้ำ

Incidence study of re-prescribing allergic drugs before and after the implementation

of the project to prevent the re-exposure to allergic drugs 11

พลอยลภ เลิศวิภาภัทร, สุพัตรา ฤกษ์สวัสดิ์กุล, ผุสดี ปุจฉาการ, ชลิสสา วีระพงษ์, ประทุม นวลมิ่ง

บทความปริทัศน์ (Review Article)

พฤติกรรมการใช้ยาของผู้ที่เคยแพ้ยาแบบสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรมและการให้ความรู้

เกี่ยวกับการแพ้ยา 27

ปนัดดา สวัสดิ์มงคล

Sacubitril/Valsartan (angiotensin receptor neprilysin inhibitor: ARNI)

กับการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว 32

อรพรรณ ณัฐพลวัฒน์

พิษวิทยา (Toxicology)

ยาต้านพิษสำหรับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ 44

จันทร์พร ก้องวัชรพงศ์

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

การใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอย 59

คุษญา วณิชเวทย์พิบูล

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-04-2561



วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

วัตถุประสงค์	: เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการวิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิก
บรรณาธิการที่ปรึกษา (Editorial Consultants)	: ญ.รศ. ชิตา นิงสานนท์, ญ. ปราณี ภิญโญพัฒน์
บรรณาธิการ (Editor)	: ญ.รศ.ดร. บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์
รองบรรณาธิการ (Vice-editor)	: ภก.ผศ. ธนรัตน์ สรवलเสน่ห์
กองบรรณาธิการ (Editorial Board & Peer Reviewers)	: ญ.รศ.ดร. นลินี พูลทรัพย์, ภก.รศ.ดร. ปราโมทย์ ตระกูลเพ็ชรกิจ, ภก.รศ. ปรีชา มณฑานติกุล, ญ.รศ.ดร. ไพยม วงศ์ภูวรักษ์, ภก.รศ.ดร. อรัณย์ เจริญญาณเมธา, ภก.ผศ.ดร. จิรพงศ์ สุขศิริวงษ์, ภก.ผศ.ดร. ชามุกิจ พุฒิเลพงศ์, ภก.ผศ.ดร. เชิดชัย สุนทรภาส, ภก.ผศ. ธนรัตน์ สรवलเสน่ห์, ญ.ผศ.ดร. พัทธวิภา สุวรรณพรหม, ญ.ผศ.ดร. วีรวรรณ อุทัยภักดี, ญ.ผศ.ดร. ศิริรี สุทธิจิตต์, ภก.ผศ.ดร. แสง วัชรชนกิจ, ภก. พีรวัฒน์ จินาทองไทย, ญ.อ.ดร. กฤตติกา ตัญญาแสนสุข, ญ. ลักษณะ สุวรรณน้อย, ญ. วิมล อนันต์สกุลวัฒน์, ภก. ศุภทัต ชุ่มนวมวัฒน์, ญ. อัมพร อยู่บาง
ผู้จัดการวารสาร (TJHP Manager)	: ญ. จันทกานต์ เทียนเงิน
ผู้ช่วยผู้จัดการวารสาร (TJHP Assistant Manager)	: ญ. มยุรี องค์กรเจริญ
ฝ่ายศิลป์	: บริษัท ประชาชน จำกัด
(Graphic & Design)	
สำนักพิมพ์ (Publisher)	: บริษัท ประชาชน จำกัด
เจ้าของ (Owner)	: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
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 ถ่ายทอดหรือเก็บไว้เป็นข้อมูลในรูปแบบใดรูปแบบหนึ่งไม่ว่าโดยทางกายภาพทางอิเล็กทรอนิกส์ หรือถ่ายสำเนา เว้นเสียแต่ว่าจะได้รับอนุญาตจากสมาคมฯ เป็นลายลักษณ์อักษร

คำชี้แจงจากบรรณาธิการ

วารสารฉบับแรกของปี พ.ศ. 2561 มีบทความที่น่าสนใจเกี่ยวกับการแพ้ยาลู 2 บทความ บทความหนึ่งเป็นนิพนธ์ต้นฉบับ เรื่อง การศึกษาอุบัติการณ์การส่งยาแพ้ซ้ำ ก่อนและหลังการดำเนินโครงการป้องกันแพ้ยาซ้ำ บทความนี้เป็นงานวิจัยที่ดำเนินการให้มีระบบการป้องกันการแพ้ยาซ้ำขึ้นในโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง พบว่าเครื่องมือที่สร้างขึ้นสามารถเพิ่มความตระหนักรู้ของแพทย์ในการส่งยาที่มีโอกาสเกิดแพ้ยาซ้ำ และพิจารณาว่าสามารถใช้ยานั้นได้หรือไม่ก่อนที่จะตัดสินใจให้ยาแก่ผู้ป่วย อีกบทความเป็นบทความปริทัศน์ เรื่อง พฤติกรรมการใช้ยาของผู้ที่เคยแพ้ยาแบบสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรมและการให้ความรู้เกี่ยวกับการแพ้ยา การแพ้ยาแบบนี้แม้จะมีอุบัติการณ์น้อย แต่เมื่อเกิดขึ้นจะมีอาการที่รุนแรง จึงควรที่จะมีการให้ความรู้เกี่ยวกับการแพ้ยาแบบนี้แก่ประชาชนเพื่อป้องกันการแพ้ยาซ้ำและลดพฤติกรรมการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมหลังเกิดการแพ้ยาต่อไป

บทความปริทัศน์อีกเรื่อง คือ Sacubitril/Valsartan (angiotensin receptor neprilysin inhibitor: ARNI) กับการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว เป็นบทความที่ทบทวนเกี่ยวกับยาที่เพิ่งได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว นับเป็นวิชาการที่ให้อ่านก้าวหน้าทันสมัยที่ออกสู่ตลาด

นอกจากบทความที่เป็นยาใหม่ๆ แล้วยังมีบทความทางพิษวิทยา ที่กล่าวถึง ยาด้านพิษสำหรับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ พร้อมทั้งกรณีศึกษา ซึ่งผู้อ่านสามารถใช้เป็นแนวทางปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ได้

ปิดท้ายเล่มเป็นบทความการศึกษาต่อเนื่อง เรื่อง การใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอย เภสัชกรสามารถอ่านและตอบคำถามท้ายบทเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง โดยจะได้ 2.5 หน่วยกิต

เภสัชกรหญิง 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 และพิมพ์เป็นคอลัมน์เดียว

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 วิเคราะห์ผล/อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ (ถ้ามี)
 - เอกสารอ้างอิง ใช้แบบ Vancouver
 - กิตติกรรมประกาศ และ การเปิดเผยชื่อผู้ให้ทุนวิจัย (ถ้ามี)
- 1.2. **บทความปริทัศน์:** เป็นบทความเกี่ยวกับยาที่เรียบเรียงจากการรวบรวมความรู้ทางวิชาการหรืองานวิจัย แล้วนำมาอธิบาย โดยผ่านการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์ ขึ้น ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้าพิมพ์กระดาษ A4 รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-
 - บทนำ ประกอบด้วย ข้อมูลเรื่องโรค สาเหตุของโรค อาการของโรค การรักษา ข้อจำกัดของยาที่มีอยู่ แนวคิดในการพัฒนายา เป็นต้น
 - เนื้อเรื่อง ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป (ชื่อสามัญ ชื่อการค้า ผู้แทนจำหน่าย ชื่อทางเคมี สูตรโมเลกุล รูปแบบยา) เกสซ์-พลศาสตร์ (กลไกการออกฤทธิ์ และ ผลต่อระบบของร่างกาย) เกสซ์จลนศาสตร์ (การดูดซึมยา การกระจายยา การเปลี่ยนแปลงสภาพยา การกำจัดยา) ปฏิกริยาระหว่างยา การศึกษาทางคลินิก คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ ข้อบ่งใช้ ขนาดยาและวิธีการให้ยา ข้อห้ามใช้ การใช้ยาในเด็ก สตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร เป็นต้น
 - บทสรุป
 - เอกสารอ้างอิง ใช้แบบ Vancouver
- 1.3. **บทความพิษวิทยา:** เป็นบทความความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยหรือแก้ปัญหาทางพิษวิทยาของยาหรือสารพิษ หรือพิษที่เกิดจากสัตว์หรือพืช รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-
 - บทนำ ประกอบด้วย ความรู้เรื่องสารพิษ (ยา สัตว์พิษ พืชพิษ เป็นต้น) อาการพิษ และ/หรือ กลไกการเกิดอาการนั้นตามหลักการทางเภสัชวิทยา
 - เนื้อเรื่อง ประกอบด้วย เหตุการณ์ที่แสดงถึงความเป็นพิษที่เกิดขึ้น รวมทั้งกรณีผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย ประวัติการใช้ยา 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 กลไกการเกิดอาการนั้นตามหลักการทางเภสัชวิทยา

- 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** ไม่ว่าจะเป็นบทความชนิดใด 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 หากมี;ปีที่(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 คุณวราดิศัย, แสงว วัชรธนกิจ, วีระ ดุลย์สุประภา, ธมลวรรณ นันทา, ธรรมฤทธิ์ สินธุสกุล. การประเมิน การตรวจติดตามการฉายาไลเทียมในผู้ป่วยจิตเวช 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

แบบฟอร์มส่งบทความเพื่อพิจารณาลงวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (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

() เป็นผลงานของข้าพเจ้าและผู้ร่วมงานตามชื่อที่ระบุในบทความจริง

โดยบทความนี้ไม่เคยลงตีพิมพ์ในวารสารใดมาก่อน และจะไม่นำส่งไปเพื่อพิจารณาลงตีพิมพ์ในวารสาร
อื่นภายใน 60 วันนับจากวันที่ข้าพเจ้าได้ส่งบทความฉบับนี้ และได้จัดส่งต้นฉบับบทความที่มีรูปแบบการเขียน
ตามข้อกำหนดที่ชี้แจงไว้ในวารสารมาพร้อมกันนี้

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 ธนาคารกรุงไทย 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



การศึกษาอุบัติการณ์การสั่งยาแพ้ซ้ำ ก่อนและหลังการดำเนินโครงการป้องกันแพ้ยาซ้ำ

พลอยลาภ เลิศวิภาภัทร, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)*; สุพัตรา ฤกษ์วลีกุล, ภ.บ.*; ผุสดี ปุจฉาการ, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)*; ชลิสา วีระพงษ์, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)*; ประทุม นวลมิ่ง, วท.บ. (วิทยาการคอมพิวเตอร์)**

พลอยลาภ เลิศวิภาภัทร, สุพัตรา ฤกษ์วลีกุล, ผุสดี ปุจฉาการ, ชลิสา วีระพงษ์, ประทุม นวลมิ่ง. การศึกษาอุบัติการณ์การสั่งยาแพ้ซ้ำ ก่อนและหลังจัดโครงการป้องกันแพ้ยาซ้ำ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2561;28(1):11-26.

ความเป็นมา: อุบัติการณ์ที่แพทย์สั่งใช้ยาซ้ำตัวเดิมหรือสั่งใช้ยาซ้ำกลุ่มกับที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ มีแนวโน้มสูงขึ้นในแต่ละปีอันจะส่งผลต่อความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วย คณะผู้วิจัยจึงทดลองสร้างเครื่องมือส่งเสริมให้เกิดความตระหนักและให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับข้อมูลการแพ้ยาข้ามกัน โดยเฉพาะแพทย์ผู้สั่งใช้ยา แล้วนำเครื่องมือเหล่านี้มาทดลองใช้เพื่อป้องกันการแพ้ยาซ้ำในโรงพยาบาล

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบจำนวนใบสั่งยาที่แพทย์สั่งใช้ยาซ้ำตัวเดิมหรือซ้ำกลุ่มกับที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ในช่วงก่อนและหลังของการใช้เครื่องมือในโครงการป้องกันแพ้ยาซ้ำและเพื่อเปรียบเทียบการตัดสินใจของแพทย์ผู้สั่งยา ก่อนและหลังการดำเนินโครงการป้องกันการแพ้ยาซ้ำ

วิธีวิจัย: การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าจากเหตุไปหาผลแบบย้อนอดีต โดยเก็บข้อมูลจากใบสอบถามแพทย์ที่เภสัชกรห้องยาเขียนไปยังทุกหน่วยตรวจทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ระหว่าง 1 กุมภาพันธ์-31 พฤษภาคม พ.ศ. 2557 และ 1 สิงหาคม-30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2557 โดยมีการดำเนินโครงการป้องกันแพ้ยาซ้ำ ระหว่าง 1-30 มิถุนายน พ.ศ. 2557

ผลการวิจัย: 4 เดือนก่อนและหลังดำเนินโครงการป้องกันแพ้ยาซ้ำ จำนวนใบที่เภสัชกรเขียนสอบถามแพทย์ที่มีการสั่งใช้ยาที่แพ้ซ้ำมีอุบัติการณ์ 4.3 ต่อ 10,000 ใบสั่งยา และ 7.9 ต่อ 10,000 ใบสั่งยา ตามลำดับ ด้านการตัดสินใจของแพทย์ผู้สั่งใช้ยาพบว่า ก่อนดำเนินโครงการ แพทย์สั่งใช้ยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบซ้ำกลุ่มมีโอกาสแพ้ยีนัยนัย 2.983 เท่าของแพทย์ที่สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบตัวเดิม (OR: 2.983, 95%CI 1.658 - 5.365, $p < 0.001$) หลังดำเนินโครงการ แพทย์สั่งใช้ยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบซ้ำกลุ่มมีโอกาสแพ้ยีนัยนัย 6.523 เท่าของแพทย์ที่สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบตัวเดิม (OR: 6.523, 95%CI 4.219 - 10.084, $p < 0.001$)

สรุปผล: หลังดำเนินโครงการป้องกันแพ้ยาซ้ำมีอุบัติการณ์การสั่งใช้ยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาซ้ำเพิ่มมากขึ้น รวมทั้งสร้างความรู้และความตระหนักแก่แพทย์ในการสั่งใช้ยา ดังนั้นเครื่องมือที่ใช้ในโครงการแสดงถึงประโยชน์ในด้านการให้ความรู้เรื่องการแพ้ยาข้ามกลุ่มแก่แพทย์ผู้สั่งใช้ยาซึ่งเป็นผลให้มีโอกาสเพิ่มขึ้นในการเลือกใช้ยาแก่ผู้ป่วย

คำสำคัญ: แพ้ยาซ้ำ, แพ้ยาซ้ำกลุ่ม, แพ้ยาซ้ำตัวเดิม, การสั่งใช้ยา

* หน่วยแพ้ยา โรงพยาบาลศิริราช

** หน่วยพัฒนาโปรแกรม งานวิเคราะห์และพัฒนาโปรแกรม ฝ่ายสารสนเทศ โรงพยาบาลศิริราช

Lertvipapath P, Rerkvaleekul S, Pudchakan P, Veerapong C, Pratoom Nuanming. Incidence study of re-prescribing allergic drugs before and after the implementation of the project to prevent the re-exposure to allergic drugs. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2018;28(1): 11-26.

Background: The incidence of prescription containing previously known allergy to the same drug and drug class tends to increase yearly. This might effect to medication safety of patient. We had developed tools for promoting awareness and providing knowledge to medical personnel who involve cross-allergy information, especially prescriber. The developed tools were tested to prevent the re-exposure to allergic drugs in the hospital.

Objectives: To compare the number of prescription that was prescribed for patient with previously known allergy to the drug or drug class, and to compare the physician's decision to prescribe drug before and after the implementation of the project to prevent the re-exposure to allergic drugs.

Method: This study was historical prospective cohort study. We collected data from the consult form that pharmacists sent to physicians during services in the outpatient department and the inpatient department from 1 February to 31 May 2014 and 1 August to 30 November 2014, whereas the project to prevent the re-exposure to allergic drugs was implemented from 1 to 30 June 2014.

Result: Four months before and after the project to prevent the re-exposure to allergic drugs had been implemented, there were 4.3 consult forms per 10,000 prescriptions and 7.9 consult forms per 10,000 prescriptions, respectively, that pharmacists consult physicians due to the prescribing of previously known drug allergy. Concerning the physician's decision, we found the number of confirmed prescription by physician with previously known allergy to the drug class was 2.983 times (OR: 2.983, 95%CI 1.658 - 5.365, $p < 0.001$) and 6.523 times over prescriptions of known allergy to the same drug (OR: 2.983, 95%CI 1.658 - 5.365, $p < 0.001$), before and after the implementation of the project, respectively.

Conclusion: After the implementation of the project to prevent the re-exposure to allergic drugs, there was an increased incidence of prescription with previously known drug allergy and the rising of knowledge and awareness to physicians in prescribing. Thus, the developed tools used in the project showed benefit to provide knowledge of cross allergy to the physician so that offering drug choice for patients.

Keyword: repeated known drug allergy, repeated known allergy to drug class, repeated known allergy to same drug, prescription

บทนำ

อาการแพ้ตามนิยามขององค์การโรคภูมิแพ้โลก (World Allergy Organization; WAO)¹ หมายถึง ปฏิกริยาทางภูมิคุ้มกันของร่างกายที่มีต่อยาแล้วแสดงอาการแพ้ ซึ่งหากผู้ป่วยได้รับยาชนิดเดิมซ้ำ

อีก จะเรียกว่า “แพ้ซ้ำ” โดย “การแพ้ซ้ำ” หมายถึง ผู้ป่วยเคยมีอาการแพ้ยามาแล้ว และเมื่อหยุดใช้ยาแล้วอาการนั้นหายไป แต่เมื่อได้รับยาชนิดเดิมซ้ำอีกจะทำให้เกิดอาการแพ้เช่นเดียวกับการแพ้ครั้งแรก² ดังนั้นการแพ้ซ้ำจึงเป็นปัญหาสำคัญของ

โรงพยาบาลที่จะต้องดำเนินการพัฒนาระบบเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดแพ้ซ้ำอันเป็นปัญหาด้านความปลอดภัยแก่ผู้ป่วย

จากสถิติของหน่วยแพ้ยา ณ โรงพยาบาลที่ทำวิจัย โดยเก็บข้อมูลจากใบที่ห้องยาใช้สำหรับสอบถามแพทย์ พบว่าในปี พ.ศ. 2554 มีจำนวนใบสั่งยาที่แพทย์สั่งใช้ยาซ้ำตัวเดิมหรือยาซ้ำกลุ่มกับที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ทั้งหมด 691 ใบ ต่อใบสั่งยาทั้งหมด 2,393,228 ใบ (ร้อยละ 0.028) ปี พ.ศ. 2555 มีจำนวนใบสั่งยาในลักษณะเดียวกันนี้ ทั้งหมด 690 ใบ ต่อใบสั่งยาทั้งหมด 2,130,622 ใบ (ร้อยละ 0.032) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มยาที่มีการสั่งใช้ซ้ำมากที่สุดคือ ยาปฏิชีวนะ (antibiotics) โดยเฉพาะกลุ่มยา beta-lactams (ร้อยละ 52.7) รองลงมาเป็นกลุ่มยาแก้ปวดลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) (ร้อยละ 16.4) จากสถิติดังกล่าว พบแนวโน้มของการสั่งยาซ้ำเพิ่มสูงขึ้นอันจะมีผลต่อความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วย

หน่วยแพ้ยาให้ความสำคัญของการแพ้ซ้ำทั้งแพ้ซ้ำตัวเดิม และแพ้ซ้ำกลุ่มเดียวกับที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ จึงทำการวิเคราะห์หาสาเหตุของปัญหาพบว่าหลายปัจจัยที่ทำให้มีการแพ้ซ้ำเกิดขึ้น ทั้งจากตัวผู้ป่วยเองที่ไม่ทราบชื่อยาที่แพ้ หรือไม่พบบัตรแพ้ยา หรือ บุคลากรทางการแพทย์ไม่ได้ดูหรือไม่ตระหนักถึงความสำคัญของประวัติแพ้ยาของผู้ป่วย โดยเฉพาะแพทย์ผู้สั่งใช้ยาไม่ทราบข้อมูลการแพ้ยาข้ามกันของยาในแต่ละกลุ่ม

จากปัญหาข้างต้นทางคณะผู้วิจัยจึงทดลองสร้างเครื่องมือส่งเสริมให้เกิดความตระหนักและให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับข้อมูลการแพ้ยาข้ามกัน โดยเฉพาะแพทย์ผู้สั่งใช้ยา แล้วนำเครื่องมือเหล่านี้มาทดลองใช้เพื่อป้องกันการแพ้ซ้ำในโรงพยาบาล

วัตถุประสงค์

1. เปรียบเทียบจำนวนใบสั่งยาที่แพทย์สั่งใช้ยาที่มีประวัติการแพ้ซ้ำในช่วงก่อนและหลังดำเนินโครงการป้องกันแพ้ซ้ำ
2. เปรียบเทียบการตัดสินใจของแพทย์ผู้สั่งใช้ยาที่มีประวัติการแพ้ซ้ำในช่วงก่อนและหลังดำเนินโครงการป้องกันแพ้ซ้ำ

วิธีวิจัย

1. รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าจากเหตุไปหาผลแบบย้อนอดีต (historical prospective cohort study) โดยเก็บข้อมูลจากใบที่เภสัชกรใช้ในการสอบถามแพทย์เพื่อยืนยันการสั่งใช้ยาซ้ำตัวเดิมหรือซ้ำกลุ่ม และการศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาอนุมัติโครงการการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล [เลขที่โครงการวิจัย 672/2556(EC1)]

2. ระยะเวลาดำเนินการวิจัย

ดำเนินการวิจัยระหว่าง 1 กุมภาพันธ์ - 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2557 โดยแบ่งเป็น

- ระยะเก็บข้อมูลก่อนดำเนินโครงการป้องกันการแพ้ซ้ำระหว่าง 1 กุมภาพันธ์ - 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2557
- ระยะเวลาดำเนินโครงการป้องกันการแพ้ซ้ำระหว่าง 1 - 30 มิถุนายน พ.ศ. 2557
- ระยะเก็บข้อมูลหลังดำเนินโครงการป้องกันการแพ้ซ้ำระหว่าง 1 สิงหาคม - 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2557

3. กลุ่มตัวอย่าง

ตัวอย่าง หมายถึง ใบที่เภสัชกรใช้ในการสอบถามแพทย์เพื่อยืนยันการสั่งใช้ยาซ้ำตัวเดิมหรือซ้ำกลุ่มให้แก่ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้

กลุ่มตัวอย่างก่อนดำเนินโครงการ ได้แก่ ใบที่เภสัชกรใช้ในการสอบถามแพทย์เพื่อยืนยันการสั่งใช้ยาแพ้ซ้ำตัวเดิมหรือซ้ำกลุ่มให้แก่ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้ระยะก่อนดำเนินโครงการป้องกันการแพ้ยาซ้ำ

กลุ่มตัวอย่างหลังดำเนินโครงการ ได้แก่ ใบที่เภสัชกรใช้ในการสอบถามแพทย์เพื่อยืนยันการสั่งใช้ยาแพ้ซ้ำตัวเดิมหรือซ้ำกลุ่มให้แก่ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้ระยะหลังดำเนินโครงการป้องกันการแพ้ยาซ้ำ

3.1 เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าการวิจัย (inclusion criteria)

ใบที่เภสัชกรใช้ในการสอบถามแพทย์ที่มีลักษณะต่อไปนี้จะคัดเข้างานวิจัย

- มีข้อมูลครบถ้วนที่เภสัชกรปฏิบัติงานในห้องยาเป็นผู้เขียนสอบถาม เพื่อยืนยันการสั่งใช้ยาซ้ำตัวเดิมหรือซ้ำกลุ่มให้แก่ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้
- มีคำสั่งใช้ยาแพ้ซ้ำตัวเดิมหรือซ้ำกลุ่ม ตรงตามข้อกำหนด (จากนิยามศัพท์ตามตารางที่ 1) ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา amoxycillin แล้วแพทย์มีการสั่งใช้ amoxycillin หรือ ผู้ป่วยมีประวัติ

แพ้ยา amoxycillin แล้วแพทย์มีการสั่งใช้ยา ampicillin เป็นต้น

3.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกลกลุ่มตัวอย่างออกจากการวิจัย (exclusion criteria)

ใบที่เภสัชกรใช้ในการสอบถามแพทย์ที่มีลักษณะต่อไปนี้จะคัดออกจากงานวิจัย

- มีข้อมูลไม่ครบถ้วน ไม่สามารถกรอกข้อมูลในแบบฟอร์มเก็บข้อมูลได้ทั้งหมด
- มีคำสั่งใช้ยาแพ้ซ้ำกลุ่ม แต่ไม่ตรงตามข้อกำหนด (จากนิยามศัพท์ตามตารางที่ 1) เช่น ผู้ป่วยแพ้ celecoxib แล้วแพทย์มีการสั่งใช้ยา ibuprofen เป็นต้น
- มีคำสั่งใช้ยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาบางตัวในสูตรตำรับ และแพทย์สั่งใช้ยาอีกตัวที่ผู้ป่วยสามารถใช้ได้ เช่น ผู้ป่วยมีบันทึกประวัติแพ้ยาในระบบ คือ orphenadrine และ paracetamol แต่ผู้ป่วยสามารถใช้ paracetamol ได้ แล้วแพทย์สั่ง paracetamol เป็นต้น

4. ขั้นตอนการวิจัย

4.1 เก็บข้อมูลจากใบที่ใช้ในการสอบถาม

ตารางที่ 1 นิยามศัพท์

นิยามศัพท์	ความหมาย	ตัวอย่าง
ใบสอบถามแพทย์	ใบที่ใช้ในการสอบถามแพทย์กรณีสั่งยาซ้ำตัวเดิมหรือซ้ำกลุ่มกับที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้	
ซ้ำตัวเดิม	แพทย์สั่งใช้ยาชื่อสามัญเดียวกับที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ และบันทึกในระบบโรงพยาบาล	ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ amoxycillin แล้วแพทย์สั่งใช้ amoxycillin
ซ้ำกลุ่ม	ซ้ำกลุ่มตามโครงสร้างทางเคมีหรือตามฤทธิ์เภสัชวิทยา	
ซ้ำกลุ่มอื่นๆ (ตามรูปภาพที่ 1)	ซ้ำกลุ่มตามโครงสร้างทางเคมีหรือตามฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ยกเว้น ซ้ำกลุ่ม beta-lactam ซ้ำกลุ่ม sulfonamides ซ้ำกลุ่ม NSAIDs ซ้ำกลุ่ม analgesics ได้แก่ paracetamol, tramadol, methylsalicylate	

ตารางที่ 1 นิยามศัพท์ (ต่อ)

นิยามศัพท์	ความหมาย	ตัวอย่าง
ซ้ากลุ่ม beta-lactam	ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม penicillin, cephalosporin, carbapenem แล้วแพทย์สั่งใช้ยาในกลุ่ม penicillin, cephalosporin, carbapenem	- ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ penicillin แล้วแพทย์สั่งใช้ amoxycillin - ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ amoxycillin แล้วแพทย์สั่งใช้ ceftriaxone - ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ amoxycillin แล้วแพทย์สั่งใช้ meropenem
ซ้ากลุ่ม NSAIDs	- ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม COX I inhibitor แล้วแพทย์สั่งใช้ยาในกลุ่ม COX I inhibitor - ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม COX I inhibitor แล้วแพทย์สั่งใช้ยาในกลุ่ม COX II inhibitor * COXII inhibitor ได้แก่ celecoxib, etoricoxib, parecoxib	- ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ ibuprofen แล้วแพทย์สั่งใช้ยา diclofenac - ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ ibuprofen แล้วแพทย์สั่งใช้ยา celecoxib, etoricoxib, parecoxib
ซ้ากลุ่ม sulfonamides	ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม antibiotic sulfonamides แล้วแพทย์มีการสั่งใช้ยาในกลุ่ม non-antibiotic sulfonamides	ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ sulfamethoxazole+ trimethoprim แล้วแพทย์สั่งใช้ยา celecoxib
COX I inhibitors*	ได้แก่ diclofenac, ibuprofen, indomethacin, ketorolac, loxoprofen, mefenamic acid, naproxen, piroxicam, sulindac, tenoxicam, meloxicam	
COX II inhibitors*	ได้แก่ celecoxib, etoricoxib, parecoxib	
Penicillin*	ได้แก่ penicillin, ampicillin, amoxycillin, amoxicillin + clavulanic acid, cloxacillin, dicloxacillin, piperacillin+ tazobactam	
Cephalosporin*	ได้แก่ cephalixin, cefazolin, cefaclor, cefdinir, cefditoren, cefepime, cefixime, cefminox, cefoperazone+salbactam, cefotaxime, cefoxitin, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime	
Carbapenem*	ได้แก่ doripenem, ertapenem, meropenem, imipenem+cilastatin	
Macrolides*	ได้แก่ erythromycin, clarithromycin, azithromycin, roxithromycin, medicamycin	
Fluoroquinolones*	ได้แก่ norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, satifloxacin	
Vancomycin*	ได้แก่ vancomycin	
Sulfonamides antibiotics*	ได้แก่ sulfamethoxazole+trimethoprim, sulfadiazine, sulfasalazine	

*รายการตามบัญชียาโรงพยาบาลศิริราช จากโปรแกรม Sirirajdrug list ปี พ.ศ. 2555

แพทย์ย้อนหลัง ระยะก่อนเริ่มดำเนินโครงการป้องกันการแพ้ยาซ้ำ โดยเก็บข้อมูลจากทุกหน่วยตรวจทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในที่มีการสั่งใช้ยาซ้ำตัวหรือซ้ำกลุ่มกับที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติโดยเก็บใบที่ใช้ในการสอบถามแพทย์ ระหว่าง 1 กุมภาพันธ์ - 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2557

4.2 ดำเนินโครงการป้องกันการแพ้ยาซ้ำ ระหว่าง 1 - 30 มิถุนายน พ.ศ. 2557 โดยเผยแพร่เครื่องมือต่าง ๆ ที่ช่วยในการป้องกันการแพ้ยาซ้ำให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง โดยเฉพาะแพทย์ผู้สั่งใช้ยาได้แก่

- แผ่นโปสเตอร์เกี่ยวกับแนวทางการจัดการผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา

- บัตรคล้องคอแสดงข้อมูล cross reactivity of beta-lactam

- สมุดเกี่ยวกับแนวทางการจัดการผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในรูปแบบ PDF file

ทางผู้วิจัยได้ไปแนะนำการใช้เครื่องมือที่ป้องกันการแพ้ยาซ้ำแก่แพทย์ในแต่ละภาควิชา โดยให้ความรู้เกี่ยวกับแนวทางการจัดการผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา เช่น กรณีผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาแบบอาการรุนแรง แบบ Steven-Johnson syndrome หรือ anaphylaxis แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มเดียวกัน แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาแบบอาการไม่รุนแรงและแพทย์มีความจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่มเดียวกัน เช่น ผู้ป่วยแพ้ penicillin และมีอาการ maculopapular rash ซึ่งถือเป็นอาการแพ้ยาแบบไม่รุนแรง และแพทย์จำเป็นต้องสั่งใช้ยา ceftriaxone เนื่องจากมีประสิทธิภาพต่อการรักษาโรคของผู้ป่วย ทางผู้วิจัยแนะนำให้ใช้ได้ เนื่องจากมีข้อมูลพบว่าโอกาสการแพ้ข้ามกลุ่มน้อยเพราะโครงสร้างตำแหน่ง side chain ต่างกัน โดยแพทย์ต้องยืนยันสั่งใช้ยาร่วมกับสังเกต

อาการอย่างใกล้ชิด

4.3 เก็บข้อมูลจากใบที่ใช้ในการสอบถามแพทย์ย้อนหลัง ระยะหลังดำเนินโครงการป้องกันการแพ้ยาซ้ำ โดยเก็บข้อมูลจากทุกหน่วยตรวจทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในที่มีการสั่งใช้ยาซ้ำตัวหรือซ้ำกลุ่มกับที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติโดยเก็บใบที่ใช้ในการสอบถามแพทย์ ระหว่าง 1 สิงหาคม - 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2557

4.4 รวบรวมข้อมูลเปรียบเทียบก่อน-หลังดำเนินโครงการป้องกันการแพ้ยาซ้ำ

4.5 วิเคราะห์ข้อมูล และสรุปผล

5. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

รายงานอุบัติการณ์จำนวนใบสั่งยาที่แพทย์มีการสั่งใช้ยาแพ้ซ้ำทั้งยาตัวเดียวกันและยาในกลุ่มเดียวกันกับที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ก่อนและหลังดำเนินโครงการป้องกันการแพ้ยาซ้ำเป็นร้อยละ และวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของใบสั่งยาและประเภทข้อมูลใบสั่งยาที่แพทย์ใช้ซ้ำด้วยสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) และเปรียบเทียบความแตกต่างของจำนวนใบสั่งยาในการศึกษาด้วยสถิติ chi-square

ผลการวิจัย

ในภาพรวม พบว่า อายุของผู้ป่วยในใบสั่งยาที่แพทย์มีการสั่งใช้ยาแพ้ซ้ำมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 61 ปี ใบสั่งยาที่แพทย์สั่งใช้ยาแพ้ซ้ำ เป็นเพศหญิงจำนวน 580 ใบ (ร้อยละ 68.2) และเพศชายจำนวน 271 ใบ (ร้อยละ 31.8) หากแบ่งตามประเภทของแพทย์ที่สั่งใช้ยาแพ้ซ้ำ อันดับสูงสุด ได้แก่ แพทย์ประจำบ้านจำนวน 570 ใบ (ร้อยละ 54.3) รองลงมา คือ อาจารย์แพทย์ จำนวน 364 ใบ (ร้อยละ 34.7) และแพทย์ประจำบ้านต่อยอด จำนวน 116 ใบ (ร้อยละ 11) ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 2

ประเภทข้อมูลใบสั่งยาที่แพทย์สั่งใช้ซ้ำ จำนวน
อุบัติการณ์ ยกตัวอย่างดังต่อไปนี้

$$\text{อุบัติการณ์} = \frac{\text{ใบสั่งยาที่แพทย์มีการสั่งใช้ยาแพ็ชชา ก่อน
ดำเนินโครงการป้องกันการแพ็ชชา}}{\text{ใบสั่งยาทั้งหมดก่อนดำเนินโครงการ
ป้องกันการแพ็ชชา}}$$

$$\text{อุบัติการณ์} = \frac{\text{ใบสั่งยาที่แพทย์มีการสั่งใช้ยาแพ็ชชา หลัง
ดำเนินโครงการป้องกันการแพ็ชชา}}{\text{ใบสั่งยาทั้งหมดหลังดำเนินโครงการ
ป้องกันการแพ็ชชา}}$$

จำนวนใบสั่งยาที่แพทย์สั่งใช้ยาแพ็ชชา หลัง
ดำเนินโครงการมีจำนวนใบสั่งยาที่แพทย์มีการสั่งใช้

ยาแพ็ชชา 635 ใบ และใบสั่งยาทั้งหมดหลังดำเนิน
โครงการ 803,797 ใบ คิดเป็นอุบัติการณ์ 7.9 ต่อ
10,000 ใบสั่งยา มากกว่าก่อนดำเนินโครงการ ซึ่งมี
จำนวนใบสั่งยาที่แพทย์มีการสั่งใช้ยาแพ็ชชา 415 ใบ
และใบสั่งยาทั้งหมดก่อนดำเนินโครงการ 965,116 ใบ
คิดเป็นอุบัติการณ์ 4.3 ต่อ 10,000 ใบสั่งยา เมื่อ
แยกประเภทการแพทย์พบว่าหลังดำเนินโครงการมีการสั่ง
ใช้ยาแบบซ้ำกลุ่ม จำนวน 391 ใบ คิดเป็นอุบัติการณ์
4.9 ต่อ 10,000 ใบสั่งยา มากกว่าก่อนดำเนินโครงการ
ซึ่งมีจำนวน 203 ใบ คิดเป็นอุบัติการณ์ 2.1 ต่อ 10,000
ใบสั่งยา ดังแสดงในตารางที่ 3

การเปรียบเทียบประเภทการแพทย์และการที่

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของใบสั่งยาที่แพทย์สั่งใช้ยาแพ็ชชา

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนใบสั่งยาที่แพทย์สั่งใช้ซ้ำ (ร้อยละ)		
	รวม	ก่อนดำเนินโครงการ	หลังดำเนินโครงการ
อายุ (ปี) (ค่ามัธยฐาน±ค่าพิสัยควอไทล์)	61±24	61±25	61±24
เพศ (จำนวนผู้ป่วย)			
ชาย	271 (31.8)	108 (30.4)	163 (32.9)
หญิง	580 (68.2)	247 (69.6)	333 (67.1)
ประเภทแพทย์ (จำนวนใบสั่งยา)			
แพทย์ประจำบ้าน	570 (54.3)	210 (50.6)	360 (56.7)
อาจารย์แพทย์	364 (34.7)	154 (37.1)	210 (33.1)
แพทย์ประจำบ้านต่อยอด	116 (11.0)	51 (12.3)	65 (10.2)

ตารางที่ 3 ประเภทข้อมูลใบสั่งยาที่แพทย์สั่งใช้ยาแพ็ชชา

ประเภทข้อมูลใบสั่งยา ที่แพทย์สั่งใช้ยาแพ็ชชา	ก่อนดำเนินโครงการ		หลังดำเนินโครงการ	
	จำนวนใบ	อุบัติการณ์ (ต่อ 10,000 ใบสั่งยา)	จำนวนใบ	อุบัติการณ์ (ต่อ 10,000 ใบสั่งยา)
ใบสั่งยาที่แพทย์สั่งใช้ยาแพ็ชชา	415	4.3	635	7.9
ประเภทการแพทย์				
ตัวเดิม	212	2.2	244	3.1
ซ้ำกลุ่ม	203	2.1	391	4.9
กลุ่มยาที่แพทย์สั่งใช้ยาแพ็ชชา				
ยาปฏิชีวนะ	225	2.4	407	5.1
ยาแก้ปวดลดการอักเสบที่ไม่ใช่ สเตอรอยด์ (NSAIDs)	56	5.9	74	9.2

แพทย์พิจารณายืนยันสั่งใช้ยาที่แพ้ซ้ำก่อนและหลัง ดำเนินโครงการโดยสถิติแบบ chi-square ดังแสดง ในตารางที่ 4 พบว่า ก่อนดำเนินโครงการ แพทย์สั่งใช้ ยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบซ้ำกลุ่ม มีโอกาสที่แพทย์จะยืนยัน ใช้ยาแพ้ซ้ำเป็น 2.983 เท่าของแพทย์ที่สั่งใช้ยาที่ผู้ ป่วยแพ้แบบตัวเดิม (OR: 2.983, 95%CI 1.658 - 5.365, $p < 0.001$) และหลังดำเนินโครงการ แพทย์ สั่งใช้ยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบซ้ำกลุ่ม มีโอกาสที่แพทย์จะ ยืนยันใช้ยาแพ้ซ้ำเป็น 6.523 เท่าของแพทย์ที่สั่งใช้ ยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบตัวเดิม (OR: 6.523, 95%CI 4.219 - 10.084, $p < 0.001$)

เมื่อแบ่งประเภทการแพ้ยาซ้ำกลุ่ม เป็น ซ้ำ กลุ่ม, ซ้ำกลุ่ม beta-lactam, ซ้ำกลุ่มยาแก้ปวดลด การอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และซ้ำกลุ่ม sulfonamides โดยหลังดำเนินโครงการป้องกันการ แพ้ยาซ้ำ พบว่าการสั่งใช้ยาแบบซ้ำกลุ่ม beta-lactam มีจำนวน 171 ใบ คิดเป็นอุบัติการณ์ 0.21 ต่อ 10,000 ใบสั่งยา น้อยกว่าก่อนดำเนินโครงการซึ่ง มีจำนวน 70 ใบ คิดเป็นอุบัติการณ์ 0.73 ต่อ 10,000 ใบสั่งยา รองลงมา คือ ซ้ำกลุ่ม 155 ใบ คิดเป็น อุบัติการณ์ 1.93 ต่อ 10,000 ใบสั่งยา สูงกว่าก่อน ดำเนินโครงการ ซึ่งมีจำนวน 89 ใบ คิดเป็นอุบัติการณ์ 0.93 ต่อ 10,000 ใบสั่งยา ซ้ำกลุ่ม NSAIDs หลัง

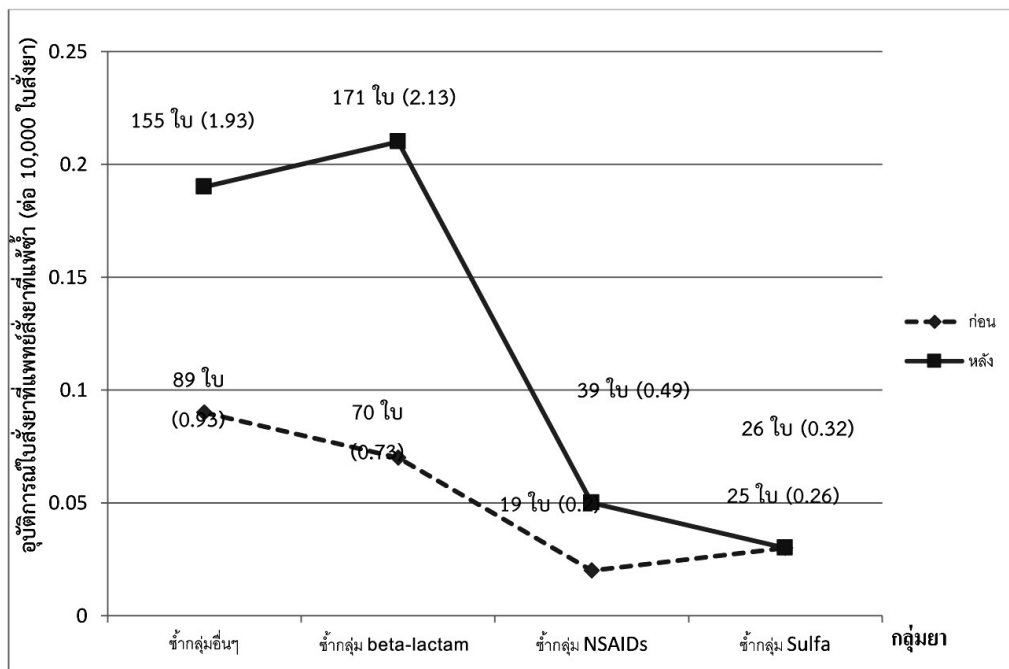
ดำเนินโครงการมีจำนวน 39 ใบ คิดเป็นอุบัติการณ์ 0.49 ต่อ 10,000 ใบสั่งยา สูงกว่าก่อนดำเนิน โครงการซึ่งมีจำนวน 19 ใบ คิดเป็นอุบัติการณ์ 0.2 ต่อ 10,000 ใบสั่งยาดังแสดงในรูปที่ 1

เมื่อวิเคราะห์แบบกลุ่มย่อย (subgroup analysis) พบว่า การแพ้ยาซ้ำกลุ่มในกลุ่มยา beta-lactam ประกอบด้วย ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม penicillin และแพทย์สั่งยาในกลุ่ม penicillin, cephalosporin หรือ carbapenem ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม ce- phalosporin และแพทย์สั่งยาในกลุ่ม penicillin, cephalosporin หรือ carbapenem ผู้ป่วยมี ประวัติแพ้ยาในกลุ่ม carbapenem และแพทย์สั่งยาใน กลุ่ม penicillin, cephalosporin หรือ carbapenem จากนั้นวิเคราะห์แบบกลุ่มย่อยไปอีก โดยแบ่งเป็น อาการแพ้แบบไม่รุนแรง (non-severe reaction) และ อาการแพ้แบบรุนแรง (severe reaction) ได้แก่ anaphylaxis, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), Steven Johnson Syndrome (SJS), systemic vasculitis และ dyspnea ดังนี้

- เมื่อพิจารณากลุ่มอาการแพ้แบบไม่รุนแรง

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบประเภทการแพ้ยาและแพทย์พิจารณา

ประเภทการแพ้ยา	รวม	จำนวนใบสั่งยาที่แพทย์สั่ง ใช้ยาแพ้ซ้ำ (ร้อยละ)		p	OR (95% CI)
		เปลี่ยนยาหรือ หยุดยา	แพทย์ยืนยัน สั่งใช้ยา		
ก่อนดำเนินโครงการ					
ตัวเดิม	212 (51.1)	194 (55)	18 (29)	<0.001	2.983 (1.658-5.365)
ซ้ำกลุ่ม	203 (48.9)	159 (45)	44 (71)		
หลังดำเนินโครงการ					
ตัวเดิม	244 (38.4)	215 (50.8)	29 (13.7)	<0.001	6.523 (4.219-10.084)
ซ้ำกลุ่ม	391 (61.6)	208 (49.2)	183 (86.3)		



รูปที่ 1 ประเภทการแพ้ยาซ้ากลุ่ม

พบว่าก่อนดำเนินโครงการ ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม penicillin และแพทย์สั่งใช้ยาในกลุ่ม cephalosporin แพทย์พิจารณาเปลี่ยนยาหรือหยุดยา ร้อยละ 95.3 และแพทย์ยืนยันใช้ยา ร้อยละ 9.1 ดังแสดงในตารางที่ 5 หลังดำเนินโครงการป้องกันการแพ้ยาซ้ำ แพทย์พิจารณาเปลี่ยนยาลดลง ร้อยละ 57.5 และแพทย์ยืนยันใช้ยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 42.5 ดังแสดงในตารางที่ 6

- เมื่อพิจารณากลุ่มอาการแพ้แบบรุนแรง พบว่าก่อนดำเนินโครงการผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม penicillin และแพทย์สั่งใช้ยาในกลุ่ม cephalosporin แพทย์พิจารณาเปลี่ยนยาหรือหยุดยา ร้อยละ 100 และแพทย์ยืนยันใช้ยา ร้อยละ 0 ดังแสดงในตารางที่ 7 หลังดำเนินโครงการ พบว่าแพทย์พิจารณาเปลี่ยนยาหรือหยุดยา ร้อยละ 66.7 และแพทย์พิจารณายืนยันการใช้ยาเพิ่มขึ้น ร้อยละ 33.3 ซึ่งเมื่อทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย พบว่าเป็นผู้ป่วยรายเดียว

กัน และมีประวัติเคยใช้ยาดังกล่าวมาก่อน แพทย์จึงพิจารณายืนยันการใช้ยา ดังแสดงในตารางที่ 8

ในกรณีการแพ้ยาซ้ำกันในกลุ่มยา NSAIDs เมื่อวิเคราะห์แบบกลุ่มย่อย พบว่าประกอบด้วย ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม NSAIDs COX I inhibitors และแพทย์สั่งใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs COX I inhibitors หรือ NSAIDs COX II inhibitors หรือ ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม NSAIDs COX II inhibitors และแพทย์สั่งใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs COX II inhibitors จากนั้นวิเคราะห์แบบกลุ่มย่อยไปอีกได้ผลดังแสดงในตารางที่ 9 ดังนี้

- ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม NSAIDs COX I inhibitors และแพทย์สั่งใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs COX I inhibitors พบว่าก่อนดำเนินโครงการแพทย์พิจารณาเปลี่ยนยาเท่ากับหยุดยา ร้อยละ 48 หลังดำเนินโครงการ แพทย์พิจารณาเปลี่ยนยา ร้อยละ 51.4

ตารางที่ 5 การพิจารณาของแพทย์หลังจากมีการสั่งยาที่แพ้ชักกลุ่ม beta-lactam (ชักกลุ่มเดิมและแบบข้ามกลุ่ม) โดยเป็นอาการแพ้ไม่รุนแรง (ก่อนดำเนินโครงการ)

ก่อนดำเนินโครงการ	ยากลุ่มที่ผู้ป่วยแพ้	กลุ่มยาที่แพทย์สั่ง	เปลี่ยนยาหรือหยุดยา (ร้อยละ)	แพทย์ยืนยันใช้ยา (ร้อยละ)	จำนวนเหตุการณ์ทั้งหมด (ร้อยละ)
Non-severe reaction (อาการแพ้ไม่รุนแรง)	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบชักกลุ่มเดิม Penicillin	Penicillin	50	5	55
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบข้ามกลุ่ม		50 (90.9)	5 (9.1)	55 (100)
	Penicillin	Cephalosporin	41	5	46
	Penicillin	Carbapenem	41 (95.3)	2 (4.7)	43 (100)
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบชักกลุ่มเดิม		0 (0)	3 (100)	3 (100)
	Cephalosporin	Cephalosporin	12	0	12
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบข้ามกลุ่ม		12 (100)	0 (0)	12 (100)
	Cephalosporin	Penicillin	10	7	17
	Cephalosporin	Carbapenem	10 (71.4)	4 (28.6)	14 (100)
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบชักกลุ่มเดิม		0 (0)	3 (100)	3 (100)
	Carbapenem	Carbapenem	0	2	2
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบข้ามกลุ่ม		0 (0)	2 (100)	2 (100)
	Carbapenem	Penicillin	1	1	2
	Carbapenem	Cephalosporin	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Carbapenem		1 (50)	1 (50)	2 (100)
	จำนวนเหตุการณ์ทั้งหมด		114 (85.1)	20 (14.9)	134 (100)

หมายเหตุ: Non-severe reaction หมายถึง อาการแสดงที่ไม่ใช่ anaphylaxis, Steven Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), systemic vasculitis และ dyspnea

ตารางที่ 6 การพิจารณาของแพทย์หลังจากมีการสั่งยาที่แพ้ซ้ำกลุ่ม beta-lactam (ซ้ำกลุ่มเดิมและแบบข้ามกลุ่ม) โดยเป็นการแพ้ไม่รุนแรง (หลังดำเนินโครงการ)

หลังดำเนินโครงการ	ยากลุ่มที่ผู้ป่วยแพ้	กลุ่มยาที่แพทย์สั่ง	เปลี่ยนยาหรือหยุดยา (ร้อยละ)	แพทย์ยืนยันใช้ยา (ร้อยละ)	จำนวนเหตุการณ์ทั้งหมด (ร้อยละ)
Non-severe reaction (อาการแพ้ไม่รุนแรง)	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบซ้ำกลุ่มเดิม Penicillin	Penicillin	70 70 (84.3)	13 13 (15.7)	83 83 (100)
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบข้ามกลุ่ม		46	52	98
	Penicillin	Cephalosporin	46 (57.5)	34 (42.5)	80 (100)
	Penicillin	Carbapenem	0 (0)	18 (100)	18 (100)
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบซ้ำกลุ่มเดิม		21	4	25
	Cephalosporin	Cephalosporin	21 (84)	4 (16)	25 (100)
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบข้ามกลุ่ม		11	17	28
	Cephalosporin	Penicillin	11 (55)	9 (45)	20 (100)
	Cephalosporin	Carbapenem	0 (0)	8 (100)	8 (100)
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบซ้ำกลุ่มเดิม		0	2	2
	Carbapenem	Carbapenem	0 (0)	2 (100)	2 (100)
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบข้ามกลุ่ม		5	6	11
	Carbapenem	Penicillin	3 (60)	2 (40)	5 (100)
	Carbapenem	Cephalosporin	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (100)
	จำนวนเหตุการณ์ทั้งหมด		153 (61.9)	94 (38.1)	247 (100)

หมายเหตุ: Non-severe reaction หมายถึง อาการแสดงที่ไม่ใช่ anaphylaxis, Steven Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), systemic vasculitis และ dyspnea

ตารางที่ 7 การพิจารณาของแพทย์หลังจากมีการสั่งยาที่แพ้ชักกลุ่ม beta-lactam (ชักกลุ่มเดิมและแบบข้ามกลุ่ม) โดยเป็นอาการแพ้ไม่รุนแรง (ก่อนดำเนินโครงการ)

ก่อนดำเนินโครงการ	ยากลุ่มที่ผู้ป่วยแพ้	กลุ่มยาที่แพทย์สั่ง	เปลี่ยนยาหรือหยุดยา (ร้อยละ)	แพทย์ยืนยันใช้ยา (ร้อยละ)	จำนวนเหตุการณ์ทั้งหมด (ร้อยละ)
Severe reaction (อาการแพ้รุนแรง)	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบชักกลุ่มเดิม Penicillin	Penicillin	8 8 (100)	0 0 (0)	8 8 (100)
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบข้ามกลุ่ม		4	2	6
	Penicillin	Cephalosporin	4 (100)	0 (0)	4 (100)
	Penicillin	Carbapenem	0 (0)	2 (100)	2 (100)
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบชักกลุ่มเดิม		2	0	2
	Cephalosporin	Cephalosporin	2 (100)	0 (0)	2 (100)
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบข้ามกลุ่ม		0	0	0
	Cephalosporin	Penicillin	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Cephalosporin	Carbapenem	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบชักกลุ่มเดิม		0	0	0
	Carbapenem	Carbapenem	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบข้ามกลุ่ม		0	0	0
	Carbapenem	Penicillin	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Carbapenem	Cephalosporin	0 (0)	0 (0)	0 (0)
จำนวนเหตุการณ์ทั้งหมด			14 (87.5)	2 (12.5)	16 (100)

หมายเหตุ: Severe reaction หมายถึง อาการแสดงรุนแรง ได้แก่ anaphylaxis, Steven Johnson syndrome(SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), systemic vasculitis และ dyspnea

ตารางที่ 8 การพิจารณาของแพทย์หลังจากมีการสั่งยาที่แพ้ซ้ำกลุ่ม beta-lactam (ซ้ำกลุ่มเดิมและแบบข้ามกลุ่ม) โดยเป็นการแพ้ไม่รุนแรง (หลังดำเนินโครงการ)

หลังดำเนินโครงการ	ยาในกลุ่มที่ผู้ป่วยแพ้	กลุ่มยาที่แพทย์สั่ง	เปลี่ยนยาหรือหยุดยา (ร้อยละ)	แพทย์ยืนยันใช้ยา (ร้อยละ)	จำนวนเหตุการณ์ทั้งหมด (ร้อยละ)
Severe reaction (อาการแพ้รุนแรง)	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบซ้ำกลุ่มเดิม		8	3	11
	Penicillin	Penicillin	8 (72.7)	3 (12)	11 (100)
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบข้ามกลุ่ม		11	10	21
	Penicillin	Cephalosporin	10 (66.7)	5 (33.3)	15 (100)
	Penicillin	Carbapenem	1 (16.7)	5 (83.3)	6 (100)
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบซ้ำกลุ่มเดิม		5	1	6
	Cephalosporin	Cephalosporin	5 (83.3)	1 (16.7)	6 (100)
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบข้ามกลุ่ม		1	9	10
	Cephalosporin	Penicillin	1 (20)	4 (80)	5 (100)
	Cephalosporin	Carbapenem	0 (0)	5 (100)	5 (100)
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบซ้ำกลุ่มเดิม		0	0	0
	Carbapenem	Carbapenem	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	แพทย์สั่งยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบข้ามกลุ่ม		0	2	2
	Carbapenem	Penicillin	0 (0)	1 (100)	1 (100)
	Carbapenem	Cephalosporin	0 (0)	1 (100)	1 (100)
จำนวนเหตุการณ์ทั้งหมด			25 (50)	25 (50)	50 (100)

หมายเหตุ: Severe reaction หมายถึง อาการแสดงรุนแรง ได้แก่ anaphylaxis, Steven Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), systemic vasculitis และ dyspnea

ตารางที่ 9 เปรียบเทียบการแพ้ยาข้ามกลุ่มในกลุ่มยาแก้ปวดลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ (NSAIDs) กับ แพทย์พิจารณาก่อนและหลังดำเนินโครงการป้องกันการแพ้ยา

ประเภทข้อมูล		จำนวนใบสั่งยาที่แพทย์สั่งใช้ซ้ำ (ร้อยละ)							
ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา	แพทย์สั่งยา	ก่อนดำเนินโครงการ				หลังดำเนินโครงการ			
		เปลี่ยนยา	หยุดยา	แพทย์ยืนยัน	p	เปลี่ยนยา	หยุดยา	แพทย์ยืนยัน	p
COX I	COX I	12 (48)	12 (48)	1 (4)	0.806	19 (51.4)	13 (35.1)	5 (13.5)	<0.001
COX I	COX II	1 (33.3)	2 (66.7)	0		0	3 (23.1)	10 (76.9)	
COX II	COX II	-	-	-		0	4 (80)	1 (20)	

*COX I หมายถึง ยา NSAIDs กลุ่ม COX I inhibitors

COX II หมายถึง ยา NSAIDs กลุ่ม COX II inhibitors

- ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม NSAIDs COX I inhibitors และแพทย์สั่งใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs COX II inhibitors พบว่าก่อนดำเนินโครงการแพทย์พิจารณาหยุดยา ร้อยละ 66.7 หลังดำเนินโครงการ แพทย์พิจารณายืนยันร้อยละ 76.9

- ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม NSAIDs COX II inhibitors และแพทย์สั่งใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs COX II inhibitors ไม่พบรายงานในช่วงก่อนดำเนินโครงการ โดยภายหลังดำเนินโครงการ แพทย์พิจารณาหยุดยาร้อยละ 80

เมื่อเปรียบเทียบการแพ้ยาข้ามกลุ่มโครงสร้างทางเคมีเดียวกัน ในกลุ่มยา NSAIDs พบว่า ก่อนดำเนินโครงการ แพทย์พิจารณาเปลี่ยนยาหรือหยุดยาร้อยละ 100 หลังดำเนินโครงการ แพทย์พิจารณาเปลี่ยนยาหรือหยุดยาร้อยละ 71.4 โดยจากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย พบว่ามีผู้ป่วย 2 ราย ที่แพทย์พิจารณายืนยันการสั่งใช้ยา เนื่องจากภายหลังเกิดการแพ้ ผู้ป่วยมีประวัติสามารถใช้ยา NSAIDs ในโครงสร้างทางเคมีเดียวกันได้แพทย์จึงพิจารณายืนยันการสั่งใช้ยา

วิจารณ์ผล

จากการศึกษา ข้อมูลทั่วไปของใบสั่งยาที่

แพทย์สั่งใช้ยาแพ้ซ้ำ พบว่าเป็นผู้ป่วยในช่วงอายุ 40 - 80 ปี อาจเนื่องจากเป็นกลุ่มผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาล และหากพิจารณาประเภทของแพทย์ที่มีการสั่งใช้ยาซ้ำ พบว่า แพทย์ที่อาจมีความเสี่ยงในการสั่งใช้ยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในทุกกลุ่ม คือ แพทย์ประจำบ้าน เนื่องจากประสบการณ์การสั่งใช้ยามีความสัมพันธ์กับการสั่งใช้ยาที่เหมาะสมของแพทย์ สอดคล้องกับการศึกษาของ Ryan และคณะ³ พบว่า แพทย์ฝึกปฏิบัติการปีที่ 2 มีการตัดสินใจด้านการใช้ยาอย่างเหมาะสมมากกว่าแพทย์ฝึกปฏิบัติการปีที่ 1 รวมทั้งการเกิดความคลาดเคลื่อนทางการสั่งใช้ยา ในแพทย์ฝึกปฏิบัติการปีที่ 1 พบค่ามัธยฐาน 6.7 (median 6.7; IQR 2-12.4) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับแพทย์ฝึกปฏิบัติการปีที่ 2 พบค่ามัธยฐาน 4 (median 4; IQR 0-10) (p = 0.002) ดังนั้น ประสิทธิภาพจึงมีผลต่อการสั่งใช้ยา

การเก็บข้อมูลจากใบสอบถามแพทย์พบว่า มีปริมาณมากกว่าความเป็นจริงเนื่องจากการเก็บข้อมูลนับเป็นจำนวนใบสั่ง ไม่ใช่ตามจำนวนผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา penicillin 1 ราย มาอนรักษาด่วนในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ แต่แพทย์สั่งยืนยันใช้ยา ceftriaxone ตลอดช่วงการรักษา

ดังนั้นผู้ป่วยรายนี้จะมีใบสอบถามแพทย์จำนวนทั้งหมด 4 ใบ (คำสั่งการรักษาต่อเนื่องทุก 3 วัน) เป็นต้น ส่วนความแตกต่างของการเขียนใบสอบถามแพทย์แต่ละหน่วยตรวจนั้นมีปริมาณแตกต่างกันเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยและรายการยาต่อหนึ่งใบสั่งแตกต่างกันในแต่ละหน่วยตรวจ แต่อย่างไรก็ตามทางฝ่ายเภสัชกรรมมีหลักปฏิบัติในการเขียนใบสอบถามแพทย์เป็นไปในทางเดียวกันในทุกหน่วยตรวจ การสั่งยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาซ้ำหลังดำเนินโครงการมากกว่าก่อนดำเนินโครงการรณรงค์ เพิ่มความตื่นตัวให้เภสัชกรสอบถามผู้ป่วยและใช้ใบสอบถามแพทย์มากขึ้น ก่อนดำเนินโครงการอุบัติการณ์ประเภทการแพ้ยาแบบซ้ำตัวเดิมใกล้เคียงแบบซ้ำกลุ่ม แต่หลังดำเนินโครงการ อุบัติการณ์ประเภทการแพ้ยาแบบซ้ำกลุ่มมากกว่าแบบซ้ำตัวเดิม บ่งบอกว่าแพทย์มีการสั่งยาแพ้ซ้ำแบบตัวเดิมลดลง เนื่องจากเภสัชกรให้ความรู้เกี่ยวกับการแพ้ยาซ้ำและแพ้ยาข้ามกัน โดยเน้นความตระหนักด้านการสั่งยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ กลุ่มยาที่แพทย์สั่งใช้ซ้ำ พบว่าเป็นยาปฏิชีวนะ และรองลงมา คือ ยาในกลุ่ม NSAIDs เนื่องจากยาทั้ง 2 กลุ่ม เป็นยาที่มีสถิติการใช้สูงจึงมีการสั่งใช้ยาในกลุ่มนี้มากและเป็นยาที่มีข้อมูลการแพ้ข้ามกันได้สูง จึงเพิ่มโอกาสในการสั่งแพ้ยาซ้ำ สอดคล้องกับการศึกษาของ Winder และคณะ⁴ พบว่า ความคลาดเคลื่อนจากการสั่งใช้ยาในแพทย์ ร้อยละ 20.9 ภายหลังเภสัชกรจัดโครงการให้ความรู้แก่แพทย์ประจำบ้าน พบว่าความคลาดเคลื่อนลดลงเหลือร้อยละ 14.9 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.002$) นอกจากนี้จากการศึกษาของ Zangwill และคณะ⁵ พบว่า การจัดโครงการให้ความรู้โดยเภสัชกรแก่แพทย์ประจำบ้านสาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ เช่น การให้ความรู้และจัดทดสอบทุกเดือน การร่วมปรึกษาระหว่างแพทย์และเภสัชกรเป็นระยะเวลา 11 เดือน สามารถลดความ

คลาดเคลื่อนจากการสั่งใช้ยาได้มากถึงร้อยละ 90 และสอดคล้องกับการศึกษาของ Leape และคณะ⁶ พบว่า เมื่อเภสัชกรให้ข้อมูลต่อแพทย์สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ซึ่งป้องกันได้จากการสั่งใช้ยาของแพทย์ร้อยละ 66 และแพทย์ยอมรับมากถึงร้อยละ 99

เมื่อแบ่งประเภทการแพ้ยา พบว่าหลังดำเนินโครงการ คำสั่งใช้ยาแพ้ซ้ำที่แพทย์สั่งให้แก่ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้แบบซ้ำกลุ่มมีความสัมพันธ์กับการที่แพทย์พิจารณายืนยันสั่งใช้ยา รวมทั้งเมื่อวิเคราะห์แบบกลุ่มย่อย พบว่า คำสั่งใช้ยาแพ้ซ้ำในกลุ่มยา beta-lactam มากกว่า NSAIDs และ sulfonamides เนื่องจากเป็นกลุ่มยาที่มีการสั่งใช้มาก ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาเดิม ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลประวัติแพ้ยาเดิมของผู้ป่วย นอกจากนั้นยาในกลุ่มนี้มีข้อมูลการแพ้ยาข้ามกัน ชัดเจน พบว่า ประเภทการแพ้ยาแบบซ้ำกลุ่มภายหลังเภสัชกรใช้ใบสอบถามแพทย์ แพทย์มีแนวโน้มที่จะยืนยันการสั่งใช้ยามากขึ้น อาจเนื่องจากการให้ความรู้แก่แพทย์ โดยให้แพทย์สังเกตอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ทำให้แพทย์มีความรู้เกี่ยวกับการแพ้ยาข้ามกันมากขึ้น มีแนวโน้มในการเปลี่ยนยาหรือหยุดยาลดลงในกรณีที่มีข้อมูลการแพ้ยาข้ามกันน้อย อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาประเภทการแพ้ยาแบบซ้ำกลุ่มเดียวกัน เช่น ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม NSAIDs COX I inhibitors แพทย์พิจารณาใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs COX I inhibitors พบว่า มีแนวโน้มสัมพันธ์กับแพทย์พิจารณาเปลี่ยนยาหรือหยุดยาเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากแพทย์อาจมีความตระหนักมากขึ้น

งานวิจัยนี้มีข้อจำกัดบางประการ กล่าวคือ แพทย์ในโรงพยาบาลมีจำนวนมากทำให้การจัดโครงการให้ความรู้อาจไม่ทั่วถึง การสั่งใช้ยาของแพทย์แต่ละคนขึ้นกับประสบการณ์ส่วนบุคคล กลุ่มแพทย์ที่สั่งใช้ยาให้ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ทั้งก่อนและ

หลังดำเนินโครงการเป็นคณะกลุ่มกัน เนื่องจากช่วงหลังดำเนินโครงการเป็นช่วงการศึกษาใหม่ของแพทย์ประจำบ้านปี 1 และแพทย์ประจำบ้านต่อยอดปี 1 รวมทั้งแพทย์ประจำบ้านกลุ่มเดิมจบการศึกษา ข้อมูลที่ให้แก่แพทย์เรื่องการแพ้ยาซ้ำกลุ่มอาจมีความขัดแย้งด้านการให้ข้อมูลเนื่องจากกรณีผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาแบบอาการรุนแรง ผู้วิจัยแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มเดียวกัน แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาแบบอาการไม่รุนแรงและแพทย์มีความจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่มเดียวกัน ทางผู้วิจัยแนะนำให้ใช้ได้ เนื่องจากมีข้อมูลพบว่าโอกาสการแพ้ข้ามกลุ่มน้อย โดยแพทย์ต้องยืนยันสั่งใช้ยาร่วมกับสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด ซึ่งผลลัพธ์ คือ รายงานแพทย์สั่งใช้ยาที่ผู้ป่วยแพ้แบบซ้ำกลุ่มเพิ่มสูงขึ้นหลังดำเนินโครงการป้องกันการแพ้ยาซ้ำ

ผู้วิจัยจึงขอเสนอให้นำข้อมูลดังกล่าว ไปประยุกต์ใช้เพื่อแก้ปัญหาการสั่งใช้ยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในอนาคต รวมทั้งเพิ่มเติมแนวทางในการป้องกันการแพ้ยาซ้ำ เช่น การปรับปรุงระบบคอมพิวเตอร์ ระบบสารสนเทศ โปรแกรมต่างๆ ให้รัดกุมมากขึ้น และนำไปปรับใช้เป็นแนวทางในโรงพยาบาลต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Thong B, Vervlote D. Drug allergies. World Allergy Organization [Internet]. 2014 [cited 2017 July 9]. Available from http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/drugallergy/
2. โปยม วงศ์ภูวรักษ์. ความหมาย ประเภท และกลไกการเกิด ADR. ใน: วิชา นิงสานนท์ และ จันทิมา โยธาพิทักษ์, บรรณาธิการ. ดร.ประเด็นเรื่อง adverse drug reaction. กรุงเทพมหานคร: ปรมาธิการพิมพ์; 2550. หน้า 1-19.
3. Ryan C, Ross S, Davey P, Duncan EM, Francis JJ, Fielding S, et al. Prevalence and causes of prescribing errors: the prescribing outcomes for trainee doctors engaged in clinical training

สรุปผลการศึกษา

งานวิจัยนี้ทำให้ทราบข้อมูลจำนวนใบสอบถามแพทย์ เปรียบเทียบก่อนและหลังดำเนินโครงการป้องกันการแพ้ยาซ้ำ พบว่า หลังดำเนินโครงการอุบัติการณ์การสั่งใช้ยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาซ้ำเพิ่มสูงขึ้น แต่มีแนวโน้มที่แพทย์มีความรู้ ความเข้าใจในการตัดสินใจการใช้ยาที่มีข้อมูลการแพ้ข้ามต่ำนั้นเพิ่มขึ้น แพทย์ตัดสินใจใช้ยาและสังเกตอาการร่วมด้วย เพื่อลดความเสี่ยงโอกาสในการใช้ยา แพทย์มีความตระหนักในการสอบถามและทบทวนประวัติแพ้ยาของผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น และเภสัชกรมีความตื่นตัวสอบถามแพทย์และใช้ใบสอบถามแพทย์เพิ่มมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา โรงพยาบาลศิริราช เภสัชกรในหน่วยแพ้ยา คุณใจทิพย์ พวงทอง เจ้าหน้าที่ในภาควิชา เจ้าหน้าที่ฝ่ายการพยาบาล ฝ่ายสารสนเทศ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลที่กรุณาอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล ดำเนินโครงการป้องกันการแพ้ยาซ้ำและมีส่วนช่วยให้การวิจัยดำเนินลุล่วงไปด้วยดี

(PROTECT) study. PLOS ONE 2014;9(1):e79802.

4. Winder MB, Johnson JL, Planas LG, Crosby KM, Gildon BL, Oberst-Walsh LA. Pharmacist-led educational and error notification interventions on prescribing errors in family medicine clinic. J Am Pharm Assoc 2015;55:238-45.
5. Zangwill AB, Bolinger AM, Kamei RK. Reducing prescribing errors through a quiz program for medical residents. Am J Health Syst Pharm 2000; 57(15):1396-7.
6. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JJ, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. JAMA 1999;282(3):267-70.

พฤติกรรมการใช้ยาของผู้ที่เคยแพ้ยาแบบสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรม และการให้ความรู้เกี่ยวกับการแพ้ยา

ปนัดดา สวัสดิ์มงคล, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมชุมชน)*

บทนำ

การแพ้ยาเป็นปฏิกิริยาที่เกิดจากภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อต้านยาที่ได้รับเข้าไป¹ ซึ่งหากเกิดอาการแพ้รุนแรง เช่น สตีเวนส์จอห์นสันซินโดรม (Stevens-Johnson syndrome) จะทำให้ต้องเข้ารับการรักษาตัวหรือนอนในโรงพยาบาลนานขึ้น หรือมีภาวะแทรกซ้อนหลายอย่าง เช่น การขาดน้ำ การเสียสมดุลของเกลือแร่ การติดเชื้อ ซึ่งเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาสูงถึงประมาณ 20,000-100,000 บาทต่อราย และอาจเสียชีวิตได้²

ในยุโรปและสหรัฐอเมริกา มีรายงานว่า โอกาสจะพบสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรม ประมาณ 2 ถึง 3 คนต่อล้านคนต่อปี และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มมากขึ้นในกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวี โดยยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด และพบการเกิดสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรม ในเพศหญิงน้อยกว่าเพศชาย คิดเป็นสัดส่วน 1:3 ส่วนมากจะเป็นผู้ใหญ่มากกว่าเด็ก โดยพบว่ารายงานการเกิดสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรมจากยามากกว่าร้อยละ 50 ซึ่งกลุ่มยาที่พบว่าเป็นสาเหตุของสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรม บ่อยที่สุด คือ ยาปฏิชีวนะ รองลงมา คือ ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาลดกรดยूरิก ในเลือด ยาแก้นชัก ยาต้านไวรัสเอชไอวี โดยยาทั้ง 4 กลุ่มจะพบการแพ้ได้ประมาณร้อยละ 1 ของผู้ใช้ยาทั้งหมด ทั้งนี้จะพบอาการนำประมาณร้อยละ 50

ของผู้ป่วย ซึ่งอาการส่วนใหญ่จะคล้ายกับอาการของไข้หวัด จากนั้นจะเริ่มมีผื่นจนถึงผื่นลูกกลมเต็มที่มีรายงานผู้ที่เกิดสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรมเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนที่เยื่อต่างๆ ประมาณร้อยละ 5 เช่น ตา ซึ่งทำให้การมองเห็นผิดปกติ หรืออาจทำให้ตาบอดได้ และอวัยวะเพศทำให้ช่องคลอดตีบตันได้ เป็นต้น โดยปัจจัยเสี่ยงยิ่งมากโอกาสเสียชีวิตยิ่งมีสูงขึ้น^{1,3,4}

อาการไม่พึงประสงค์จากยาอาจเป็นสาเหตุของการไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาตามสั่งได้ร้อยละ 5-10⁵ และจากการศึกษาของยงยุทธ โล่ศุภกาญจน์ พบว่าผู้ที่เคยแพ้ยายังมีความรู้เกี่ยวกับการแพ้ยา ชื่อยาที่ตนแพ้ และการแจ้งประวัติแพ้ยาของตนให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ทราบอยู่ในระดับค่อนข้างต่ำ⁶ สอดคล้องกับพงษ์เทพ เล็บนาค และคณะ ที่พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อความรู้ ได้แก่ ระดับการศึกษา ประสบการณ์ตรงเกี่ยวกับการแพ้ยา และมีบางส่วนเกิดการแพ้ยาซ้ำซึ่งอาจเกิดจากการไม่ตระหนักถึงอันตรายของการแพ้ยาหรือมีความรู้ที่ไม่ถูกต้อง แต่ส่วนใหญ่มีวิธีปฏิบัติตัวเมื่อเกิดการแพ้ยาที่ถูกต้อง และพบกั้ตรแพ้ยาติดตัวตลอด เนื่องจากจำชื่อยาไม่ได้^{7,8} การแพ้ยาโดยเฉพาะกลุ่มยาปฏิชีวนะทำให้เกิดพฤติกรรมการใช้ยาไม่เหมาะสมมากที่สุด ซึ่งหลังจากเกิดอาการแพ้ยาหรืออาการข้างเคียงแล้วทำให้เกิด

* ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ความรู้สึกกลัวและไม่กล้าใช้ยาปฏิชีวนะอีกเพราะกลัวจะเกิดอาการดั่งกล่าวเหมือนที่เคยเป็นในการแพ้ยาครั้งก่อนๆ แม้จะเปลี่ยนตัวยาตัวใหม่แล้วก็ตาม⁹

ความเชื่อด้านสุขภาพเป็นส่วนหนึ่งที่ก่อให้เกิดพฤติกรรมการใช้ยาตามที่ Rosenstock และ Becker และคณะ¹⁰ ได้อธิบายแบบแผนความเชื่อด้านสุขภาพ (health belief model) วาองค์ประกอบพื้นฐานของแบบแผนความเชื่อด้านสุขภาพ พฤติกรรม และบทบาทในการตัดสินใจของบุคคลเมื่ออยู่ในภาวะเสี่ยง โดยสรุปว่า การที่บุคคลจะแสดงพฤติกรรมอย่างใดอย่างหนึ่งเพื่อหลีกเลี่ยงจากการเป็นโรคนั้น จะต้องประกอบด้วย

1. การรับรู้ หากรับรู้ว่ามีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นโรค รู้ว่าความรุนแรงของโรคว่ามีอันตรายและกระทบต่อการดำเนินชีวิตของตนเอง จะส่งผลต่อการแสดงพฤติกรรมนั้น

2. แรงจูงใจด้านสุขภาพจากสิ่งเร้าภายนอก และภายในตัวบุคคลจะมีผลต่อการยอมรับคำแนะนำหรือความร่วมมือในการใช้ยา

3. ปัจจัยร่วม ได้แก่ อายุ เพศ การศึกษา สถานภาพ โครงสร้าง ทศนคติ ปฏิสัมพันธ์ และการสนับสนุนด้านต่างๆ โดยแรงสนับสนุนทางสังคมเป็นส่วนหนึ่งที่มีผลต่อพฤติกรรมการใช้ยาอย่างมากในปัจจุบัน สอดคล้องกับ Fishbein และ Ajzen¹¹ ที่กล่าวว่าพฤติกรรมทางสังคมของมนุษย์ รวมถึงการให้ความร่วมมือในการรักษาพยาบาล และการป้องกันโรคนั้นเกิดจากบุคคลตัดสินใจที่จะร่วมหรือไม่ร่วมมือในพฤติกรรมปฏิบัติอย่างหนึ่งซึ่งมีตัวกำหนด 2 ชนิด คือ ทศนคติต่อพฤติกรรม (attitude toward the behavior) และบรรทัดฐานของกลุ่มอ้างอิง (subjective norm) ซึ่งเชื่อว่า ความเชื่อจะมีอิทธิพลต่อทศนคติ และบรรทัดฐานของกลุ่มอ้างอิง และทั้ง

2 องค์ประกอบนี้จะมีอิทธิพลต่อความตั้งใจที่จะทำพฤติกรรม และมีการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมซึ่งเป็นผลส่วนใหญ่จากการเปลี่ยนแปลงความเชื่อ

จากการปฏิบัติงานในหน่วยแพ้ยา โรงพยาบาลศิริราช พบว่า ผู้ที่มีประวัติแพ้ยาบางส่วนมีความกลัวในการใช้ยานิตต่างๆ ภายหลังเกิดการแพ้ยา ดังนั้นการแพ้ยาแบบสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรมซึ่งเป็นการแพ้ยารุนแรง มีค่าใช้จ่ายในการรักษาค่อนข้างสูง และหลังจากหายแล้วอาจมีอาการแทรกซ้อนที่บริเวณเยื่อหูได้ จึงอาจส่งผลต่อพฤติกรรมการใช้ยาของผู้ป่วยได้

ลักษณะการแพ้ยาชนิดสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรม

อาการนำที่พบได้ก่อนในช่วงแรก เช่น ไข้ ปวดเมื่อยตามตัว เจ็บคอ ไอ จะมีอาการตั้งแต่ 1-14 วัน จากนั้นจะเริ่มมีผื่นลักษณะเป็นวงกลมแต่ไม่ครบสามชั้น คือ เป็นผื่นสีแดงจัดหรือแดงเข้ม ตรงกลางอาจเป็นสีเทาๆ สีดำหรือพองเป็นตุ่มน้ำ ซึ่งมักจะเรียกผื่นลักษณะนี้ว่า atypical target lesion ผื่นของสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรมที่ขึ้นตามร่างกายจะมีน้อยกว่าร้อยละ 10 ของพื้นที่ผิวทั้งหมด และจะต้องมีรอยโรคที่บริเวณเยื่อหูมากกว่าหนึ่งแห่งขึ้นไป โดยมักพบการเกิดในเยื่อหูช่องปาก และสามารถพบได้ที่บริเวณเยื่อตา ทวารหนัก และอวัยวะสืบพันธุ์ สำหรับการเกิดรอยโรคบริเวณเยื่อตานี้สามารถพบได้ประมาณร้อยละ 60 โดยมีอาการที่พบได้บ่อยคือ การเกิดเยื่อตาอักเสบ (conjunctivitis) เปลือกตาบวม กระจกตาถลอก เนื้อเยื่อตาติดกัน ขนตาออกย้อนกลับเข้าด้านใน การติดกันของม่านตา และกระจกตา ซึ่งอาจรุนแรงถึงขั้นตาบอดได้ สำหรับการเกิดรอยโรคที่บริเวณทางเดินปัสสาวะอาจทำให้มีอาการถ่ายปัสสาวะแสบขัด และถ่ายปัสสาวะไม่ออกได้ หากมี

รอยโรคในช่องคลอดจะทำให้เจ็บปวดจากการหลุดลอกของเนื้อเยื่อและอาจทำให้เกิดภาวะช่องคลอดตีบ จากการติดกันของเนื้อเยื่อได้ นอกจากนี้ยังสามารถเกิดรอยโรคในบริเวณระบบทางเดินหายใจได้แก่ หลอดลม ซึ่งสามารถเกิดภาวะขาด oxygen ได้ รวมไปถึงการเกิดความผิดปกติที่ปอดทำให้เกิดภาวะปอดบวม น้ำ ปอดแฟบ และการติดเชื้อในปอด โดยสาเหตุประมาณครึ่งหนึ่งของสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรม มาจากยา สาเหตุอื่นๆ ของการเกิดสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรมได้แก่ การติดเชื้อ systemic lupus erythematosus (SLE) การฉีดวัคซีน เป็นต้น นอกจากนี้ผู้ป่วยร้อยละ 10-30 อาจเป็นสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรมโดยไม่ทราบสาเหตุก็ได้ผู้ป่วยสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรมส่วนมากมักหายจากโรคโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อน รอยโรคที่เกิดกับผิวหนังอาจปรากฏเป็นรอยขาวหรือด่างในระยะแรกก่อนจะหายเป็นปกติ³

อุบัติการณ์การเกิดสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรม

สตีเวนส์จอห์นสันซินโดรม เป็นผื่นแพ้ยาที่พบไม่บ่อย ในประเทศไทยมีการรายงานเฉลี่ยประมาณปีละ 1 ถึง 7 รายต่อประชากรหนึ่งล้านคน³ และจากสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประจำปี พ.ศ. 2559 และ 2560 พบรายงานการเกิดแพ้ยารุนแรงซึ่งรวมถึงการแพ้ยาแบบสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรม คิดเป็นร้อยละ 20 และ 19.3 ของรายงานทั้งหมด ตามลำดับ ในส่วนของโรงพยาบาลศิริราชนั้นพบผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าแพ้ยาแบบสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรมตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 และ 2560 จำนวน 8 และ 17 คน ตามลำดับ

พฤติกรรมการใช้ยาโดยทั่วไปและผู้ที่เคยแพ้ยาแบบสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรม

ประชาชนทั่วไปมีพฤติกรรมการใช้ยาโดยเฉพาะยาปฏิชีวนะ ซึ่งร้อยละ 80 ดัดสินใจซื้อยาปฏิชีวนะด้วยตนเองก่อนจะไปพบแพทย์หรือเจ้าหน้าที่สาธารณสุข โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีที่มีอาการโรคระบบทางเดินหายใจและระบบทางเดินอาหาร ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการใช้ยาโดยไม่จำเป็นหรือมีการใช้ยาไม่ครบขนาดตามการรักษา¹² ทำให้เกิดปัญหาพฤติกรรมการใช้ยาไม่ต่อเนื่องตามแพทย์สั่ง เมื่ออาการดีขึ้นก็หยุดใช้ยาปฏิชีวนะทำให้เกิดภาวะเชื้อดื้อยา¹³ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของบุปผา ศิริธรรม¹⁴ ที่ศึกษาเรื่องพฤติกรรมสุขภาพในการใช้ยาปฏิชีวนะของประชาชนในจังหวัดนครปฐม พบว่าการแพ้ยาและอาการข้างเคียงเป็นหนึ่งในปัญหาของการใช้ยาปฏิชีวนะทำให้เกิดพฤติกรรมการใช้ยาไม่เหมาะสม เช่น หลังเกิดอาการแพ้ยาหรืออาการข้างเคียงทำให้เกิดความรู้สึกกลัวและไม่กล้าใช้ยาปฏิชีวนะอีก เพราะกลัวจะเกิดอาการที่เคยเป็นในครั้งก่อนๆ แม้จะเปลี่ยนยาตัวใหม่แล้วก็ตาม ส่วนในผู้ที่เคยแพ้ยาแบบสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรมนั้น พบว่า ร้อยละ 77.8 จะใช้ยาตามแพทย์สั่ง ไม่ซื้อยารับประทานเอง ร้อยละ 100 เชื่อว่าควรเลือกไปรักษาที่โรงพยาบาลจะปลอดภัยมากกว่าการซื้อยาที่ร้านยา ร้อยละ 44.4 ให้สัมภาษณ์ว่าจะรับประทานยาในช่วงเวลาที่สั้นที่สุดเท่าที่จำเป็นเพราะกลัวแพ้ยา ผู้ป่วยทุกคนจะหลีกเลี่ยงการรับประทานยาตัวที่แพ้ และพบผู้ป่วยร้อยละ 22.2 ที่มีการเลี่ยงไปใช้ยาสมุนไพรเนื่องจากเคยใช้มาก่อน และผู้ป่วยร้อยละ 55.5 มีการใช้ยาที่เปลี่ยนแปลงไปหลังจากเกิดการแพ้ยาแล้ว โดยก่อนแพ้ยาเคยมีการซื้อยาที่ร้านยารับประทานเอง แต่หลังจากแพ้ยาแล้วไม่เคยซื้อยาที่ร้านยาอีก จะรับยาเฉพาะที่แพทย์สั่งเท่านั้น ดังนั้น

จำนวนครั้งและความรุนแรงของการแพ้ยามีความสัมพันธ์กับพฤติกรรมการใช้ยาของผู้ป่วย¹⁵

การให้ความรู้เกี่ยวกับการแพ้ยา

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 47.9) มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการแพ้ยาอยู่ในระดับปานกลาง โดยร้อยละ 86.4 ของกลุ่มนี้มีความรู้เรื่องวิธีปฏิบัติตัวเมื่อเกิดการแพ้ยามากที่สุด รองลงมาคือ วิธีการป้องกันแพ้ยาซ้ำ แต่ร้อยละ 85.7 ไม่ทราบความสำคัญของบัตรแพ้ยา และร้อยละ 38.8 ไม่สามารถระบุชื่อยาที่แพ้ได้ พงษ์เทพ เล็บนาค และคณะ และนทพร ชัยพิชิต และคณะ ได้แนะนำให้มีการให้ความรู้เกี่ยวกับการแพ้ยาแก่ประชาชน^{7,8} ส่วนผู้ป่วยแพ้ยาแบบสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรมทุกคนไม่สามารถบอกความหมายและความแตกต่างของการแพ้ยาและอาการข้างเคียงได้อย่างถูกต้อง แต่ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 77.7) ทราบความหมายและอันตรายของการแพ้ยาซ้ำ¹⁵ ซึ่งความรู้เกี่ยวกับการแพ้ยาระหว่างผู้ที่เคยแพ้ยาแบบสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรมกับผู้ป่วยที่ไม่เคยแพ้ยาไม่ได้แตกต่างกันอย่างชัดเจน

ดังนั้นทางหน่วยแพ้ยา โรงพยาบาลศิริราชได้เล็งเห็นถึงปัญหาดังกล่าวจึงมีการให้ความรู้และ

คำแนะนำเกี่ยวกับเรื่องการแพ้ยาที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วยและประชาชนทั่วไปโดยจัดกิจกรรมเสวนาให้ความรู้และตอบข้อสงสัยเกี่ยวกับการแพ้ยาขึ้นในโรงพยาบาล โดยทีมแพทย์และเภสัชกรในหัวข้อต่างๆ เช่น อาการแพ้ยาและผลข้างเคียงจากยาแตกต่างกันอย่างไร พฤติกรรมการรับประทานยาที่เหมาะสมหลังเกิดการแพ้ยา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบสตีเวนส์-จอห์นสันซินโดรมควรเน้นย้ำเรื่องการแจ้งประวัติแพ้ยา ประโยชน์ของบัตรแพ้ยา และการรับประทานยาควรอยู่ในความดูแลของแพทย์และเภสัชกร พฤติกรรมการใช้ยาที่เหมาะสมหลังเกิดการแพ้ยา เพื่อป้องกันการแพ้ยาซ้ำเนื่องจากเป็นอาการแพ้ยาที่รุนแรงรวมทั้งการตรวจยืนยันก่อนการใช้ยาเพื่อลดการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรง และมีการจัดทำสื่อการสอนซึ่งเผยแพร่ทั้งในรูปแบบวีดิทัศน์ บทความในสื่อโซเชียลมีเดีย และจัดนิทรรศการแสดงโปสเตอร์เกี่ยวกับการแพ้ยาเพื่อให้เกิดความตระหนักรู้และเปลี่ยนแปลงความเชื่อซึ่งจะส่งผลต่อพฤติกรรมการใช้ยาที่เหมาะสมในผู้ที่เคยแพ้ยา กลุ่มนี้ได้ และอาจเผยแพร่ความรู้ไปยังผู้ที่เคยแพ้ยาแบบไม่รุนแรง หรือประชาชนทั่วไปด้วยเพื่อป้องกันพฤติกรรมการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมหลังเกิดการแพ้ยาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. โยยม วงศ์ภูวรักษ์. ความหมาย ประเภท และกลไกการเกิด ADR. ใน: ธิดา นิงสานนท์ และ จันทิมา โยธาพิทักษ์ (บรรณาธิการ).ตรงประเด็น เรื่อง adverse drug reaction. กรุงเทพมหานคร: ปรมัตถ์การพิมพ์;2551. หน้า 3-5.
2. นวพรรษ บุญชาญ. ตรวจยืนยันความเสี่ยงการแพ้ยา. 2554. [อินเทอร์เน็ต] [สืบค้นเมื่อ 24 มิถุนายน 2559] สืบค้นจาก:<http://www.thaihealth.or.th/healthcontent/article/22128>.
3. ชำนาญ ขอบธรรมสกุล. ผื่นแพ้ยาที่พบบ่อยในผู้ใหญ่. ใน: จันทิมา โยธาพิทักษ์ และ ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ

- (บรรณาธิการ).ตรงประเด็น เรื่อง adverse drug reaction 2 การประเมินผื่นแพ้ยา. กรุงเทพมหานคร: ปรมัตถ์การพิมพ์;2551. หน้า 30-1.
4. ศิริวรรณ วานานุกุล. โรคผิวหนังเด็ก.กรุงเทพมหานคร: โฮลิสติก พับลิชชิง;2547. หน้า 156-60.
5. Office of Inspector General (OIG). Medication regimen: causes of noncompliance. USA:1990.p16.
6. ยงยุทธ โสสุภากาญจน์. การสำรวจประสบการณ์และความรู้เกี่ยวกับการแพ้ยาของประชาชนในอำเภอแม่สอด จังหวัดตาก.2544. [อินเทอร์เน็ต] [สืบค้นเมื่อ 30 มิถุนายน 2559] สืบค้นจาก:http://elib.fda.moph.go.th/multim/html7/12433_1.htm.

7. พงษ์เทพ เล็บนาค, สุกัญญา เตชกิตติรุ่งโรจน์, สุภาวดี สืบศาสนา. การสำรวจความรู้เกี่ยวกับการแพ้ยาและการปฏิบัติตัวเมื่อเกิดอาการแพ้ยาของประชาชนในเขตอำเภอเมืองจังหวัดอุบลราชธานี. การศึกษาค้นคว้าด้วยตนเอง หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร, พิษณุโลก, 2545.
8. นทพร ชัยพิชิต, นฤมล เจริญศิริพรกุล, ผันสุ ชุมวรฐายี. ความรู้ ความเข้าใจต่อการแพ้ยา และพฤติกรรมการพบกัแพทย์ของผู้ป่วยแพ้ยา ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์. 2551. [อินเทอร์เน็ต] [สืบค้นเมื่อ 3 กรกฎาคม 2559] สืบค้นจาก: http://www.smj.ejnal.com/e-journal/showdetail/?show_detail=T&art_id=1544.
9. บุญผา ศิริรัศมี. พฤติกรรมสุขภาพในเรื่องการใช้ยาปฏิชีวนะของประชาชนในจังหวัดนครปฐม. วิทยานิพนธ์หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพมหานคร, 2540.
10. Rosenstock, I.M., Strecher, V.J., Becker, M.H. Social learning theory and the health belief model. Health Education Quarterly; 1988, 15(2): 175-83.
11. Fishbein, M., & Ajzen, I. Belief, Attitude, Intention, and Behavior: An Introduction to Theory and Research. Boston: Addison-Wesley publishing company, 1975.
12. พิณทิรา ตันเถียร. อุปนิสัยการใช้ยาเองในคนไทย. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2552; 19:309-15.
13. สุรัชย์ อัญเชิญ. การใช้ยาอย่างปลอดภัย. โอสภสสาร 2000. จุลสารรวมสาระเรื่องยาเพื่อส่งเสริมบทบาทเภสัชกร. 2543; 1:1-12.
14. Office of Inspector General (OIG). Medication regimen: causes of noncompliance. USA; 1990. p.16.
15. ปันดดา สวัสดิ์มงคล, พฤติกรรมการใช้ยาของผู้ที่เคยแพ้ยาแบบสตีเวนส์จอห์นสันซินโดรม. การศึกษาค้นคว้าอิสระ, หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร, 2554.

Sacubitril/Valsartan (angiotensin receptor neprilysin inhibitor: ARNI) กับการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว

อรพรรณ ณัฐพลวัฒน์, ภ.บ.*; จันทรพร ก้องวัชรพงศ์, ภ.บ. (บริบาลทางเภสัชกรรม), ว.ภ. (เภสัชบำบัด)*

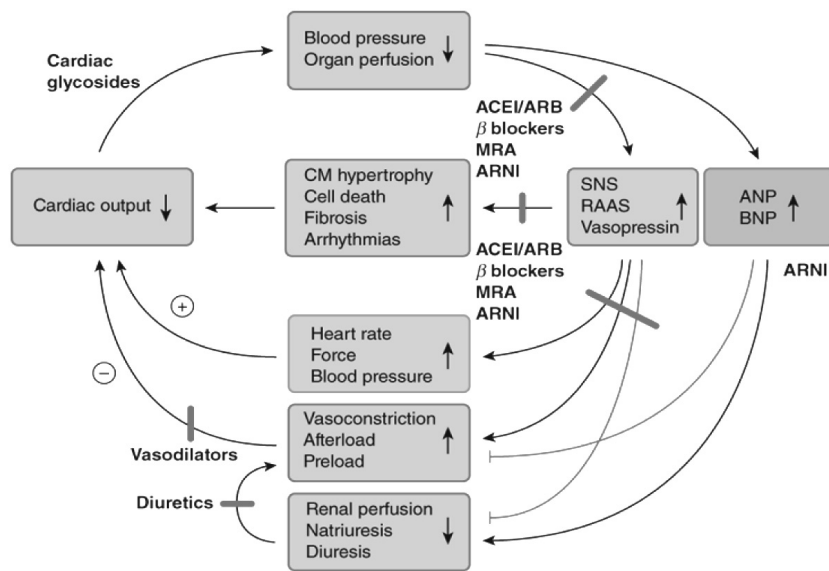
บทนำ¹⁻⁵

ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติในการทำงานของหัวใจ ซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติของโครงสร้างหรือการทำงานของหัวใจ ทำให้หัวใจไม่สามารถสูบฉีดเลือดไปเลี้ยงร่างกายหรือรับเลือดกลับเข้าสู่หัวใจได้ตามปกติ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อย หายใจลำบาก อ่อนเพลียและอาจมีอาการบวมที่เกิดจากการคั่งของน้ำและเกลือ หรือมีน้ำคั่งในปอดและอวัยวะภายใน สำหรับสาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลวอาจเกิดจากความผิดปกติของโรคเยื่อหุ้มหัวใจ กล้ามเนื้อหัวใจ ลิ้นหัวใจ หรือโรคหลอดเลือดหัวใจ สาเหตุสำคัญคือ โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคความดันโลหิตสูง และโรคลิ้นหัวใจรูมาติก (rheumatic valvular disease) การรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวจึงต้องให้การรักษาทันทีและโรคที่เป็นสาเหตุควบคู่กันไป เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายจะมีอาการ อาการแสดง การดำเนินโรค และการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกัน

ในช่วงแรกการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวมุ่งเน้นไปที่การลดปริมาณเลือดที่ไหลกลับเข้าสู่หัวใจ (venous return หรือ preload) ลดแรงต้านการไหลของเลือดขณะหัวใจบีบตัว (vascular resistance หรือ afterload) และเพิ่มความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ (contractility) เนื่องจากเชื่อว่าความผิดปกติ

เกิดจากการทำงานของหัวใจบกพร่อง ทำให้เลือดไปเลี้ยงร่างกายไม่เพียงพอ กระตุ้นให้เกิดการคั่งน้ำและเกลือกลับสู่ร่างกาย เกิดเป็นภาวะคั่งของน้ำและเกลือ (edema model) หรืออาจเป็นผลจากระบบไหลเวียนที่ผิดปกติ เนื่องจากเกิดแรงดันในหัวใจห้องล่างซ้ายมากขึ้น มีเลือดที่ออกจากหัวใจลดลง และมีการหดตัวของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงส่วนต่างๆ ของร่างกาย (hemodynamic concept) แต่ในปัจจุบันจากความก้าวหน้าทางอณูชีววิทยา (molecular biology) ทำให้ทราบว่าภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นพยาธิสภาพที่ไม่หยุดนิ่ง มีการเสื่อมลงของการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular function) เป็นลำดับในภาวะหัวใจทำงานลดลง ร่างกายจะมีกระบวนการที่พยายามรักษาปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงร่างกายเรียกว่า compensatory mechanism (รูปที่ 1) โดยมีการกระตุ้นระบบประสาทและฮอร์โมน (neurohormonal system) ซึ่งเกี่ยวข้องกับระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic system) ระบบ renin-angiotensin-aldosterone และระบบ natriuretic peptides โดยในระยะแรกจะช่วยรักษาระดับปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจจากการเพิ่มปริมาณพลาสมา (plasma volume) เพิ่มการบีบตัวของหัวใจและเพิ่มระดับความดันโลหิตจากการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยไม่มีอาการหัวใจล้มเหลว แต่ใน

* ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช



รูปที่ 1 กระบวนการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว⁶

(ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitors, ANP = A-type natriuretic peptides, ARB = angiotensin II receptor blockers, ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor, BNP = B-type natriuretic peptides, CM = cardiomyocyte hypertrophy, MRA = mineralocorticoid receptor antagonist, RAAS = renin angiotensin aldosterone system, SNS= sympathetic nervous system)

ระยะยาวจะส่งผลร้ายต่อหัวใจ เกิด left ventricular remodeling ทำให้ผนังหัวใจบางลง ขนาดของหัวใจโตขึ้นและประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจเสื่อมลงเรื่อยๆ ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังในปัจจุบันมีเป้าหมายไม่เพียงแต่ช่วยให้อาการผู้ป่วยดีขึ้นเท่านั้น แต่มุ่งเน้นเพื่อชะลอความเสื่อมของพยาธิสภาพและยืดชีวิตผู้ป่วยอย่างมีคุณภาพซึ่งจากการศึกษาในช่วง 20 ปีที่ผ่านมาในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงได้แสดงให้เห็นว่าการลดการกระตุ้น neurohormonal system ทำให้การดำเนินโรคและอาการของภาวะหัวใจล้มเหลวดีขึ้น ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin II receptor blockers (ARBs), beta-blockers (BBs) และ mineralocorticoid receptor antagonist (MRAs) สามารถลดอัตราการ

เสียชีวิตของผู้ป่วยลงร้อยละ 16, 10, 34 และ 26 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก หรือเมื่อให้ร่วมกับยามาตรฐานของการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มนี้แม้ได้รับยาต่างๆ อย่างครบถ้วนแล้ว อัตราการเสียชีวิตยังคงอยู่ในระดับสูง จึงมีความพยายามศึกษาหายากลุ่มใหม่ที่มีช่วยลดอัตราการตายได้เพิ่มขึ้นต่อมาจึงได้มีการพัฒนายาที่เกี่ยวข้องกับ natriuretic peptide system (NPS) ซึ่งเป็นระบบที่ทำหน้าที่รักษาสมดุลความดันโลหิตและสมดุลสารน้ำในร่างกายโดยเมื่อภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติจะมีการหลั่ง natriuretic peptides ออกมาในกระแสเลือด ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilation) ลดแรงต้านทานที่หลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular resistance) ยับยั้งการทำงานของระบบซิมพาเทติก และการขับน้ำ และเกลือออกจากร่างกายโดยลดการดูดกลับที่ไต ซึ่ง

เป็นกลไกการชดเชย (compensatory mechanism) อย่างหนึ่ง โดย natriuretic peptides ที่สำคัญคือ A-type natriuretic peptides (ANP) และ B-type natriuretic peptides (BNP) ซึ่งสามารถถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์ neprilysin (neutral endopeptidase; NEP) นอกจากนี้เอนไซม์ดังกล่าวยังทำหน้าที่ย่อยสลาย endogenous peptides อื่น เช่น bradykinin, adrenomedullin, substance P, endothelin-1, และ angiotensin II ซึ่งการยับยั้งเอนไซม์ neprilysin ทำให้ natriuretic peptides (ANP และ BNP), bradykinin และ adrenomedullin คงอยู่มากขึ้นส่งผลให้เพิ่มการขับน้ำและโซเดียมออกทางปัสสาวะ หลอดเลือดขยาย และต้านการเจริญของเซลล์ (anti-proliferative effect) ซึ่งให้ผลดีต่อการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว อย่างไรก็ตามการยับยั้งเอนไซม์ neprilysin ยังส่งผลทำให้ angiotensin II และ endothelin-1 คงอยู่มากขึ้นเช่นเดียวกัน ส่งผลให้เพิ่มการหดตัวของหลอดเลือด ซึ่งเป็นผลตรงกันข้ามกับผลของ natriuretic peptides ซึ่งจะเห็นได้จากยาตัวแรกในกลุ่ม neprilysin inhibitors คือ candoxatril ที่แม้พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ natriuretic peptides สามารถเพิ่มการขับน้ำและโซเดียมออกทางปัสสาวะ แต่พบว่าค่าแรงต้านทานของหลอดเลือดแดงทั่วร่างกาย (systemic vascular resistance; SVR) ไม่ลดลงหรืออาจเพิ่มขึ้นและค่าปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจในแต่ละนาที (cardiac output) ลดลงด้วย ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการใช้ยากลุ่ม neprilysin inhibitors ร่วมกับยากลุ่ม ACE inhibitors หรือ ARBs เพื่อลดผลไม่พึงประสงค์ดังกล่าวแต่จากการศึกษาการใช้ยากลุ่ม neprilysin inhibitors ร่วมกับยากลุ่ม ACE inhibitors คือ ยา omapatrilat การศึกษาชื่อว่า OCTAVE (Omapatrilat Cardiovascular Treatment Assessment Versus Enala-

pril) ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง พบว่ายา omapatrilat เกิดภาวะ angioedema มากกว่า enalapril ถึง 3 เท่า เนื่องจากทั้งยา กลุ่ม ACE inhibitors และยากลุ่ม neprilysin inhibitors ทำให้มีปริมาณ bradykinin เพิ่มขึ้น จนทำให้เกิดภาวะ angioedema ได้ ต่อมาจึงมีการศึกษาการใช้ยา neprilysin inhibitors ร่วมกับยากลุ่ม ARBs แทน จึงเป็นที่มาของยากลุ่ม angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) ซึ่งได้แก่ ยา sacubitril/valsartan

ข้อมูลทั่วไปของยา Sacubitril/Valsartan^{7,8}

ชื่อการค้า: Entresto®

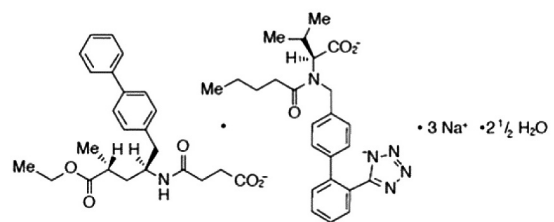
ผู้ผลิต: Novartis Co.,Ltd.

ผู้แทนจำหน่าย: DKSH Co.,Ltd.

ชื่อทางเคมี: Octadecasodiumhexakis (4-[[[(1S,3R)-1-([1,1'-biphenyl]-4-ylmethyl)-4-ethoxy-3-methyl-4-oxobutyl]amino]-4-oxobutanoate)hexakis-(N-pentanoyl-N-[[2'-(1H-tetrazol-1-yl)-5-yl][1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl)-L-valinate)pentadecahydrate

สูตรโมเลกุล: $C_{48}H_{55}N_6O_8Na_3 \cdot 2.5H_2O$ เป็นสารประกอบเกลือในรูปประจุลบของ sacubitril และ valsartan, โซเดียมในรูปประจุบวก และโมเลกุลน้ำ ในอัตราส่วนเป็นโมลาร์เท่ากับ 1:1:3:2.5 (รูปที่ 2)

มวลโมเลกุล: 957.99



รูปที่ 2 โครงสร้างของยา sacubitril/valsartan⁸

รูปแบบยา: Entresto® เป็นเม็ดเคลือบฟิล์ม มี 3 ขนาด⁷

ขนาด 50 มิลลิกรัม (ยา Sacubitril/Valsartan: 24/26 มิลลิกรัม): สีขาวออกม่วง รูปรี หนึ่งด้าน ขอบตัด ไม่มีขีดแบ่งครึ่ง ด้านหนึ่งมีอักษร “NVR” อีกด้านหนึ่งมีอักษร “LZ”

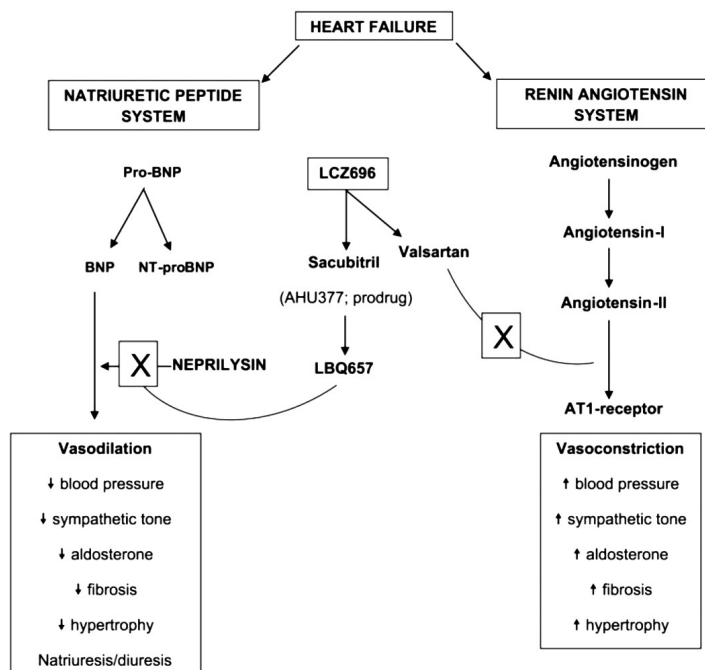
ขนาด 100 มิลลิกรัม (ยา Sacubitril/Valsartan: 49/51 มิลลิกรัม): สีเหลืองอ่อน รูปรี หนึ่งด้าน ขอบตัด ไม่มีขีดแบ่งครึ่ง ด้านหนึ่งมีอักษร “NVR” อีกด้านหนึ่งมีอักษร “L1”

ขนาด 200 มิลลิกรัม (ยา Sacubitril/Valsartan: 97/103 มิลลิกรัม): สีชมพูอ่อน รูปรี หนึ่งด้าน ขอบตัด ไม่มีขีดแบ่งครึ่ง ด้านหนึ่งมีอักษร “NVR” อีกด้านหนึ่งมีอักษร “L11”

กลไกการออกฤทธิ์ของยา Sacubitril/Valsartan^{7,9,13-16}

ยา sacubitril/valsartan (LCZ696) เป็น

ยากลุ่ม angiotensin receptor neprilysin inhibitor จัดเป็นยากลุ่มใหม่สำหรับการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว ประกอบด้วยตัวยา sacubitril (neprilysin inhibitors) และ valsartan (angiotensin II receptor blockers) รูปที่ 3 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ ยา sacubitril/valsartan ทั้งนี้ยา sacubitril เป็น prodrug เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูปสารออกฤทธิ์ (active metabolite) คือ LBQ657 ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ neprilysin ทำให้มีระดับ natriuretic peptides คงอยู่มากขึ้นแล้วเกิดการกระตุ้น guanylyl cyclase-coupled receptors ที่อยู่บนผนังของเซลล์ ทำให้เพิ่มปริมาณของโมเลกุลที่ส่งสัญญาณภายในเซลล์ชนิด cyclic guanosine monophosphate (cGMP) เพิ่มฤทธิ์การขยายหลอดเลือด ช่วยขับน้ำและโซเดียมออกทางปัสสาวะ เพิ่มอัตราการกรองของไตและเพิ่มปริมาณเลือดที่เข้าสู่ไต ยับยั้งการหลั่งสาร renin และ aldosterone ลดการทำงานของระบบประสาทส่วนซิมพาเทติก และฤทธิ์ anti-hypertrophic



รูปที่ 3 กลไกการทำงานของยา sacubitril/valsartan¹⁶

และ anti-fibrotic จากการกระตุ้นอย่างต่อเนื่องของระบบ renin-angiotensin-aldosterone แต่จากฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์ neprilysin ทำให้ angiotensin II คงอยู่มากขึ้น ส่งผลให้เพิ่มฤทธิ์การหดตัวของหลอดเลือด จึงเป็นที่มาของการให้ร่วมกับยา valsartan ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์ต้าน angiotensin II โดยเลือกยับยั้งที่ AT1 receptor และส่งผลให้เกิดการยับยั้งการหลั่งอัลโดสเตอโรน (angiotensin II-dependent aldosterone release) ส่งผลดีต่อการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง นอกจากนี้ยังพบภาวะ angioedema ก่อนข้างน้อย

เภสัชพลศาสตร์ของยา Sacubitril/Valsartan^{7,8,10,13,16}

การศึกษาผลการบริหารยา sacubitril/valsartan พบว่าให้ผลที่สอดคล้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของยาในการยับยั้งเอนไซม์ neprilysin และปิดกั้นการทำงานของระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) คือ ผลในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอัตราการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงที่ได้รับยา sacubitril/valsartan พบว่าผู้ป่วยมีระดับ BNP และ cGMP เพิ่มในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ และมีระดับ N-terminalpro-B-type natriuretic peptides (NT-proBNP), aldosterone และ endothelin-1 ในพลาสมาลดลง ซึ่งในภาวะคนปกติแล้วระดับ NT-proBNP และ BNP ในพลาสมาจะมีปริมาณใกล้เคียงกัน แต่ในภาวะหัวใจล้มเหลวระดับ NT-proBNP จะสูงกว่า BNP ประมาณ 4 เท่า ดังนั้นจึงมีคำแนะนำในการใช้ NT-proBNP เป็น biomarker ที่เหมาะสมในการใช้เฝ้าระวังผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่รักษาด้วยยา sacubitril/valsartan นอกจากนี้ยา sacubitril/valsartan ยังออกฤทธิ์ยับยั้ง AT1 receptor ซึ่งสามารถสังเกตได้จากการที่มีระดับ plasma renin activity และระดับ

plasma renin concentration สูงขึ้น

เภสัชจลนศาสตร์ของยา Sacubitril/Valsartan^{7,8,10,13}

การดูดซึมยา: เมื่อรับประทานยา sacubitril/valsartan เข้าไป ยา sacubitril จะถูกเปลี่ยนสภาพให้อยู่ในรูปสารออกฤทธิ์ คือ LBQ657 โดยยา sacubitril, LBQ657 และ valsartan จะเข้าสู่ระดับความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาภายใน 0.5 ชั่วโมง 2 ชั่วโมง และ 1.5 ชั่วโมงตามลำดับ และระดับยาทั้งสามรูปแบบจะเข้าสู่ภาวะคงที่ (steady state) ภายในระยะเวลา 3 วันหลังจากให้ยา sacubitril/valsartan ค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของ sacubitril และ valsartan ประมาณร้อยละ 60 และ 23 ตามลำดับ เมื่อให้ยาพร้อมอาหารพบว่าอาหารไม่มีผลกระทบที่มีนัยสำคัญทางคลินิกต่อระดับยา sacubitril, LBQ657 และ valsartan ในกระแสเลือดถึงแม้ว่าจะทำให้ระดับยา valsartan ในกระแสเลือดลดลงได้ แต่ไม่ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ดังนั้นยา sacubitril/valsartan จึงสามารถให้พร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้

การกระจายยา: ยาสามารถจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ร้อยละ 94 - 97 ส่วนมากจับกับ albumin จึงไม่สามารถนำยาออกจากพลาสมาด้วยวิธีการฟอกเลือด ยาสามารถผ่าน blood brain barrier ได้ร้อยละ 0.28 และมีปริมาตรการกระจายยา sacubitril/valsartan (volume of distribution; Vd) ประมาณ 75 -103 ลิตรในผู้ใหญ่ (ประมาณ 1.5 ลิตร/กิโลกรัม) แสดงให้เห็นว่าในภาวะสมดุลยาสามารถกระจายตัวในเลือดได้ดี

การเปลี่ยนแปลงยาและเมแทบอลิซึม: ยา sacubitril ถูกเปลี่ยนสภาพด้วยเอนไซม์ esterase ที่ตับได้เป็นสารออกฤทธิ์ คือ LBQ657 ส่วนยา val-

sartan ถูกเปลี่ยนสภาพเพียงร้อยละ 20 นอกจากนี้ยาทั้งสองมีการเปลี่ยนสภาพผ่านเอนไซม์ CYP450 น้อย จึงคาดว่า การให้ยา sacubitril/valsartan ร่วมกับยาที่มีผลต่อเอนไซม์ CYP450 จะไม่มีผลกระทบต่อระดับยา sacubitril/valsartan ในกระแสเลือด

การขจัดยา: ยา sacubitril, LBQ657 และ valsartan มีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย ($T_{1/2}$) ที่ประมาณ 1.43 , 11.48 และ 9.90 ชั่วโมง ตามลำดับ sacubitril จะถูกขจัดออกในรูปแบบ LBQ657 เป็นหลักผ่านทางปัสสาวะ ประมาณร้อยละ 52-68 ส่วน valsartan และเมแทบอลิต์จะถูกขจัดยาผ่านทางอุจจาระเป็นหลักประมาณร้อยละ 86

ปฏิกิริยาระหว่างยาของยา Sacubitril/Valsartan^{1,4,11}

ยา กลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors): ห้ามใช้ยา sacubitril/valsartan ร่วมกับกลุ่มยา ACE inhibitors เนื่องจากจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด angioedema กรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา กลุ่ม ACE inhibitors มาก่อน หากต้องการเปลี่ยนการรักษาเป็นยา sacubitril/valsartan ควรหยุดยา กลุ่ม ACE inhibitors อย่างน้อย 36 ชั่วโมงนับจากยามื้อสุดท้าย ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา sacubitril/valsartan ในทำนองเดียวกัน หากต้องการเปลี่ยนการรักษาจากยา sacubitril/valsartan เป็นยา กลุ่ม ACE inhibitors ควรหยุดยา sacubitril/valsartan อย่างน้อย 36 ชั่วโมงนับจากยามื้อสุดท้าย ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา กลุ่ม ACE inhibitors

ยา aliskiren: ห้ามใช้ยา sacubitril/valsartan ร่วมกับยา aliskiren ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง ($eGFR < 60 \text{ mL/}$

min/1.73m^2) เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและภาวะไตทำงานบกพร่อง

ยา กลุ่ม angiotensin II receptor blockers (ARBs): ไม่ควรใช้ยา sacubitril/valsartan ร่วมกับยา กลุ่ม ARBs เนื่องจากยา sacubitril/valsartan มีฤทธิ์ยับยั้ง angiotensin II receptor เช่นเดียวกับยา กลุ่ม ARBs

ยา กลุ่ม statins: ข้อมูลจากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายา sacubitril มีฤทธิ์ยับยั้งตัวขนส่ง organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) และ organic anion transporting polypeptide 1B3 (OATP1B3) ดังนั้นยา จึงอาจเพิ่มปริมาณสารเริ่มต้นในปฏิกิริยา (substrate) ของ OATP1B1 และ OATP1B3 ในกระแสเลือดได้ เช่น การใช้ยา sacubitril/valsartan ร่วมกับยา atorvastatin พบว่าระดับความเข้มข้นสูงสุดของยา atorvastatin ในเลือด และเมแทบอลิต์เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่า และค่าชีวประสิทธิผลเพิ่มขึ้นมากกว่า 1.3 เท่า ดังนั้นจึงควรใช้ยา sacubitril/valsartan ร่วมกับยา กลุ่ม statins ด้วยความระมัดระวัง

ยา sildenafil: การให้ยา sacubitril/valsartan ร่วมกับ sildenafil ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง พบว่าระดับความดันโลหิตลดลงมากกว่าการใช้ยา sacubitril/valsartan ชนิดเดียว ดังนั้นจึงควรระวังในช่วงแรกของการเริ่มใช้ยา sildenafil หรือยาที่ยับยั้ง phosphodiesterase type 5 (PDE-5) อื่นๆ ร่วมกับยา sacubitril/valsartan

โพแทสเซียม: ยาขับปัสสาวะชนิดเก็บโพแทสเซียม (เช่น triamterene, amiloride) ยาต้านฮอร์โมน mineralocorticoid (เช่น spironolactone, eplerenone) ผลิตภัณฑ์เสริมโพแทสเซียม หรือสารทดแทนเกลือที่มีโพแทสเซียมเป็นส่วนประกอบ

หากจำเป็นต้องใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับยา sacubitril/valsartan อาจทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น และแนะนำให้ตรวจติดตามระดับโพแทสเซียมเป็นระยะ

ยากลุ่ม Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents (NSAIDs): ในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีปริมาตรเลือดน้อย รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะ หรือมีภาวะไตทำงานผิดปกติ การให้ยากลุ่ม NSAIDs ร่วมกับยา sacubitril/valsartan เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะไตทำงานผิดปกติมากขึ้น ดังนั้นเมื่อเริ่มต้นหรือมีการปรับเปลี่ยนการรักษาในผู้ป่วยที่ใช้ยา sacubitril/valsartan ร่วมกับ NSAIDs แนะนำให้ติดตามการทำงานของไต

ลิเทียม (Lithium): ยังไม่มีการศึกษาผลของปฏิกริยาระหว่างยา sacubitril/valsartan กับยาลิเทียม แต่การใช้ยาลิเทียมร่วมกับยาออกฤทธิ์ยับยั้ง ACE หรือยาออกฤทธิ์ต้าน angiotensin II มีรายงานระดับยาลิเทียมในเลือดเพิ่มขึ้นจนทำให้เกิดความเป็นพิษ ดังนั้นเมื่อจำเป็นต้องใช้ยาลิเทียมร่วมกับยา sacubitril/valsartan จึงแนะนำให้ตรวจติดตามระดับยาลิเทียมอย่างใกล้ชิด นอกจากนี้หากมีการใช้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วย ความเสี่ยงของความเป็นพิษจากยาลิเทียมอาจเพิ่มมากขึ้น

ยาที่มีผลต่อตัวขนส่งยาบางชนิด: การใช้ยา sacubitril/valsartan ร่วมกับยาที่ยับยั้งตัวขนส่ง OATP1B1, OATP1B3 และ organic anion transporters 3 (OAT3) (เช่น rifampin, cyclosporine) หรือยาที่ยับยั้ง multidrug resistance-associated protein2 (MRP2) (เช่น ritonavir) จะส่งผลให้ระดับ LBQ657 และ valsartan ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น เนื่องจากสารออกฤทธิ์ LBQ657 และ valsartan เป็นสารเริ่มต้นในปฏิกิริยา(substrate) ของตัวขนส่ง OATP1B1, OATP1B3 และ OAT3 และยา valsartan ก็เป็นสารเริ่มต้นในปฏิกิริยาของ

MRP2 ด้วย ดังนั้นควรมีการติดตามผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ของยาอย่างใกล้ชิดเมื่อใช้ยาดังกล่าวร่วมกัน

การศึกษาทางคลินิก Sacubitril/Valsartan^{9,13-16}

การศึกษาประสิทธิภาพของยา sacubitril/valsartan ทางคลินิก ชื่อ PARADIGM-HF เป็นการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา sacubitril/valsartan กับยา enalapril โดยประเมินจากอัตราการเสียชีวิตจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดและการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่มีสาเหตุจากภาวะหัวใจล้มเหลวกำเริบ ลักษณะการศึกษาเป็นแบบ multinational, randomized, double-blind trial ทำในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลวระดับ NYHA Class II-IV และมีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายน้อยกว่าร้อยละ 40 จำนวน 8,442 คน ระยะเวลาติดตามผลการรักษาเฉลี่ยประมาณ 27 เดือน และผู้ป่วยได้รับการรักษาเป็นเวลาสูงสุดนานถึง 4.3 ปี ก่อนเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยได้รับยามาตรฐานในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวโดยมีการใช้กลุ่มยา ACE inhibitors/ARBs (มากกว่าร้อยละ 99), ยา beta-blockers (ร้อยละ 94) ยาต้านฮอร์โมน mineralocorticoid (ร้อยละ 58) และยาขับปัสสาวะ (ร้อยละ 83) โดยผู้ป่วยจะต้องหยุดใช้ยากลุ่ม ACE inhibitors หรือยากลุ่ม ARBs แล้วเปลี่ยนมาเป็นยา enalapril ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เวลาประมาณ 2 สัปดาห์ จากนั้นเปลี่ยนเป็นยา sacubitril/valsartan ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และเพิ่มเป็นขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง อีก 4-6 สัปดาห์ หลังจากนั้นผู้ป่วยจะถูกสุ่มเข้าช่วงการศึกษาแบบปิด 2 ด้าน เพื่อรับยา sacubitril/valsartan ขนาด 200

มิลลิกรัม หรือยา enalapril ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง โดยกลุ่มที่ได้รับยา sacubitril/valsartan มีจำนวน 4,209 คน และยา enalapril จำนวน 4,233 คน ผลการศึกษาพบว่ายา sacubitril/valsartan ลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด และการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่มีสาเหตุจากภาวะหัวใจล้มเหลวกำเริบได้ร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับยา enalapril อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio (HR) : 0.80, 95% CI [0.73, 0.87] 1-sided p=0.0000002; NNT 21) โดยผลการศึกษาในแต่ละภาวะของตัวชี้วัดให้ผลเป็นไปในทิศทางเดียวกันคือสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดและการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่มีสาเหตุจากภาวะหัวใจล้มเหลวกำเริบได้ร้อยละ 20 (hazard ratio (HR) : 0.80, 95% CI [0.71, 0.89] 1-sided p=0.00004; NNT 31) และร้อยละ 21 (hazard ratio (HR) : 0.79, 95% CI [0.71, 0.89] 1-sided p=0.00004; NNT 36) ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญ และผลของการลดอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุลดลงร้อยละ 16 เมื่อเทียบกับยา enalapril (HR 0.84, 95% CI [0.76, 0.93], 1-sided p=0.0005)

คำแนะนำการใช้ยา Sacubitril/Valsartan ตามแนวทางการรักษา^{10-12,16}

ยา sacubitril/valsartan ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) เมื่อปี ค.ศ. 2015 ในการใช้ลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และลดการเกิดความผิดปกติที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีอัตราการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงระดับ NYHA Class II-IV ต่อมาจึงมีประกาศ

แนวทางการรักษาใหม่ใน ACC/AHA guidelines update 2016 แนะนำให้ใช้ยา sacubitril/valsartan ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายน้อยกว่าร้อยละ 40 และมีความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลวอยู่ในระดับ NYHA class II-III ที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยา ACE inhibitors หรือ ARB เพื่อลดอัตราการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่มีสาเหตุจากภาวะหัวใจล้มเหลวกำเริบและอัตราการเสียชีวิต (ระดับคำแนะนำเป็น class I-B) และ ESC guidelines 2016 ประกาศแนะนำให้ใช้ยา sacubitril/valsartan ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอัตราการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงและไม่สามารถคุมอาการได้จากยา ACE inhibitors หรือ ARB ร่วมกับยา beta-blocker และ mineralocorticoid receptor antagonist เช่น spironolactone (ระดับคำแนะนำเป็น class I-B)

อาการไม่พึงประสงค์จากยา Sacubitril/Valsartan^{7-10,14-16}

จากข้อมูลความปลอดภัยของยา sacubitril/valsartan ในการศึกษา PARADIGM-HF พบว่าอุบัติการณ์โดยรวมด้านอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา sacubitril/valsartan ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวโดยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้นสัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา และสภาวะเดิมของผู้ป่วยที่เป็นอยู่ อุบัติการณ์โดยรวมของอาการไม่พึงประสงค์ไม่มีความสัมพันธ์กับเพศอายุ หรือ เชื้อชาติ จากการศึกษา PARADIGM-HF พบผู้ป่วยที่ต้องหยุดการรักษาจากยา sacubitril/valsartan ร้อยละ 10.71 และในผู้ป่วยได้รับยา enalapril ร้อยละ 12.20 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยซึ่งสัมพันธ์กับการปรับขนาดยา หรือการหยุดการรักษา คือ ความดันโลหิตต่ำ ภาวะโพแทสเซียม

ในเลือดสูง และภาวะไตทำงานบกพร่อง รวมทั้งภาวะ angioedema แม้พบได้น้อย แต่มีระดับความรุนแรงสูง อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา sacubitril/valsartan ในผู้ป่วยที่มีประวัติ angioedema มาก่อน ดังนั้นจึงห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะ angioedema ที่เกี่ยวข้องจากการใช้ยาในกลุ่ม ACE inhibitors หรือยาในกลุ่ม ARBs นอกจากนี้ยังมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่อาจพบได้ดังนี้

ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมและโภชนาการ ได้แก่ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง พบร้อยละ 11.61 ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ พบร้อยละ 3.31

ความผิดปกติทางระบบประสาท ได้แก่ เวียนศีรษะ พบร้อยละ 6.33 เวียนศีรษะจากการเปลี่ยนท่า พบร้อยละ 0.57 ปวดศีรษะ พบร้อยละ 2.45

ความผิดปกติของหูและ labyrinth ได้แก่ เวียนศีรษะ บ้านหมุน พบร้อยละ 1.45

ความผิดปกติของหลอดเลือด ได้แก่ ความดันเลือดต่ำ พบร้อยละ 17.61 เป็นลม พบร้อยละ 2.24 ความดันเลือดตกเมื่อยืนขึ้น พบร้อยละ 1.52

ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และ mediastinum ได้แก่ ไอ พบร้อยละ 8.78

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องร่วง พบร้อยละ 4.62 คลื่นไส้ พบร้อยละ 2.09

ความผิดปกติทางผิวหนัง เนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง ได้แก่ angioedema พบร้อยละ 0.45

ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ ได้แก่ ภาวะไตทำงานบกพร่อง พบร้อยละ 10.14 ภาวะไตวาย (ไตวายและไตวายเฉียบพลัน) พบร้อยละ 4.76

ความผิดปกติทั่วไป ได้แก่ อ่อนเพลีย พบร้อยละ 2.97 อาการหมดแรง พบร้อยละ 2.09

พิษวิทยาของยา Sacubitril/Valsartan^{7,8,10}

ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการรับประทานยา sacubitril/valsartan เกินขนาดยังมีข้อมูลค่อนข้างน้อย การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา sacubitril/valsartan ขนาด 1,200 มิลลิกรัม ครั้งเดียว และขนาด 900 มิลลิกรัม หลายครั้ง ภายในระยะเวลา 14 วัน พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้

ภาวะความดันโลหิตต่ำเป็นอาการที่น่าจะพบได้บ่อย เมื่อมีการรับประทานยาเกินขนาด เนื่องจากฤทธิ์ลดความดันโลหิตของยา sacubitril/valsartan หากเกิดอาการดังกล่าวให้ทำการรักษาตามอาการ

เนื่องจากยา sacubitril/valsartan สามารถจับกับโปรตีนได้ดี ยาจึงไม่ถูกขับออกจากร่างกายด้วยการฟอกเลือด

ข้อบ่งใช้ ขนาดและการบริหารยา Sacubitril/Valsartan^{7,10-12}

ข้อบ่งใช้ ยา sacubitril/valsartan มีข้อบ่งใช้ในการลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และลดการเกิดความผิดปกติที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีอัตราการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (systolic heart failure: NYHA class II-IV, LVEF≤40)

ยา sacubitril/valsartan ใช้ร่วมกับการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวอื่นๆ เช่น (ยาในกลุ่ม beta blocker, ยาขับปัสสาวะ และยาในกลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonist) ตามความเหมาะสม เพื่อแทนกลุ่ม ACE inhibitors หรือ ARBs อื่น

ขนาดและการบริหารยา

ขนาดยาที่แนะนำของยา sacubitril/valsartan คือ ครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

ขนาดยาที่แนะนำเมื่อเริ่มต้นใช้ยา sacubitril/valsartan คือ ครั้งละ 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากลุ่ม ACE inhibitors หรือ ARBs หรือผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACE inhibitors หรือ ARBs ในปริมาณต่ำ แนะนำให้เริ่มจากขนาดยาครั้งละ 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และควรปรับขนาดยาเพิ่มเป็น 2 เท่าทุกๆ 2-4 สัปดาห์จนกว่าจะถึงขนาดยาที่แนะนำคือ ครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หากผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้

กรณีผู้ป่วยเริ่มทนต่อยาไม่ได้ อาจมีอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ความดันโลหิตต่ำลงที่แสดงอาการภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ไตทำงานผิดปกติ ควรพิจารณาปรับขนาดยาที่ใช้ร่วมกัน หรือปรับลดขนาดของยา sacubitril/valsartan ลง

ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องระดับน้อยถึงปานกลาง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรง (eGFR < 30 mL/min/1.73m²) ให้ใช้ขนาดยาเริ่มต้น 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และควรระมัดระวังในการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากข้อมูลยังมีจำกัด

ไม่แนะนำในผู้ป่วยที่ทำการล้างไต เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง

ผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องระดับ mild (Child-Pugh กลุ่ม A) ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

ผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องระดับ moderate (Child-Pugh กลุ่ม B) ให้ปรับขนาดยาเริ่มต้นที่ 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องระดับ severe (Child-Pugh กลุ่ม C) จึง

ไม่แนะนำให้ใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ผู้ป่วยกลุ่มเด็กและวัยรุ่น

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัย และประสิทธิผลของยา sacubitril/valsartan ในผู้ป่วยเด็ก และวัยรุ่นที่อายุต่ำกว่า 18 ปี

ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่า 65 ปี)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี

สตรีวัยเจริญพันธุ์

สตรีวัยเจริญพันธุ์ควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับผลของการใช้ยา sacubitril/valsartan ระหว่างตั้งครรภ์ และการคุมกำเนิดระหว่างการใช้ยา sacubitril/valsartan และคุมกำเนิดต่อไปอีกเป็นเวลา 1 สัปดาห์หลังจากได้รับยามื้อสุดท้าย

หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์เช่นเดียวกับยาอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อระบบ RAAS เนื่องจากยาออกฤทธิ์ต้าน angiotensin II จึงมีความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์ มีรายงานอันตรายที่เกิดขึ้นกับทารกในสตรีตั้งครรภ์ที่ได้รับยา valsartan (เช่น การแท้งเอง (spontaneous abortion) ภาวะน้ำคร่ำน้อย และภาวะไตทำงานผิดปกติในทารกแรกเกิด) ผู้ป่วยควรหยุดยา sacubitril/valsartan ทันทีที่ทราบว่าจะตั้งครรภ์และแจ้งให้แพทย์ผู้ทำการรักษาทราบ

ไม่แนะนำให้ใช้ยาในหญิงที่ให้นมบุตร เนื่องจากมีรายงานว่ายา sacubitril และ valsartan ถูกขับออกทางน้ำนมในสัตว์ทดลอง

ข้อห้ามใช้ของยา Sacubitril/Valsartan^{7,10}

- ห้ามใช้กับผู้ป่วยที่มีภูมิไวเกินต่อตัวยาสำคัญ sacubitril/valsartan หรือส่วนประกอบอื่นๆ ในสูตรตำรับ
- ห้ามใช้ร่วมกับยากลุ่ม ACE inhibitors

และหากต้องการเริ่มการรักษาด้วยยา sacubitril/valsartan ต้องหยุดยาในกลุ่ม ACE inhibitors อย่างน้อย 36 ชั่วโมง นับจากยามื้อสุดท้ายก่อน

- ห้ามใช้กับผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะ angioedema ที่เกี่ยวเนื่องจากการใช้ยาในกลุ่ม ACE inhibitors หรือยาในกลุ่ม ARBs

- ห้ามใช้ร่วมกับ aliskiren ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 และควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง ($eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$)

- ห้ามใช้กับหญิงตั้งครรภ์

ข้อควรระวังของยา Sacubitril/Valsartan^{7,10}

- ถ้าหากมีอาการซึมลง หรือคลื่นไส้ อาเจียน ให้ปรึกษาแพทย์

- หากใช้ยา sacubitril/valsartan แล้วเกิดอาการบวมของใบหน้า ลิ้น กล้องเสียงหรือหายใจลำบาก ให้หยุดยาและรีบปรึกษาแพทย์ทันที

- ยา sacubitril/valsartan อาจทำให้เกิดภาวะไตวายได้ ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง

- ยา sacubitril/valsartan อาจทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับโพแทสเซียมหรือยาขับปัสสาวะชนิดเก็บโพแทสเซียม (potassium sparing diuretics)

การเก็บรักษายา Sacubitril/Valsartan^{7,8}

ต้องเก็บในบรรจุภัณฑ์ที่ป้องกันความชื้น และ

ห้ามเก็บที่อุณหภูมิเกินกว่า 30 องศาเซลเซียส

บทสรุป

ยา sacubitril/valsartan เป็นยาในกลุ่มใหม่ (angiotensin receptor neprilysin inhibitor: ARNI) ซึ่งมีประสิทธิภาพดีกว่ายามาตรฐาน (ACE inhibitors หรือ ARBs) ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีอัตราการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง ในแง่ลดอัตราการเสียชีวิตเนื่องจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดและการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลที่มีสาเหตุจากภาวะหัวใจล้มเหลวก่อนตาย อย่างไรก็ตามควรพิจารณาใช้ยาดังกล่าวด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (>ร้อยละ 10) ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตต่ำ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง และภาวะการทำงานของไตผิดปกติ ดังนั้นผู้ป่วยจึงต้องได้รับการตรวจวัดความดันโลหิต ระดับโพแทสเซียมในเลือด และค่าการทำงานของไตอย่างใกล้ชิดในขณะเริ่มยาหรือช่วงที่มีการปรับขนาดยา นอกจากนี้ยังมีอาการไม่พึงประสงค์ที่แม้จะพบได้น้อย แต่มีความรุนแรงได้แก่ ภาวะ angioedema ซึ่งมักเกิดขึ้นเมื่อมีการใช้ยา sacubitril/valsartan ร่วมกับยาในกลุ่ม ACE Inhibitors ดังนั้นกรณีนี้ที่ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม ACE inhibitors มาก่อน หากต้องการเปลี่ยนการรักษาเป็นยา sacubitril/valsartan ควรหยุดยาในกลุ่ม ACE inhibitors ก่อนอย่างน้อย 36 ชั่วโมงนับจากยามื้อสุดท้าย ก่อนจะเริ่มการรักษาด้วยยา sacubitril/valsartan

เอกสารอ้างอิง

1. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111:2837-49.
2. The Heart Association of Thailand under the Royal Patronage of H.M. the King. Thai HF guideline

2014[internet]:2014 Dec[cited 2018 Feb18]. Available from: <http://www.thaiheart.org>.

3. McDowell G, Nicholls DP. The therapeutic potential of candoxatril, a neutral endopeptidase inhibitor, in humans. *Cardiovasc Drug Rev*. 2000;18:259-70.

4. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the omapatrilat cardiovascular treatment vs. enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens.* 2004;17:103-11.
5. Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1029-41.
6. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. United States of America: McGraw Hill; 2018.
7. Entresto®[package insert]. Switzerland: Novartis Pharma Stein AG; 2017.
8. Melchiorri D. Entresto, INN-Sacubitril/Valsartan. European medicine agency[internet].2015 Sep [cited 2018 Feb18]. Available from: <http://www.ema.europa.eu>.
9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.
10. Micromedex® [database on the internet]. Colorado.Thomson Reuter (Healthcare); c2018. DRUGDEX® System,Sacubitril/valsartan. [cited 2018 Feb]. Available from: <http://micromedex solutions.com>.
11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1476-88.
12. Ponikowski P, Voors A, Anker D, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200.
13. Bavishi C, Messerli FH, Kadosh B, Ruilope LM, Kario K. Role of neprilysin inhibitor combinations in hypertension: insights from hypertension and heart failure trials. *Eur Heart J.* 2015;36:1967-73.
14. Lillyblad MP. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition in chronic systolic heart failure: understanding the new paradigm. *Ann Pharmacother.* 2015;49:1237-51.
15. Jhund PS, McMurray JJ. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart.* 2016;102:1342-7.
16. Kaplinsky E. Sacubitril/valsartan in heart failure: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7:278-90.

คอลัมน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลทางวิชาการจากประสบการณ์การดำเนินงานด้านพิษวิทยาของฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งมีเภสัชกรอยู่ประจำตลอด 24 ชั่วโมง

ยาต้านพิษสำหรับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่

จันทร์พร ก้องวัชรพงศ์, ภ.บ. (บริหารทางเภสัชกรรม), ว.ภ. (เภสัชบำบัด)*

บทนำ¹⁻⁴

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation) เกิดการเปลี่ยนแปลงครั้งสำคัญ เมื่อมีการคิดค้นและพัฒนายาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ขึ้นมา เพื่อเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ซึ่งจำเป็นต้องได้รับยากลุ่มนี้เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมองและอวัยวะต่างๆ นอกเหนือจากยา warfarin ที่เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานเพียงชนิดเดียวที่ใช้กันมาเป็นระยะเวลานานกว่า 60 ปีและเป็นที่ทราบกันดีว่ายา warfarin มีข้อจำกัดในการใช้มากมาย เช่น ระยะเวลาการเริ่มออกฤทธิ์ค่อนข้างช้า มีดัชนีช่วงการรักษาแคบ ทำให้ต้องมีการตรวจติดตามผลการรักษาอย่างสม่ำเสมอ มีปฏิกริยาระหว่างยาเป็นจำนวนมาก และมีความแปรผันตามพันธุกรรมของแต่ละคน (genetic variation) ทำให้ต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยเฉพาะรายเพื่อให้ระดับ INR อยู่ในช่วงการรักษา ซึ่งการพัฒนาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่สามารถแก้ไขข้อจำกัดของยา warfarin ได้เป็นอย่างดี โดยยาที่พัฒนาขึ้นใหม่นี้ มีความสามารถในการออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดได้อย่างรวดเร็ว มีข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่

สามารถทำนายได้ ทำให้ไม่จำเป็นต้องเจาะเลือดเพื่อติดตามผลการรักษา เกิดปฏิกริยาระหว่างยาก่อนข้างน้อย และสามารถให้การรักษาด้วยขนาดเดียวกันได้เนื่องจากยาไม่ได้แปรผันตามพันธุกรรมของแต่ละคน

ปัจจุบันยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาและออกจำหน่ายแล้ว เช่น ยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ยับยั้งการทำงานของ thrombin โดยตรง (direct thrombin inhibitors) ได้แก่ dabigatran หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ยับยั้งการทำงานของ factor Xa (factor Xa inhibitors) ได้แก่ rivaroxaban, apixaban และ edoxaban เป็นต้น จากข้อมูลข้างต้นทำให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในการใช้เป็นทางเลือกหนึ่งแทนการรักษาด้วยยา warfarin เพราะทำให้มีความสะดวกในการรักษาและเพิ่มความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยด้วยเช่นกัน และจากการศึกษาประสิทธิภาพของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่เมื่อเปรียบเทียบกับยา warfarin ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ รวมทั้งผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะพบว่ายาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่มีประสิทธิภาพในการรักษาไม่แตกต่าง

* เภสัชกรชำนาญการ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช มหาวิทยาลัยมหิดล

ต่างหรือดีกว่ายา warfarin และพบอัตราการเกิดเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) น้อยกว่ายา warfarin อย่างไรก็ตามแม้ยาเหล่านี้จะมีข้อดีหลายประการ แต่การที่ยากลุ่มนี้ยังไม่มียาต้านพิษจำเพาะ (specific reversal agents) ไว้สำหรับในกรณีฉุกเฉิน เช่น ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงและอันตรายถึงชีวิต (life-threatening bleed) หรือต้องเข้ารับการผ่าตัดอย่างเร่งด่วน (urgent surgery) ทำให้เกิดความกังวลเกี่ยวกับประเด็นดังกล่าว และเป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้ยากลุ่มนี้ยังไม่ได้มีการใช้อย่างแพร่หลายเท่าที่ควร

บทความนี้จึงนำเสนอแนวทางการรักษาภาวะเลือดออกหรือกรณีที่ต้องการต้านฤทธิ์อย่างเร่งด่วน (urgent reversal) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ รวมทั้งข้อมูลการพัฒนาต้านพิษสำหรับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ และผลการศึกษาต้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาต้านพิษกลุ่มนี้

ยาต้านพิษสำหรับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ที่มีใช้ในเวชปฏิบัติในปัจจุบันได้แก่ ยา idarucizumab ซึ่งพัฒนาขึ้นมาเพื่อต้านพิษของยา dabigatran และยา andexanetalfa ที่พัฒนาขึ้นเพื่อต้านฤทธิ์ของยากลุ่ม factor Xa inhibitors นอกจากนี้ยังมียาที่อยู่ในระหว่างการศึกษาดังกล่าวได้แก่ ยา aripazine ซึ่งเป็นยาต้านพิษที่ได้จากการสังเคราะห์เป็นโมเลกุลขนาดเล็ก (synthetic small molecule antidote) ที่มีประสิทธิภาพในการต้านพิษต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ได้ทุกตัว ซึ่งจะไม่ขอกล่าวในบทความนี้ เนื่องจากยังไม่มีผลการนำมาใช้ในทางเวชปฏิบัติในปัจจุบัน

แนวทางการรักษาภาวะเลือดออกจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่⁵⁻¹⁵

ปัจจุบันแนวทางการรักษาภาวะเลือดออกจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่หรือกรณีที่ต้องการต้านฤทธิ์ของยากลุ่มนี้อย่างเร่งด่วน มีคำแนะนำดังนี้ (รูปที่ 1 และ 2)

จากแนวทางการรักษาจะเห็นได้ว่า การต้านฤทธิ์ต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ สามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่

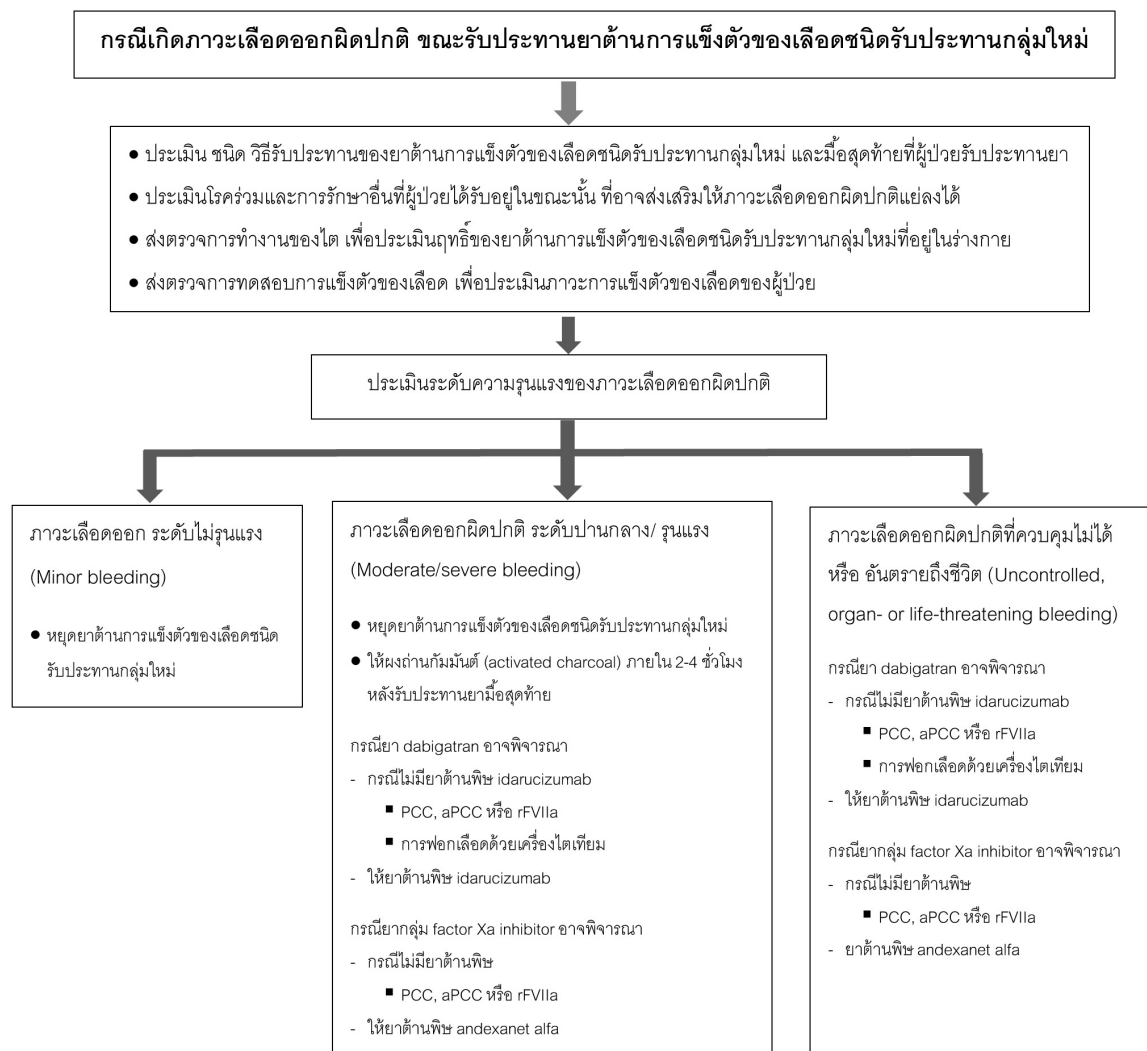
1. การลดการดูดซึมของยาเข้าสู่ระบบทางเดินอาหาร โดยให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) ขนาด 100 กรัม ผ่านทางสายให้อาหาร (nasogastric tube; NG) ภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ จากข้อมูลการศึกษาแบบ *in vitro* ในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่าหลังจากรับประทานยาภายใน 2-3 ชั่วโมง การให้ผงถ่านกัมมันต์สามารถยับยั้งการดูดซึมยา dabigatran เข้าสู่ลำไส้ได้หรือบางการศึกษาแนะนำให้ผงถ่านกัมมันต์หลังจากรับประทานยา apixaban เมื่อสุดท้ายเป็นระยะเวลาอย่างน้อยไม่เกิน 6 ชั่วโมง โดยในรายงานระบุว่ายังสามารถลดการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายได้อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนอย่างเพียงพอที่จะนำมาใช้ในทางปฏิบัติ สำหรับวิธีนี้ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่ง่วงซึม หมดสติ หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการชัก เพราะอาจทำให้เกิดการสำลักจนทำให้เกิดภาวะปอดอักเสบได้ (aspiration pneumonia) อาการไม่พึงประสงค์จากการให้ผงถ่านกัมมันต์ ได้แก่ อาเจียน หรือสำลักผงถ่านกัมมันต์

2. การกำจัดยาออกจากร่างกาย โดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) ซึ่งวิธี

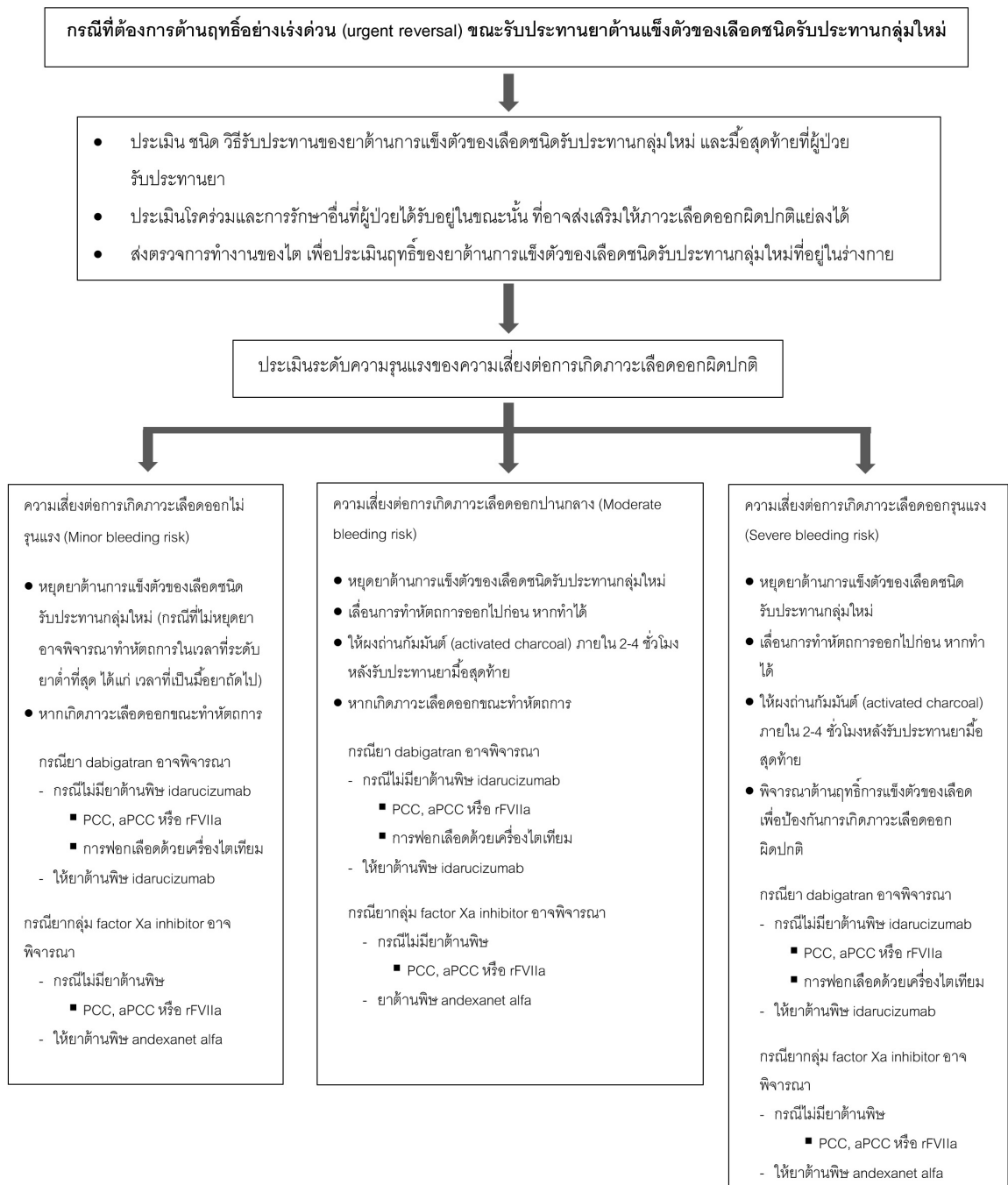
นี้สามารถกำจัดยา dabigatran ได้เพียงชนิดเดียวเท่านั้น เนื่องจากกลไกของยาที่จับกับโปรตีนเพียงร้อยละ 35 และยาขับออกทางไตเป็นหลัก ดังนั้นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเป็นระยะเวลา 2-5 ชั่วโมงสามารถกำจัดยา dabigatran ได้อย่างน้อยร้อยละ 48.8-77

3. การให้ **coagulation factor** ทดแทน ที่มีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนนั้นได้แก่ 4-Factor

Prothrombin Complex Concentrate (4-factor PCC), Activated 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate (A4-factor PCC; FEIBA®) และ Recombinant activated clotting Factor VII (rFVIIa; Novoseven®) โดยเป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง หรืออาสาสมัครสุขภาพดี ที่ประเมินประสิทธิภาพด้วยการวัดค่าการแข็งตัวของเลือดซึ่งเป็น surrogate marker จากการศึกษาขนาดเล็ก



รูปที่ 1 แนวทางการรักษากรณีเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติขณะรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 15)



รูปที่ 2 แนวทางการรักษาที่ต้องการต้านฤทธิ์อย่างเร่งด่วน (urgent reversal) ขณะรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 15)

ในอาสาสมัครสุขภาพดี แสดงให้เห็นว่า 4-factor PCC มีประสิทธิภาพในการต้านฤทธิ์ยา rivaroxaban มากกว่า dabigatran เมื่อวัดค่าการแข็งตัวของเลือด อย่างไรก็ตามยังขาดหลักฐานสนับสนุนจากการศึกษาขนาดใหญ่และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออก สำหรับการศึกษายา rFVIIa ในขนาดสูงพบว่า มีประสิทธิภาพในการลดระยะเวลาเลือดออก โดยพิจารณาจากการวัดค่าพารามิเตอร์ของการแข็งตัวของเลือด แต่ไม่สามารถลดปริมาณเลือดที่สูญเสีย (blood loss) ในหนูทดลองที่ได้รับยา edoxaban ได้ และแม้ว่าจะมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของการให้ coagulation factor ทดแทน แต่อุบัติการณ์การเกิด prothrombotic จากการได้รับ coagulation factor concentrates ทดแทนยังเป็นประเด็นที่ควรคำนึงถึงด้วยเช่นกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง activated agents อาทิเช่น aPCC และ rFVIIa ซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนลิ่มเลือดอุดตันได้ ดังนั้นในแนวทางการรักษาของบางสถาบันไม่แนะนำให้การใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ส่วน fresh frozen plasma (FFP) และ cryoprecipitate จากการศึกษพบว่าผลิตภัณฑ์ทั้งสองชนิดไม่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการต้านการแข็งตัวของเลือดจากยาได้ นอกจากนี้หากใช้ FFP และ cryoprecipitate ในการต้านฤทธิ์ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพเทียบเท่า PCC จำเป็นต้องใช้ FFP และ cryoprecipitate ปริมาณที่มาก เช่น ต้องใช้ FFP 2 ลิตร จึงจะมีความเข้มข้นของ coagulation factor เทียบเท่ากับ PCC 1 ยูนิต ซึ่งอาจทำให้เสียเวลาในการบริหารยา ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ FFP และ cryoprecipitate ก่อนยกเว้นกรณีที่ไม่มี PCC หรือ Activated 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate อาจพิจารณาเลือกใช้ได้ นอกจากนี้ยังไม่มีข้อมูลการศึกษา

ประสิทธิภาพของ coagulation factor ทดแทนในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ

4. การให้ยากลุ่ม antifibrinolytics เช่น tranexamic acid ยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนประสิทธิภาพของยา tranexamic acid ในการรักษาภาวะเลือดออกจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่

อย่างไรก็ตามวิธีการต่างๆ เหล่านี้ต่างมีข้อจำกัดในทางปฏิบัติทั้งสิ้น ยกตัวอย่างเช่น การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่สามารถกำจัด dabigatran แต่ในทางปฏิบัติแล้วอาจมีข้อจำกัดในการใส่สายทาง central line ในผู้ป่วยที่กำลังมีภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง ในขณะที่ยากลุ่ม factor Xa inhibitor ซึ่งมีความสามารถในการจับกับโปรตีนสูง จะไม่สามารถกำจัดออกจากร่างกายด้วยการฟอกเลือดได้ นอกจากนี้การให้ coagulation factor ทดแทน อาทิเช่น พลาสมา (plasma) และ prothrombin complex concentrates (PCCs) และยากลุ่ม prohemostatics ได้แก่ activated prothrombin complex concentrate (aPCC) และ recombinant activated clotting factor VII (rFVIIa) ในการต้านฤทธิ์ของยามีข้อที่น่ากังวลเกี่ยวกับการใช้ rFVIIa เนื่องจากอาจต้องใช้ในขนาดสูง ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis) ตามมาได้จึงเป็นที่มาของการคิดค้นและพัฒนาายาต้านพิษสำหรับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ ปัจจุบันยาเหล่านี้ยังอยู่ในระหว่างการทดสอบประสิทธิภาพทางคลินิก อย่างไรก็ตาม องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) ได้ประกาศให้ยาด้านพิษ ได้แก่ idarucizumab และ andexanet alfa เป็นยาประเภท “Breakthrough Therapy Designation” คือ เป็นกลุ่มยาที่เกี่ยวข้องและมีความสำคัญต่อความ

ปลอดภัยหรืออันตรายร้ายแรงถึงชีวิต ซึ่งยาที่อยู่ในกลุ่มนี้จะมีผลการศึกษา ก่อนคลินิกที่น่าสนใจและจะถูกเร่งรัดให้มีการพัฒนาและศึกษาทางคลินิกบางขั้นตอนที่จำเป็นเท่านั้น เพื่อให้ได้ผลการศึกษาที่จะนำมาใช้ในการพิจารณาอนุมัติยาและสามารถนำยาออกมาใช้ได้อย่างรวดเร็ว โดยไม่ต้องรอทำการศึกษาทางคลินิกตามกระบวนการในการอนุมัติและรับรองเหมือนยาทั่วไป

IDARUCIZUMAB¹⁶⁻²¹

Idarucizumab (aDabi-Fab, BI 655075; บริษัท Boehringer Ingelheim ประเทศเยอรมนี) เป็น humanized monoclonal antibody fragment (Fab) ที่มีความสามารถในการจับแบบจำเพาะและสามารถยับยั้งการออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดของยา dabigatran โดย monoclonal antibody ถูกสังเคราะห์จากหนู mice, ที่ได้รับการกระตุ้นด้วย conjugate of dabigatran-derived haptens และโปรตีนที่ประกอบด้วย immunoglobulin G ของมนุษย์และ hemocyanin หลังจากนั้นจะถูกคัดเลือกและนำมาเข้ากระบวนการใส่ลำดับโปรตีน (human protein sequences) ของมนุษย์เพื่อให้กลายเป็น fully humanized Fab เมื่อสิ้นสุดกระบวนการจะได้ยา idarucizumab ที่มีความสามารถในการจับกับยา dabigatran ได้มากกว่า thrombin ถึง 350 เท่า และจากข้อมูลการศึกษาก่อนคลินิกไม่พบรายงานอุบัติการณ์การสร้างภูมิคุ้มกันต่อยา

แม้ว่ายา idarucizumab จะมีโครงสร้างหลายตำแหน่งที่คล้ายกับ thrombin แต่พบว่ายาไม่มีฤทธิ์ procoagulant activity ข้อมูลจากการศึกษา in vitro แสดงให้เห็นว่า ยา idarucizumab ไม่จับ factor ต่างๆ ที่ใช้ในกระบวนการสร้าง thrombin ได้แก่ factors V, VIII, fibrinogen, von Willebrand

factor, protease-activated receptor-1 และ protein C และเมื่อเติมพลาสมาลงไปไหลทดสอบพบว่ายา idarucizumab ไม่ทำให้ระยะเวลาในการแข็งตัวของเลือด (clotting time) สั้นลง ไม่ทำให้ fibrinogen เปลี่ยนแปลงเป็น fibrin เพิ่มขึ้น หรือเพิ่มกระบวนการสร้าง thrombin นอกจากนี้ยังพบว่ายาไม่มีผลต่อการกระตุ้นเกล็ดเลือดให้รวมตัวกัน (platelet aggregation)

ข้อมูลการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาในสัตว์ทดลอง แสดงให้เห็นว่า ยา idarucizumab มีการกระจายตัวของยาเข้าสู่เนื้อเยื่อได้ค่อนข้างน้อย มีค่า volume of distribution 0.06 ลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ส่วนใหญ่แล้วยาจะอยู่ในพลาสมาเป็นหลัก การกำจัดยาออกจากร่างกายค่อนข้างช้า มีค่า clearance 0.87 มิลลิ-ลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และมีค่าครึ่งชีวิตแบบ biphasic คือ ค่าครึ่งชีวิตในช่วงแรก 0.4 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตในระยะสุดท้าย (terminal $t_{1/2}$) 4.3 ชั่วโมงและขณะนี้กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาในอาสาสมัครสุขภาพดี

การศึกษาก่อนคลินิก (Preclinical studies)

ข้อมูลการศึกษาก่อนคลินิกในสัตว์ทดลอง ทั้งในหนู rat, ลิง rhesus, หรือในหนูที่ทำให้มีภาวะ hemorrhagic shock แสดงให้เห็นว่า ยา idarucizumab สามารถต้านฤทธิ์ของยา dabigatran ได้โดยประสิทธิภาพดังกล่าวขึ้นกับขนาดยา (dose dependent) และการวัดประสิทธิภาพของยาส่วนใหญ่ จะใช้การเปลี่ยนแปลงของค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ ค่า TT (Thrombin Time), dTT (diluted Thrombin Time) และ aPTT (activated Partial Thromboplastin Time) นอกจากนี้ยังมีการวัดระดับยา dabigatran ใน

พลาสมา และปริมาณเลือดที่สูญเสีย เป็นต้น ซึ่งผลการศึกษาที่มีแนวโน้มไปในแนวทางเดียวกันและบ่งชี้ว่า ยา idarucizumab สามารถต้านฤทธิ์ของยา dabigatran ได้ โดยค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดลดลงจากค่าเริ่มต้น เมื่อได้รับยา idarucizumab และขนาดยาที่สูงขึ้นหรือการบริหารยาด้วยการให้อย่างต่อเนื่อง (continuous infusion) จะทำให้ฤทธิ์ของยาอยู่ได้นานขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับบางการศึกษาที่มีการวัดระดับยา dabigatran ในพลาสมา หลังจากได้รับยา idarucizumab แล้วพบว่าระดับยา dabigatran ลดลง และปริมาณเลือดที่สูญเสียก็ลดลงอย่างรวดเร็ว นอกจากนี้ยังมีการศึกษาประสิทธิภาพของยา idarucizumab เปรียบเทียบกับ PCC, aPCC และ rFVIIa ในหมู่ที่ได้รับยา dabigatran และมีภาวะเลือดออก พบว่า PCC และ aPCC มีผลต่อค่า PT, clotting time (CT) และ clot formation time (CFT) แต่ไม่มีผลต่อ aPTT ส่วน rFVIIa มีผลต่อค่าพารามิเตอร์เหล่านี้ อย่างไรก็ตามไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนยา idarucizumab สามารถลดค่าพารามิเตอร์เหล่านี้ได้ทุกตัว

การศึกษาทางคลินิก (Clinical trials)

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 (phase I clinical trials)

ผลการศึกษาทางคลินิกของยา idarucizumab นำเสนอครั้งแรกในงานประชุม American Heart Association Scientific ปี ค.ศ.2013 เป็นการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized double-blind placebo controlled เพื่อประเมินด้านความปลอดภัย ความทนต่อยา และข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา idarucizumab ในอาสาสมัครสุขภาพดี ผลการศึกษาบ่งชี้ว่า ยา idarucizumab มีความปลอดภัยในการใช้ยา ไม่พบรายงานอุบัติการณ์การสร้างภูมิคุ้มกันต่อยา

เกิดขึ้น และอาสาสมัครทนต่อยาได้ดี นอกจากนี้หลังจากได้รับยาแล้ว ค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดจะเข้าสู่ค่าปกติได้ภายในระยะเวลา 5 นาที

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 (phase III clinical trials)

จากผลการศึกษา preliminary ของการศึกษาข้างต้นที่ประเมินด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา idarucizumab ทำให้องค์การอาหารและยา แห่งประเทศสหรัฐอเมริกาได้จัดให้ยา idarucizumab เป็น “Breakthrough Therapy Designation” ทำให้ยาสามารถทำการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ได้ทันที ซึ่งเป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยา idarucizumab ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยา dabigatran และมีภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงหรือต้องเข้ารับการผ่าตัดอย่างเร่งด่วนจำนวนทั้งสิ้น 503 ราย (แบ่งเป็นผู้ที่มีภาวะเลือดออกจำนวน 301 ราย หรือต้องเข้ารับการผ่าตัดอย่างเร่งด่วนจำนวน 202 ราย) โดยผู้ป่วยจะได้รับยา idarucizumab ขนาด 5 กรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ เพื่อต้านฤทธิ์ของยา dabigatran ผลการศึกษาพบว่า ยา idarucizumab สามารถต้านฤทธิ์ของยา dabigatran ได้ร้อยละ 100 ด้วยการประเมินประสิทธิภาพของยาจากค่าการแข็งตัวของเลือดโดยใช้ thrombin time (TT) หรือ ecarin clotting time (ECT) ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานสำหรับการวัดค่าการแข็งตัวของเลือดของยา dabigatran สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran และมีภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง ส่วนใหญ่เกิดภาวะเลือดออกที่ระบบทางเดินอาหารจำนวน 137 ราย และภาวะเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) จำนวน 98 ราย ค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่สามารถหยุดภาวะเลือดออกประมาณ 2.5 ชั่วโมง ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา

dabigatran และต้องเข้ารับการผ่าตัดอย่างเร่งด่วน ค่าเฉลี่ยการให้ยา idarucizumab ก่อนทำการหัตถการประมาณ 1.6 ชั่วโมง และการให้ coagulation factorทดแทน ไม่แตกต่างจากการทำการหัตถการในภาวะปกติทั่วไป และเมื่อติดตามผู้ป่วยที่ 90 วัน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dabigatran และมีภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombotic events) ร้อยละ 6.3 และกลุ่มที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดอย่างเร่งด่วนเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันร้อยละ 7.4 อัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม (ร้อยละ 18.8 และ 18.9 ตามลำดับ) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากยา idarucizumab พบน้อยและไม่รุนแรง

รูปแบบผลิตภัณฑ์

- ชื่อการค้า Praxbind® รูปแบบยาฉีดสำหรับให้ทางหลอดเลือดดำ ประกอบด้วยยา idarucizumab ขนาด 2.5 กรัม ต่อ 50 มิลลิลิตร (50 มิลลิกรัม ต่อ 1 มิลลิลิตร) โดย 1 กล่องบรรจุ มีขวดยา 2 vial

- ราคา 73,255 บาทต่อ 1 กล่อง ต่อ 1 ครั้งของการรักษา

ANDEXANET ALFA^{17, 22-24}

Andexanet alfa (PRT064445; บริษัท Portola Pharmaceuticals ประเทศสหรัฐอเมริกา) เป็นยาที่พัฒนามาจากการดัดแปลงโครงสร้างของ factor Xa โดยมีการดัดแปลงโครงสร้างของยาให้

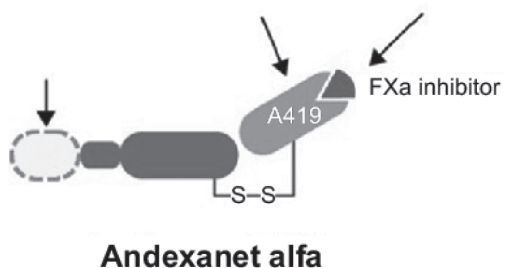
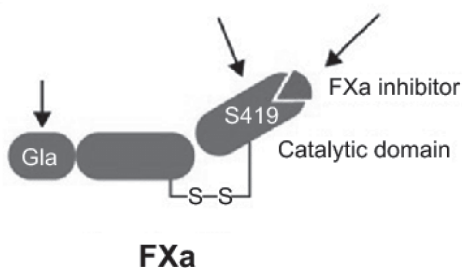
แตกต่างจาก factor Xa ปกติ (รูปที่ 3) ดังนี้

1. ดัดแปลงส่วนของ active site ด้วย serine residue ทำให้ protease catalytic site ของยา andexanet alfa ไม่สามารถทำงานได้ อย่างไรก็ตามตำแหน่งนี้ยังสามารถจับกับ factor Va และแย่งกับ factor Xa ในการจับกับ prothrombinase complex ทำให้เกิด anticoagulant activity ได้ ดังนั้น เพื่อป้องกันการเกิดผลดังกล่าวจึงทำให้ต้องมีการดัดในส่วน of membrane-binding γ -carboxyglutamic acid (GLA) ออกไป

2. ดัดส่วนของ 34-residue fragment ที่ประกอบด้วย GLA residues ในส่วนของ light chain ออก

3. สร้าง RKRRKR linker เชื่อมระหว่าง light chain และ heavy chain แทนสายเปปไทด์ที่มี ArgLysArg(RKR) เป็นส่วนประกอบ ซึ่งการดัดแปลงโครงสร้างเหล่านี้ทำให้ยามีความสามารถในการจับกับยากลุ่ม factor Xa inhibitor ได้มากกว่า factor Xa ปกติ โดยไม่มีผลยับยั้งการทำงานของ intrinsic procoagulant หรือ anticoagulant activity

นอกจากนี้ andexanet alfa ยังสามารถต้านฤทธิ์ของยากลุ่ม indirect factor Xa inhibitor รวมทั้ง low-molecular weight heparin (LMWH) และ fondaparinux ได้เช่นกัน ซึ่งเป็นผลมาจาก



รูปที่ 3 โครงสร้างของยา Andexanet alfa²⁴

antithrombin III (ATIII)-mediated ยับยั้งการทำงานของ factor Xa ดังนั้นยา andexanet alfa จะแย่ง factor Xa จับกับ LMWH หรือ pentasaccharide-activated ATIII ทำให้ prothrombin-mediated สามารถสร้าง thrombin ได้

การศึกษา ก่อนคลินิก (Preclinical studies)^{17, 18, 24}

ข้อมูลการศึกษา ก่อนคลินิก เพื่อประเมินด้านประสิทธิภาพของยา andexanet alfa ในการต้านฤทธิ์ของยา กลุ่ม direct factor Xa inhibitor ในหนูทดลอง โดยหนูจะได้รับยา rivaroxaban, betrixaban และ apixaban และทำการสุ่มให้หนูได้รับยาหลอกหรือยา andexanet alfa ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำแบบ IV bolus แล้วตามด้วยการบริหารยาอย่างต่อเนื่อง ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ายา andexanet alfa สามารถต้านฤทธิ์ของยา กลุ่ม factor Xa inhibitor ทั้งสามตัวได้และทำให้ระดับ whole-blood INR ลดลงจนเข้าสู่ระดับปกติ และฤทธิ์ดังกล่าวยังอยู่เป็นระยะเวลานาน ซึ่งผลดังกล่าวสอดคล้องกับผลการวัดระดับ free fraction ของยา กลุ่ม factor Xa inhibitor ทั้งสามตัวที่ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับระดับยาเริ่มต้นก่อนได้รับยา andexanet alfa

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาที่ประเมินประสิทธิภาพของยา andexanet alfa ในกระต่ายที่ถูกชักนำให้มีภาวะเลือดออกจากการได้รับยา rivaroxaban พบว่ายา andexanet alfa สามารถลดปริมาณเลือดที่สูญเสียได้มากกว่าร้อยละ 85 ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในหนู rat (rat-tail tran-section model) พบว่ายา andexanet alfa สามารถลดปริมาณเลือดที่สูญเสียในหนูทดลองที่มีภาวะเลือดออกจากการได้รับยา enoxaparin หรือ fondaparinux ได้ โดยฤทธิ์ดังกล่าวขึ้นกับขนาดยา จาก

ผลการศึกษาข้างต้นจะเห็นได้ว่ายา andexanet alfa สามารถต้านฤทธิ์ของยา กลุ่ม factor Xa inhibitor ทั้งที่เป็น direct และ indirect ได้ นอกจากนี้ยังทำให้กระบวนการห้ามเลือด (hemostasis) เกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว จึงทำให้ผู้วิจัยสรุปว่า ยา andexanet alfa จัดเป็น universal reverse agent สำหรับยาต้านการแข็งตัวของเลือดทุกตัวที่ยับยั้งการทำงานของ factor Xa

การศึกษาทางคลินิก (Clinical studies)²⁴⁻³⁰

การศึกษาทางคลินิก ระยะที่ 2 (Phase-II clinical trials)

การศึกษาทางคลินิก ระยะที่ 2 ได้ทำการศึกษาในยา กลุ่ม factor Xa inhibitor ได้แก่ rivaroxaban, apixaban และ betrixaban เพื่อประเมินด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา andexanet alfa รวมทั้งข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา ในอาสาสมัครสุขภาพดี ซึ่งการศึกษาเหล่านี้อยู่ในระหว่างการศึกษาทั้งสิ้น อย่างไรก็ตาม มีการรายงานผลการศึกษาจากการศึกษาของยา andexanet alfa และยา rivaroxaban ในงานประชุม American Society of Hematology เมื่อเดือนธันวาคม ปี ค.ศ. 2013 เป็นการศึกษาแบบ double-blind placebo-controlled phase II ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา rivaroxaban ขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 6 วัน และอาสาสมัครถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอกหรือยา andexanet alfa ขนาด 210, 420, 600 และ 720 มิลลิกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ และต่อด้วยขนาด 240 มิลลิกรัม บริหารยาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน 1 ชั่วโมง ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ายา andexanet alfa มีประสิทธิภาพในการต้านฤทธิ์ของยา rivaroxaban ได้ โดยขึ้นกับขนาดยา และผลการศึกษาพบว่า anti-FXa activity และระดับยา unbound

rivaroxaban ลดลง นอกจากนี้ยังมีการรายงานผล interim ของการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ในงานประชุม Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) ปี ค.ศ. 2013 โดยเป็นการศึกษาเพื่อหาขนาดยา andexanet alfa ที่เหมาะสมในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา apixaban ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 6 วัน และอาสาสมัครถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอก หรือยา andexanet alfa ขนาด 210, 420 และ 480 มิลลิกรัม บริหารยาทางหลอดเลือดดำแบ่งเป็น 2 รูปแบบ ได้แก่ รูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ เท่านั้นและรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ และต่อด้วยบริหารยาอย่างต่อเนื่อง ผลการศึกษาพบว่าระดับ anti-FXa activity และระดับ free fraction ของยา apixaban ลดลงเช่นกัน

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (Phase III clinical trials)

จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของยา andexanet alfa เพื่อประเมินด้านประสิทธิภาพ จำนวน 2 การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีอายุระหว่าง 50-75 ปี ที่ได้รับยา rivaroxaban และ apixaban โดยทั้งสองการศึกษา อาสาสมัครจะได้รับยา andexanet alfa ขนาด 400 มิลลิกรัม (ในการศึกษาของ apixaban) และขนาด 800 มิลลิกรัม (ในการศึกษาของ rivaroxaban) ตามด้วยขนาด 4 มิลลิกรัมต่อนาที ให้ต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลานาน 2 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่า ยา andexanet alfa สามารถต้านฤทธิ์ของยา rivaroxaban และ apixaban ได้อย่างรวดเร็วภายใน 2-5 นาที หลังจากได้รับยาในรูปแบบ iv bolus และผลการต้านฤทธิ์ดังกล่าวยังคงอยู่จนถึงการให้ยาในรูปแบบต่อเนื่อง (continuous infusion) โดยยา andexanet alfa สามารถลดการทำงานของ factor Xa ได้ร้อยละ 97

และ 92 ในกลุ่มยา rivaroxaban และ apixaban ตามลำดับ ($p < 0.001$) เมื่อพิจารณาวิเคราะห์ subgroup พบว่า ระดับ D-dimer และ prothrombin fragment 1 และ 2 เพิ่มขึ้นชั่วคราว และลดลงสู่ค่าปกติภายในระยะเวลา 24-48 ชั่วโมง โดยไม่มีรายการการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาประสิทธิภาพของยา andexanet alfa ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง หลังได้รับประทานยากลุ่ม factor Xa inhibitors ภายใน 18 ชั่วโมง จำนวน 67 ราย ผลการศึกษาพบว่า ยา andexanet alfa สามารถต้านฤทธิ์ของยา rivaroxaban และ apixaban ได้อย่างรวดเร็วหลังจากได้รับยาซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาข้างต้น โดยยา andexanet alfa สามารถลดการทำงานของ factor Xa ได้ร้อยละ 89 และ 93 ในกลุ่มยา rivaroxaban และ apixaban ตามลำดับ ($p < 0.001$) และหลังจากหยุดยาต้านพิษเป็นระยะเวลา 4 ชั่วโมงแล้ว ผลการต้านฤทธิ์การทำงานของ factor Xa ยังคงอยู่ร้อยละ 30 และ 39 ในกลุ่มยา rivaroxaban และ apixaban ตามลำดับ เมื่อพิจารณาภาวะการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยที่กลับมาสู่ค่าปกติอยู่ในเกณฑ์ดีมากถึงร้อยละ 79 โดยพบรายงานภาวะลิ่มเลือดอุดตันภายใน 30 วันหลังจากได้รับยาเพียงร้อยละ 18 นอกจากนี้อาการไม่พึงประสงค์จากยา andexanet alfa พบได้น้อยและไม่รุนแรง ส่วนใหญ่เป็นอาการระคายเคืองบริเวณที่ได้รับยา (injection site reaction) พบร้อยละ 3

กรณีศึกษา (ดัดแปลงจากกรณีศึกษาที่บริษัท Boehringer Ingelheim, ประเทศไทย เป็นผู้รวบรวม)

หญิงไทย อายุ 78 ปี มาโรงพยาบาล เนื่องจาก ถ่ายเหลวเป็นเลือดปริมาณมาก ให้ประวัติเพิ่มเติมว่า

1 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล ถ่ายเป็นเลือดสด

ปริมาณมาก ประมาณ 3-4 ครั้งต่อวัน ถ่ายเหลวๆ กลิ่นเหม็น ผู้ป่วยรู้สึกอ่อนเพลีย ไม่มีแรง ไม่ยอมลุกขึ้นจากเตียง

โรคประจำตัว: ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ความดันโลหิตสูง และภาวะหัวใจล้มเหลว

ยาที่ได้รับประจำ: Dabigatran (150) 1x2 po pc (เมื่อสุดท้ายที่รับประทานคือเมื่อเช้าประมาณ 7 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล), Irbesartan/hydrochlorothiazide (150/12.5) 1x1 po pc, Bisoprolol (5) 1x1 po pc, Furosemide (40) 1x1 po pc

ปฏิเสธการใช้ยาหม้อ อาหารเสริม สมุนไพร ยาแก้ปวดอักเสบหรือสเตียรอยด์

ผลการตรวจร่างกาย:

● สัญญาณชีพ: HR 132 ครั้งต่อนาที, RR 24 ครั้งต่อนาที, BP 111/63 มิลลิเมตรปรอท, oxygen saturation 90% room air

● ตรวจร่างกายตามระบบ: mild pale, นอกนั้นปกติ ยกเว้น PR : melena แต่ผล Proctoscope : no hemorrhoid was seen

● การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (16.20 น.):

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ค่าปกติ)	ก่อนได้รับยา idarucizumab
Hb (g/dL) (14-17)	7.4
aPTT (s) (30-40)	51.4
CrCl (mL/min)	49

*aPTT, activated partial thromboplastin time; CrCl, creatinine clearance; Hb, haemoglobin

การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา idarucizumab ขนาด 5 กรัม โดยให้ขนาด 2.5 กรัม ต่อ 50 มิลลิ-ลิตร ห่างกันอย่างน้อย 15 นาที

การดำเนินไปของโรค

วันที่ 1 ของการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

● 19.30 น. ผู้ป่วยได้รับยา idarucizumab หลังจากเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในระยะเวลา 3 ชั่วโมง 10 นาที โดยได้รับยา idarucizumab 5 กรัม ทางหลอดเลือดดำนาน 30 นาที และเจาะผล aPTT ที่เวลา 20.10 น. ได้ 24 วินาที ซึ่งลดลงจาก aPTT แรกรับ ที่เวลา 16.20 น. ได้ 51.4 วินาที แสดงดังตารางที่ 1 สรุปค่าการแข็งตัวของเลือดหลังจากได้รับยา idarucizumab

● 20.55 น. ผู้ป่วยได้รับเลือด 1 ยูนิต และหลังจากได้รับยา idarucizumab 1 ชั่วโมง 25 นาที ภาวะเลือดออกของผู้ป่วยหยุดแล้ว สัญญาณชีพกลับสู่ช่วงปกติ

● 02.50 น. ผู้ป่วยไม่มีภาวะถ่ายมีเลือดปนหรือถ่ายดำแล้ว และไม่มีเลือดออกผิดปกติอื่น และเจาะเลือดดูผล aPTT ที่เวลา 02.50 น. ได้ 31.3 วินาที ซึ่งอยู่ในช่วงค่าปกติ และค่า Hb ได้ 7.5 กรัมต่อลิตร จึงได้เลือดเพิ่มอีก 1 ยูนิต

วันที่ 2 ของการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

● 07.45 น. ผู้ป่วยไม่มีภาวะถ่ายมีเลือดปนหรือถ่ายดำแล้ว และไม่มีเลือดออกผิดปกติอื่น และเจาะเลือดดูผล aPTT ที่เวลา 07.45 น. ได้ 31.4 วินาที ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติ

วันที่ 3 ของการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

● ผู้ป่วยตื่น รู้ตัว รู้เรื่องดี ไม่มีภาวะถ่ายมีเลือดปนหรือถ่ายดำแล้ว และไม่มีเลือดออกผิดปกติอื่น แพทย์จึงพิจารณาเริ่มยา enoxaparin เพื่อป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในสมองจากภาวะหัวใจ

ตารางที่ 1 ค่าการแข็งตัวของเลือดหลังจากได้รับยา idarucizumab

ระยะเวลาหลังจากได้รับยา idarucizumab	dTT (s)	ECT (s)	TT (s)	aPTT (s)
ก่อนได้ยา idarucizumab	46.3	97.8	112.0	56.6
20 นาที	28.5	39.3	11.9	23.8
4 ชั่วโมง	28.1	37.3	11.5	31.9
12 ชั่วโมง	28.0	38.0	12.5	34.4
24 ชั่วโมง	29.0	35.7	11.1	32.1
ค่าปกติ (Upper limit of normal)	35.5	41.3	14.2	39.8

aPTT, activated partial thromboplastin time; dTT, diluted thrombin time; ECT, ecarin clotting time; TT, thrombin time

เดินผิดจังหวะ เนื่องจากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันสูงด้วยเช่นกัน และจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้าน

วันที่นัดมาติดตามผลการรักษา (ประมาณ 3 สัปดาห์หลังจากมีภาวะเลือดออก)

● ผู้ป่วยไม่มีภาวะถ่ายมีเลือดปนหรือถ่ายดำแล้ว และไม่มีเลือดออกผิดปกติที่อื่น ผลทางห้องปฏิบัติการมีค่าการทำงานของไต ค่า Hb และค่าการแข็งตัวของเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ จึงหยุดยา enoxaparin และให้กลับมารับประทาน dabigatran (150) 1x2 po pc ต่อไป

อภิปรายกรณีศึกษา

จากกรณีศึกษาข้างต้น จะเห็นได้ว่าการรักษาภาวะเลือดออกจากยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ นอกจากการรักษาแบบประคับประคองอาการในกรณีที่ผู้ป่วยมีสัญญาณชีพไม่คงที่แล้ว ยังมีประเด็นที่เกี่ยวข้องกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ควรพิจารณาดังนี้

● ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ก่อนเกิดภาวะเลือดออก เพื่อใช้เป็นข้อมูลพิจารณาว่าสามารถใช้วิธีการลดการดูดซึมของยาเข้าสู่ระบบทางเดินอาหาร โดยให้ผงถ่านกัมมันต์ได้หรือไม่ ซึ่งจากกรณีศึกษา

ผู้ป่วยรับประทานยาตั้งแต่เมื่อเช้า และ 7 ชั่วโมงต่อมาจึงเกิดภาวะเลือดออก ดังนั้นจึงไม่สามารถให้ผงถ่านกัมมันต์ในผู้ป่วยรายนี้ได้ เนื่องจากยาถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบทางเดินอาหารแล้ว

● ชนิดของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ที่ผู้ป่วยได้รับ เพื่อใช้เป็นข้อมูลพิจารณาว่ายาสามารถถูกกำจัดออกด้วยวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้หรือไม่ จากกรณีศึกษาข้างต้น ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ที่ผู้ป่วยได้รับ ได้แก่ dabigatran ซึ่งจากข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์พบว่า ยา dabigatran จับกับโปรตีนในเลือดน้อยและขับออกทางไตเป็นหลัก ดังนั้นวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจึงอาจเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษา แต่เนื่องจากผู้ป่วยมีสัญญาณชีพที่ไม่คงที่ และมีภาวะสูญเสียเลือดปริมาณมาก ผู้ป่วยจึงอาจไม่เหมาะสำหรับการรักษาด้วยวิธีการฟอกเลือด

● ประวัติโรคร่วมของผู้ป่วยและความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน เพื่อใช้เป็นข้อมูลพิจารณาการใช้ coagulation factor ทดแทน เช่น PCC, aPCC หรือ rFVIIa เป็นต้น สำหรับผู้ป่วยรายนี้เคยมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองตีบเมื่อ 3 เดือนก่อน ดังนั้นอาจต้องระมัดระวังการให้ coagulation factor เหล่านี้แก่ผู้ป่วยเพื่อทดแทนโดยเฉพาะ

อย่างยิ่ง rFVIIa เนื่องจากผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันสูงอยู่เดิม

สำหรับบทบาทของเภสัชกรนั้น จะเห็นได้ว่าเภสัชกรสามารถที่จะให้ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ให้แก่แพทย์ผู้ทำการรักษา เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาเลือกวิธีการรักษาวิธีต่างๆ อีกทั้งยังช่วยทำนายฤทธิ์ของยาที่อาจอยู่ในร่างกายผู้ป่วยเพื่อเป็นระยะเวลาเบื้องต้นในการสังเกตอาการแก่แพทย์ได้ นอกจากนี้ยังมีบทบาทในการจัดหาและให้ข้อมูลวิธีการเตรียมยาต้านพิษให้แก่ผู้ป่วยอีกด้วย

ข้อจำกัดของยาต้านพิษสำหรับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่

แม้ว่าปัจจุบันจะมีการนำยาต้านพิษกลุ่มนี้มาใช้ในผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงหรือจำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัดฉุกเฉินจึงต้องต้านฤทธิ์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดใหม่แล้ว แต่สถานการณ์ของยาต้านพิษกลุ่มนี้ยังมีข้อจำกัดหรือประเด็นที่ควรคำนึงถึง ได้แก่

ประการแรก ขณะนี้เรามีข้อมูลด้านความปลอดภัยของยาต้านฤทธิ์ทั้งสามตัวจากการศึกษา *in vitro* และในสัตว์ทดลอง และข้อมูลเหล่านี้ค่อนข้างสอดคล้องกับผลการศึกษาในมนุษย์ทั้งด้านประสิทธิภาพในการต้านฤทธิ์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่และด้านความปลอดภัยจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านพิษที่ค่อนข้างน้อย ส่วนใหญ่ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี อย่างไรก็ตามปัจจัยของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ การทำงานของตับหรือไต น้ำหนักตัว เพศ และโรคร่วมต่างๆ อาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของยาด้วย ดังนั้นการใช้ระดับยาในเลือดเป็นตัววัดประสิทธิภาพของยาต้านพิษ จะทำให้ผลการศึกษาที่ได้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้

เฉพาะประชากรที่เหมือนกับประชากรในการศึกษาเท่านั้น ไม่สามารถขยายผลนำไปใช้ในประชากรทั่วไปได้ ซึ่งประเด็นดังกล่าวเป็นประเด็นสำคัญที่ต้องคำนึงถึงในการประเมินผลการรักษาที่ได้นำเสนอไปข้างต้น ซึ่งเป็นการศึกษาที่ทำในอาสาสมัครสุขภาพดีทั้งสิ้น ดังนั้นอาจจำเป็นจะต้องมีการรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยในสถานการณ์จริงที่มีความหลากหลายของปัจจัยข้างต้นว่ายาจะยังมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสอดคล้องกับผลการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีหรือไม่

ประการที่สอง ความสามารถในการเข้าถึงยาต้านพิษและระยะเวลาที่ได้รับยาต้านพิษก็เป็นประเด็นที่สำคัญที่มีผลต่อความสำเร็จในการต้านพิษโดยยา idarucizumab ซึ่งเป็น monoclonal antibody และยา andexanet alfa ซึ่งเป็น recombinant protein ยาทั้งสองจัดเป็นยาชีววัตถุ (biological product) และต้องเก็บรักษาในอุณหภูมิที่เย็นและคงที่ ดังนั้นกระบวนการขนส่ง การกระจายยา และการจัดเก็บยาดังกล่าวให้ได้มาตรฐานจึงเป็นอีกประเด็นที่ต้องคำนึงถึง ในขณะที่ยา aripazine ซึ่งเป็น broad spectrum ในการต้านฤทธิ์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้หลายกลุ่มและยาเป็น small molecule ทำให้มีความคงตัวที่อุณหภูมิห้อง

แม้ว่ายาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่จะมีค่าครึ่งชีวิตสั้น อาจไม่มีความจำเป็นต้องมียาต้านพิษในภาวะไม่เร่งด่วน อย่างไรก็ตามบทบาทของยาต้านพิษอาจมีความจำเป็นในสถานการณ์ฉุกเฉิน การเข้าถึงยาจึงเป็นประเด็นที่สำคัญและปัจจัยในการควบคุมด้านราคาก็เป็นกุญแจสำคัญของการเข้าถึงยาต้านพิษเหล่านี้เช่นกัน ดังนั้นอาจยังต้องรอการศึกษาที่ประเมินด้านความคุ้มค่าของยาต้านพิษสำหรับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ต่อไปในอนาคต

บทสรุป

แม้ว่าอุบัติการณ์การเกิดเลือดออกจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่จะน้อยกว่ายา warfarin แต่ประเด็นของการขาดยาต้านพิษและแนวทางในการแก้ไขเมื่อมีภาวะเลือดออก ทำให้เป็นข้อจำกัดของการใช้ยากลุ่มนี้ ดังนั้นการพัฒนาต้านพิษขึ้นมานั้นจะทำให้บุคลากร

ทางการแพทย์มีความมั่นใจในด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่มากยิ่งขึ้น การมียาต้านพิษที่มีประสิทธิภาพจะมีประโยชน์สำหรับผู้ที่ได้รับยาเกินขนาดโดยไม่ตั้งใจ ผู้ที่มีภาวะเลือดออกจากการอุบัติเหตุ หรือผู้ที่ต้องได้รับการผ่าตัดอย่างเร่งด่วนในขณะที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่อยู่

เอกสารอ้างอิง

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
- Vanden DS, Peetermans M, Vanassche T, Verhamme P, Vandermeulen E. Monitoring and reversal strategies for new oral anticoagulants. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13:95-103.
- Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e604-e633.
- Levi M. Management of bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants. *Crit Care*. 2016; 20:249.doi:10.1186/s13054-016-1413-3.
- Christos S, Naples R. Anticoagulation reversal and treatment strategies in major bleeding: Update 2016. *West J Emerg Med*. 2016;17:264-70.
- Khadzhynov D, Wagner F, Formella S, Wiegert E, Moschetti V, Slowinski T, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost*. 2013;109:596-605.
- Van Ryn J, Strangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103:1116-27.
- Wang X, Mondal S, Wang J, Tiruchera G, Zhang D, Boyd RA, et al. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14:147-54.
- Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 2010;363:1791-800.
- Enrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia*. 2002;8:83-90.
- U.S. Food and Drug Administration. Fact sheet: Breakthrough therapies.[Internet]. [cited 2015 Feb 11]. Available from: <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdact/significantamendmentstothefdcact/fdasia/ucm329491.htm>.
- Eikelboom JW, Kozek-Langenecker S, Exadaktylos A, Batorova A, Boda Z, Christory F, et al. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Br J Anaesth*. 2018; 120:645-56.

16. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121:3554-62.
17. Mo Y, Yam FK. Recent advances in the development of specific antidotes for target-specific oral anticoagulants. *Pharmacotherapy*. 2015;35:198-207.
18. Costin J, Ansell J, Laulicht B, Bakhru S, Steiner S. Reversal agents in development for the new oral anticoagulants. *Postgrad Med*. 2014;126:19-24.
19. Lauw MN, Coppens M, Eikelboom JW. Recent advances in antidotes for direct oral anticoagulants: their arrival is imminent. *Can J Cardiol*. 2014;30:381-4.
20. Glund S, Strangier J, Schmohol M, Smet MD, Gansser D, Lang B, et al. A specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in healthy male volunteers. Presented at American Heart Association Annual Meeting, Dallas, TX, November 18, 2013.
21. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - Full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431-41.
22. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013;4:446-51.
23. Portola Pharmaceuticals. Clinical development-andexanet alfa: FXa inhibitor antidote, 2014. [Internet]. [cited 2015 Feb 11]. Available from: <http://www.portola.com/clinical-development/andexanet-alfa-prt4445-fxa-inhibitor-antidote>.
24. Kaatz S, Bhansali H, Gibbs J, Lavender R, Mahan CE, Paje DG. Reversing factor Xa inhibitors - clinical utility of andexanet alfa. *J Blood Med*. 2017;8:141-9.
25. Portola Pharmaceuticals. Portola pharmaceuticals initiates phase 2 study of andexanet alfa, potential first-in-class factor Xa inhibitor. 2014. [Internet]. [cited 2015 Feb 11]. Available from: <http://investors.portola.com/phoenix.zhtml?c=198136&p=irol-newsArticle&ID=1912891&highlight>.
26. Crowther M, Kitt M, Lorenz T, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of PRT4445, a novel, universal antidote for direct and indirect factor Xa inhibitors. Presented at International Society on Thrombosis and Haemostasis Congress, Amsterdam, the Netherlands, July 2, 2013.
27. Portola Pharmaceuticals. Portola Pharmaceuticals announces positive phase 2 study results showing factor Xa inhibitor antidote PRT4445 reverses anticoagulant activity of Eliquis. 2013.[Internet]. [cited 2015 Feb 11]. Available from: <http://investors.portola.com/phoenix.zhtml?c=198136&p=irolnewsroomArticle&ID=1834683&highlight>.
28. Portola Pharmaceuticals. Portola Pharmaceuticals announces first phase 2 results demonstrating extended duration infusion with andexanet alfa provides reversal of anticoagulation activity of factor Xa inhibitor Eliquis. 2013.[Internet]. [cited 2015 Feb 11]. Available from: <http://investors.portola.com/phoenix.zhtml?c=198136&p=irol-newsroomArticle&ID=1864273&highlight>.
29. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med*. 2015;373:2413-24.
30. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375:1131-41.

คำชี้แจงในการเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการ

ตามที่สภาเภสัชกรรมได้มอบอำนาจให้สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เป็นผู้ผลิต รับรอง 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. กรณีที่ท่านทำข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะส่งเฉลยไปทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งในกระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรเจ้าหน้าที่ของถึงตัวท่านเองมาพร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

2. กรณีที่ท่านทำข้อสอบไม่ผ่านตามเกณฑ์ สมาคมฯ จะแจ้งผลให้ท่านทราบทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งในกระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรเจ้าหน้าที่ของถึงตัวท่านเองมาพร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

บทความการศึกษาต่อเนื่อง

การใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอย



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ

ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-04-2561

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 เมษายน 2561

วันที่หมดอายุ : 31 มีนาคม 2562

ศุภญา วณิชเวทย์พิบูล, ภ.บ.

หน่วยบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

การใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายมากยิ่งขึ้น เนื่องจากสามารถทำให้ยาไปถึงทางเดินหายใจบริเวณที่ติดเชื้อได้โดยตรงโดยการให้ยาผ่านเครื่องพ่นละอองจะเปลี่ยนยาจากสถานะของแข็งหรือของเหลวให้ไปอยู่ในสถานะแขวนลอยในอากาศหรือแก๊ส นอกจากนี้การบริหารยาโดยวิธีนี้ยังช่วยลดการเกิด systemic adverse effects และไม่ต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วยมากเพราะไม่จำเป็นต้องใช้เทคนิคที่ยุ่งยากในการสูดยาเหมือนยาพ่นสูดในรูปแบบอื่น อย่างไรก็ตาม เทคนิคและวิธีการพ่นยาที่ถูกต้องจะมีผลต่อปริมาณยาที่ไปยังบริเวณเป้าหมาย ซึ่งส่งผลต่อการรักษาโรคการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจของผู้ป่วย โดยหากเตรียมการให้ยาไม่เหมาะสม เช่น ผู้เตรียมไม่ใช้ sterile technique ก็อาจนำไปสู่การติดเชื้อซ้ำซ้อนได้ อีกทั้งการเรียนรู้วิธีการพ่นยาที่ถูกต้องก็มีผลต่อการได้รับยาของผู้ป่วย ดังนั้น ในฐานะเภสัชกร การรู้วิธีที่ถูกต้องในการพ่นยาปฏิชีวนะด้วยเครื่องพ่นละอองจึงมีความสำคัญเพื่อจะได้สอนผู้ป่วยให้พ่นยาในรูปแบบนี้ได้ถูกต้อง และเพื่อให้ผู้ป่วยได้ประสิทธิภาพสูงสุดจากการใช้ยาในรูปแบบนี้

คำสำคัญ: ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอย, แขวนลอยในอากาศ, การติดเชื้อ

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. ระบุข้อบ่งใช้ของยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยได้
2. ระบุปัจจัยที่ส่งผลต่อการขนส่งยาในรูปแบบละอองฝอยได้
3. อธิบายข้อดีและข้อเสียของการใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยได้
4. อธิบายวิธีการพ่นยาปฏิชีวนะด้วยเครื่องพ่นละอองได้
5. อธิบายหลักสำคัญและข้อควรระวังในการบริหารยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยได้

บทนำ

ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอย (aerosol antibiotics) ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างตั้งแต่ปี ค.ศ.1950 โดยมีหลักฐานที่น่าเชื่อถือสนับสนุนการใช้ยา tobramycin แบบพ่นละอองฝอยเพื่อใช้ในการรักษาโรค cystic fibrosis จากนั้นได้มีการศึกษาเพื่อใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนล่างซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาได้อีกหลายโรคทำให้การบริหารยาปฏิชีวนะด้วยวิธีนี้มีการใช้อย่างแพร่หลายมากยิ่งขึ้น ซึ่งประโยชน์สำคัญที่ได้จากการบริหารยารูปแบบนี้คือ ยาสามารถเข้าสู่บริเวณเป้าหมายที่ติดเชื้อได้โดยตรงผ่านเครื่องพ่นละออง (nebulizer) ซึ่งจะเปลี่ยนยาที่อยู่ในสถานะของแข็งหรือของเหลวให้เป็นสถานะแขวนลอยในอากาศหรือแก๊ส ส่งผลให้สามารถนำส่งยาเข้าสู่ระบบทางเดินหายใจส่วนล่างได้โดยตรงซึ่งพบว่า มีความเข้มข้นของยาสูงในบริเวณเป้าหมาย ขณะเดียวกัน การบริหารยาในรูปแบบนี้ยังสามารถช่วยลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อร่างกาย (systemic adverse effects) ได้อีกด้วย

อย่างไรก็ตาม การบริหารยาโดยวิธีนี้ยังมีข้อจำกัดอยู่บางประการ กล่าวคือ ยาปฏิชีวนะบางชนิดยังไม่มีการผลิตให้อยู่ในรูปแบบยาเตรียมเพื่อใช้ในรูปแบบสูดพ่นโดยเฉพาะแต่เป็นการนำยารูปแบบฉีดมาประยุกต์ใช้แทน ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถเกิดขึ้นกับผู้ป่วยได้ เช่น อาการไม่พึงประสงค์จากสารกันเสีย (preservatives) ที่อยู่ในตำรับยาฉีด ได้แก่ bisulfites, phenol และ disodium edentate ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการระคายเคืองทางเดินหายใจจนทำให้เกิดอาการหลอดลมหดเกร็ง (bronchospasm) ซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ นอกจากนี้ ยาฉีดยังมีคุณสมบัติอื่น เช่น pH, osmolarity, ปริมาณ chloride ion ซึ่งอาจไม่

เหมาะสมที่จะใช้กับทางเดินหายใจ ดังนั้น จึงจำเป็นต้องติดตามอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวนี้หลังการบริหารยาไปแล้ว

การบริหารยาแบบพ่นละอองฝอยให้มีประสิทธิภาพเพื่อให้ยาเข้าสู่บริเวณเป้าหมายได้นั้นยังขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ เครื่องพ่นละอองฝอย ลักษณะโครงสร้างทางกายวิภาคของผู้ป่วย รวมไปถึงเทคนิคและวิธีการพ่นยาที่ถูกต้อง โดยปัจจัยเหล่านี้จะมีผลต่อปริมาณยาที่จะไปถึงบริเวณเป้าหมาย¹ ดังนั้น ในฐานะเภสัชกร การเข้าใจในหลักการและวิธีที่ถูกต้องในการพ่นยาปฏิชีวนะด้วยเครื่องพ่นละอองรวมไปถึงการติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังการบริหารยาจึงมีความสำคัญเพื่อให้การให้ยาเกิดประสิทธิภาพสูงสุด และมีความปลอดภัยจากการใช้ยาในรูปแบบนี้

ข้อบ่งใช้ของยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอย

โรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง²

การใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยยังไม่ได้มีการระบุเป็นข้อบ่งใช้อย่างเป็นทางการ แต่พบว่า เมื่อนำมาใช้แล้วให้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดี จึงมีการใช้เพิ่มขึ้นและแพร่หลาย โดยโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนล่างที่มีการใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยได้แก่ cystic fibrosis, non-cystic fibrosis bronchiectasis, non-tuberculous mycobacteria และ ventilator-associated infection โดยมีรายละเอียดดังนี้

● Cystic fibrosis^{2,3}

โรค cystic fibrosis เป็นโรคทางพันธุกรรมที่ก่อให้เกิดความผิดปกติของเซลล์ที่เป็นเซลล์เยื่อเมือกซึ่งทำหน้าที่สร้างสารคัดหลั่งเพื่อให้เกิดความชุ่มชื้นต่ออวัยวะนั้นๆ โดยจะส่งผลให้สารคัดหลั่งเหนียวข้นกว่าปกติ นำไปสู่การติดเชื้อเรื้อรังของระบบทางเดินหายใจ ทั้งนี้พบว่าการติดเชื้อ *Pseudomonas*

aeruginosa มักเป็นสาเหตุให้อาการของโรคแย่ลง เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความผิดปกติในการสร้างสารคัดหลั่งทำให้ไม่สามารถขจัดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ออกไปได้จึงเป็นสาเหตุให้เกิดการติดเชื้อค่อนข้างบ่อย เกิดอาการหอบกำเริบมากขึ้น และส่งผลให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวลดลง

ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยที่ใช้สำหรับโรค cystic fibrosis^{4,5}

Aztreonam เป็นยาในกลุ่ม monobactams ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์กับเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ สามารถฆ่าเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ได้โดยมีการศึกษาพบว่าหลังจากใช้ aztreonam ผ่านเครื่องพ่นละอองแล้วทำให้ผู้ป่วยมี FEV1 และอาการทางคลินิกดีขึ้น นอกจากนี้ยังได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ให้มีข้อบ่งชี้ในการรักษาอาการกำเริบจากการติดเชื้อในผู้ป่วยโรค cystic fibrosis

Tobramycin เป็นยาในกลุ่ม aminoglycosides ตัวแรกที่ถูกนำมาใช้ในรูปแบบพ่นละอองฝอยเพื่อรักษาการติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ในผู้ป่วยโรค cystic fibrosis และได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ให้มีข้อบ่งชี้ในการใช้กับผู้ป่วยที่เป็นโรค cystic fibrosis ซึ่งพบว่ายาไปถึงบริเวณเป้าหมายได้มากขึ้นและสามารถช่วยลดการเกิด systemic adverse effects ได้

Colistin เป็นยาในกลุ่ม polymyxins สามารถฆ่าเชื้อแกรมลบ รวมไปถึง *Pseudomonas aeruginosa* จึงให้ผลดีในผู้ป่วยที่เป็นโรค cystic fibrosis โดยจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา colistin แบบสูดพ่นแล้วมีสมรรถภาพปอดที่ดีขึ้น รวมถึงสามารถลดระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาลลงได้

● Non-cystic fibrosis bronchiectasis^{2,3}

ภาวะนี้เกิดขึ้นโดยไม่มีความเกี่ยวข้องกับ

ความผิดปกติทางพันธุกรรมแต่เกิดจากระบบทางเดินหายใจได้รับความเสียหายจากสาเหตุต่างๆ เช่น ติดเชื้อไวรัส กรดไหลย้อนเรื้อรัง นอกจากนี้ โรคนี้มักมีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่เป็นโรคระบบภูมิคุ้มกัน เช่น rheumatoid arthritis, โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการหลั่งสารคัดหลั่ง ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง และผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ซึ่งโรคดังกล่าวส่งผลให้เกิดหลอดลมโป่งพอง ทำให้หลอดลมเกิดความเสียหายอย่างถาวร ส่งผลให้มีเชื้อแบคทีเรียและสารคัดหลั่งสะสมภายในปอด ทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อบ่อยครั้ง ซึ่งปัจจุบันได้พบผู้ป่วยกลุ่มนี้มากขึ้นและมักเกิดจากการติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ตอบสนองได้ดีต่อยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยและสามารถลดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาปฏิชีวนะรูปแบบฉีดได้

ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยที่ใช้สำหรับโรค non-cystic fibrosis bronchiectasis⁴

Gentamicin เป็นยาในกลุ่ม aminoglycosides ที่สามารถใช้ในการรักษาการติดเชื้อเรื้อรังซึ่งมักเกิดขึ้นกับผู้ป่วยโรค non-cystic fibrosis bronchiectasis ได้ โดยยาสามารถฆ่าเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่มักเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มนี้

Tobramycin สามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยที่มักมีอาการกำเริบจากการติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* โดยยังไม่ได้มีการศึกษาที่ชัดเจนแต่สามารถลดอาการกำเริบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้จากรายงานกรณีศึกษา

● Non-tuberculous mycobacteria^{2,3}

กิดจากการติดเชื้อมัยโคแบคทีเรียที่ไม่ใช่เชื้อวัณโรค โดยเชื้อเหล่านี้จะพบได้ในสิ่งแวดล้อม ซึ่งโรคนี้มักพบในผู้ป่วยที่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

หลอดลมอักเสบ มีภาวะพร่องเอนไซม์ alpha-1 antitrypsin, cystic fibrosis, non-cystic fibrosis bronchiectasis โดยมักเกิดจากการติดเชื้อ *Mycobacterium avium complex* และ *M. abscessus*

ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยที่ใช้สำหรับโรค non-tuberculous mycobacteria คือ amikacin โดยมีการศึกษาพบว่าหลังจากการใช้ยา amikacin แบบสูดพ่นแล้วผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้น ทำให้ British Thoracic Society ได้ระบุใน Guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease ไว้ว่า ให้ใช้ยา amikacin เป็นข้อบ่งใช้ในการรักษาการติดเชื้อ non-tuberculous mycobacteria โดยสามารถนำยาคิดมาเตรียมใช้ในการสูดพ่นได้⁶

● Ventilator-associated pneumonia (VAP)⁴

ในผู้ป่วยบางรายที่จำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจเป็นเวลานานนั้น อาจก่อให้เกิดการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนล่างได้ โดยที่พบบ่อยมักเป็นเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* หรือ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ซึ่งการใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดจำนวนเชื้อและป้องกันการเกิด VAP²

ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยที่ใช้สำหรับโรค ventilator-associated pneumonia คือ colistin โดยสามารถใช้ในรูปแบบสูดพ่นเสริมจากการให้ยาฉีด (adjunctive therapy) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ multidrug-resistant gram-negative เช่น *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii*

ยาปฏิชีวนะรูปแบบพ่นละอองฝอย

ในอดีตโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนล่างมักจะถูกบริหารด้วยวิธีการฉีดยาปฏิชีวนะผ่านทาง

หลอดเลือดดำ แต่ในทางปฏิบัติพบว่าหลายครั้งที่ยาปฏิชีวนะมีความเข้มข้นที่ไม่มากเพียงพอในบริเวณเป้าหมายที่ต้องการ ดังนั้น จึงได้มีการคิดค้นและเริ่มบริหารยาปฏิชีวนะด้วยวิธีอื่นเพื่อให้บริเวณเป้าหมายมีความเข้มข้นของยามากเพียงพอที่จะสามารถฆ่าเชื้อและควบคุมโรคได้ ซึ่งการติดเชื้อที่ปอดก็มีความจำเป็นที่ต้องการให้ยาไปถึงบริเวณเป้าหมายด้วยความเข้มข้นที่เพียงพอและให้ผลการรักษาเฉพาะที่⁷

จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่ายาปฏิชีวนะดังกล่าวข้างต้นได้ถูกนำมาศึกษาโดยบริหารยาในรูปแบบพ่นละอองฝอยเรื่อยมา ซึ่งการบริหารยารูปแบบนี้จะมีการนำส่งยาที่แตกต่างจากการบริหารยาโดยวิธีอื่น กล่าวคือ การใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยจะสามารถทำให้ยาเข้าสู่บริเวณเป้าหมายที่ติดเชื้อได้โดยตรงผ่านเครื่องพ่นละออง ซึ่งจะเปลี่ยนยาที่อยู่ในสถานะของแข็งหรือของเหลวไปอยู่ในสถานะแขวนลอยในอากาศหรือแก๊ส ส่งผลให้สามารถถูกนำส่งเข้าสู่ระบบทางเดินหายใจส่วนล่างได้โดยตรง ซึ่งพบว่า มีความเข้มข้นของยาสูงในบริเวณเป้าหมาย นอกจากนี้ยังสามารถช่วยลดการเกิด systemic adverse effects ที่อาจจะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยได้ด้วย¹

การนำส่งยานำส่งผ่านละอองฝอย (aerosol) ซึ่งหมายถึง อนุมูลของแข็งหรือของเหลวที่แขวนตัวอยู่ในแก๊สซึ่งคุณลักษณะดังกล่าวเป็นตัวกำหนดว่าการนำละอองฝอยมาใช้รักษาทางการแพทย์จำเป็นต้องบริหารโดยวิธีสูดเข้าทางหลอดลมเท่านั้น โดยละอองฝอยของยาจะเดินทางเข้าไปในระบบทางเดินหายใจได้ลึกเพียงใดนั้นจะถูกกำหนดโดยคุณลักษณะทางฟิสิกส์ของละอองฝอยแต่ละชนิด ได้แก่ รูปร่าง ความหนาแน่น และขนาดอนุมูลนั้นๆ แต่ในทางคลินิกมักให้ความสำคัญกับขนาดของละอองฝอยมากกว่า โดยขนาดละอองฝอยที่เล็กกว่าจะเดินทางเข้าไปในระบบทางเดินหายใจได้ลึกกว่า^{8,9} (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ขนาดของละอองฝอย (mass median aerodynamic diameter, MMAD) และตำแหน่งที่สะสม^๑

ขนาดของละอองฝอย (ไมโครเมตร)	ตำแหน่งที่สะสมในระบบทางเดินหายใจ
<0.5	ขนาดเล็กมากและมีความคงตัวสูง ส่งผลให้สะสมในปอดได้น้อย เนื่องจากการเคลื่อนไหวเป็นไปตามการหายใจเข้าออกจึงมักถูกหายใจออกมาหมด
0.5-2	Alveoli
2-5	Bronchi และ bronchioles
5-100	ปากจมูก และระบบหายใจส่วนบน
>100	ขนาดใหญ่ส่งผลให้ไม่สามารถเข้าไปในระบบทางเดินหายใจได้

ซึ่งจะเห็นได้ว่าการนำส่งยาที่มีขนาดอนุภาคของละอองฝอยที่มีขนาดเหมาะสม ผ่านการใช้เครื่องพ่นละอองอย่างถูกวิธี และปรับให้มีความเหมาะสม จะสามารถนำส่งยาไปถึงบริเวณเป้าหมายที่ต้องการ ซึ่งส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษาของผู้ป่วย

การใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุดจำเป็นต้องให้ยาค้างอยู่ในบริเวณเป้าหมายนานและมีความเข้มข้นเพียงพอที่จะฆ่าเชื้อได้ โดยการขนส่งยาผ่านเครื่องพ่นละอองจะมียาเหลือเพียงร้อยละ 1-20 ของปริมาณยาทั้งหมดที่บริหารเข้าไป (โดยทั่วไปจะเหลือยาน้อยกว่าร้อยละ 10) เนื่องจากหากหายใจออกขณะพ่นยาผ่านเครื่องพ่นละออง ยาจะสูญเสียไปทางอากาศบางส่วนและจะค้างอยู่บนผิวของผู้ป่วยทำให้เหลือยาที่พร้อมจะเข้าสู่ระบบทางเดินหายใจส่วนล่างลดลง นอกจากนี้ยังมีปัจจัยที่ควรคำนึงถึงเพิ่มเติมอีก ได้แก่ ลักษณะเครื่องพ่นละอองที่ใช้ ลักษณะโครงสร้างทางกายวิภาคทั้งระบบทางเดินหายใจส่วนบนและส่วนปลาย และการเตรียมให้กระเปาะเครื่องพ่นยามีปริมาณสารน้ำที่เหมาะสม รวมถึงการให้ผู้ป่วยหายใจทางปากขณะให้ยาผ่านเครื่องพ่นละอองอย่างถูกต้อง ซึ่งจะช่วยลดการตกค้างของอนุภาคยาในช่องปากได้ ทั้งนี้ ขนาดอนุภาคของละอองฝอยที่ต้องการจะต้องน้อยกว่า 5 ไมโครเมตร ยาจึงจะสามารถเข้าถึงระบบทางเดิน

หายใจส่วนล่างได้¹

ปัจจัยของเครื่องพ่นละอองที่ส่งผลต่อการนำส่งยา

การเลือกชนิดเครื่องพ่นละอองให้เหมาะสมมีความสำคัญอย่างมาก โดยการนำส่งยาด้วยเครื่องพ่นละอองที่ต่างกันอาจทำให้ปริมาณยามีความแตกต่างกันได้มากถึง 10 เท่า ดังนั้น จึงควรเลือกประเภทเครื่องพ่นละอองให้เหมาะสม เพื่อให้การนำส่งยาเกิดขึ้นได้อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด¹

ชนิดของการพ่น

หากแบ่งตามกลไกการทำให้เกิดอนุภาคละอองฝอย จะแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ jet nebulizer และ ultrasonic nebulizer

1. Jet nebulizer

เป็นการพ่นยาโดยใช้เครื่องพ่นที่ผลิตแรงอัดอากาศผ่านรูขนาดเล็กเพื่อทำให้เกิดแรงอัดเป็นฝอยละอองขนาดเล็ก โดยยาจะไหลไปตามแก๊สเข้าสู่ทางเดินหายใจ ส่วนใหญ่เป็นการให้ยาในปริมาณที่น้อย สารละลายที่ใส่ในกระเปาะเครื่องพ่นยาต้องอยู่ระหว่าง 2 ถึง 6 มิลลิลิตร เพื่อลดปริมาณยาที่อาจติดค้างอยู่ที่กระเปาะเครื่องพ่นยา นอกจากนี้ อัตราการไหลของแก๊สจะต้องมากกว่าหรือเท่ากับ 6 ลิตรต่อนาที เพื่อจะได้ขนาดอนุภาคละอองฝอยที่เหมาะสม อีกทั้ง สามารถลดเวลาการบริหารยาผ่านเครื่องพ่นยาได้อีกด้วย ซึ่ง

หากปรับสภาวะการพ่นยาได้ตามนี้ จะทำให้ยาไม่ติดค้างอยู่ที่กระเปาะเครื่องพ่นยา และทำให้ได้ยาปริมาณเพียงพอที่จะไปถึงทางเดินหายใจส่วนล่างได้

วิธีการพ่นยาโดยเครื่องแบบนี้นิยมใช้ในทางคลินิกและมักใช้กับยาปฏิชีวนะเนื่องจากสารละลายของยาปฏิชีวนะที่นำมาสูดพ่นมีลักษณะและคุณสมบัติที่หลากหลาย เช่น ความเข้มข้นของยา ความหนืดของยา โดยหากยาที่มีความหนืดมากจะทำให้อัตราการพ่นของเครื่องลดลง ซึ่งส่งผลต่อการนำส่งยาได้ แต่หากใช้เครื่อง jet nebulizer จะทำให้สามารถบริหารยาที่มีความหนืดมากหรือความหนืดน้อยได้อย่างมีประสิทธิภาพ¹

2. Ultrasonic nebulizer

เป็นเครื่องผลิตละอองฝอยโดยอาศัยกระแสไฟฟ้าผ่านตัวนำ ทำให้เกิดคลื่นเสียงความถี่สูง ซึ่งเมื่อคลื่นเสียงมากระทบของเหลวจึงทำให้เกิดเป็นละอองฝอยขนาดเล็กผ่านเข้าไปในทางเดินหายใจ

ข้อดีของการพ่นยาชนิดนี้ คือ สามารถใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ความร่วมมือได้ ไม่ต้องใช้เทคนิคยุ่งยากในการสูดยา ไม่ต้องกลืนหายใจ ให้ยาได้รวดเร็ว และปริมาณมาก สามารถผสมยาได้หลายอย่าง ไม่มีเสียงดังรบกวนจากเครื่อง ส่วนข้อเสียของการพ่นยาชนิดนี้ คือ ไม่สามารถใช้กับยาที่มีความหนืดสูงได้ เช่น ยาปฏิชีวนะบางชนิด รวมถึงยังมีราคาแพง และมีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากการปนเปื้อนในระบบได้ง่าย ดังนั้นการใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยจึงนิยมใช้เป็นแบบ jet nebulizer มากกว่า¹

ปัจจัยของผู้ป่วยต่อการนำส่งยา

การนำส่งยาผ่านทางเดินหายใจขึ้นอยู่กับตัวผู้ป่วยด้วยเช่นกัน ปัจจัยดังกล่าว ได้แก่ ปริมาตรอากาศที่ไหลเข้าออกจากปอดผู้ป่วยต่อการหายใจ 1

ครั้ง หรือ tidal volume โดยหากมีปริมาตรมากจะส่งผลให้ยาไปถึงปลายทางที่เป็นเป้าหมายได้ดี อีกปัจจัยหนึ่ง คือ อัตราการหายใจเข้า ซึ่งจะส่งผลต่อการนำส่งยาไปถึงบริเวณ tracheobronchial ได้ รวมถึงขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดลมของผู้ป่วย ก็เป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ส่งผลต่อการนำส่งยาด้วยเช่นกัน โดยผู้ที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดลมเล็กจะทำให้อนุภาคละอองฝอยเข้าไปได้ลึกกว่า¹

ข้อดีและข้อเสียของการใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอย⁸⁻¹⁰

ข้อดีของการใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอย คือ

1. ยาไปถึงบริเวณเป้าหมายโดยตรง
 2. ลดอาการไม่พึงประสงค์ต่อร่างกาย เนื่องจากการบริหารยาเพื่อให้ถึงเป้าหมายเฉพาะที่ทำให้สามารถลดอาการไม่พึงประสงค์อื่นที่อาจเกิดขึ้นได้
 3. ขนาดยาที่ใช้ต่ำกว่าการบริหารยาทาง systemic โดยที่ยังได้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเท่ากัน
 4. ไม่ต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วย
- ส่วนข้อเสียของการใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอย คือ

1. หลอดลมหดเกร็ง ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้เนื่องจากในสารละลายยาอาจมี pH, osmolarity และ chloride ion concentration ไม่เหมาะสมที่จะใช้กับทางเดินหายใจ ดังนั้นควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิดหลังบริหารยา และในผู้ป่วยบางรายอาจพิจารณาให้ยาขยายหลอดลมเป็น pre-medication ก่อนบริหารยาแบบพ่นละอองฝอย
2. อาจเกิดการปนเปื้อนได้ถ้าล้างไม่สะอาด
3. ผู้เตรียมยาหรือผู้ให้ยาแก่ผู้ป่วยอาจได้รับยานั้นๆ ด้วย ดังนั้น ควรระมัดระวังเป็นอย่างมาก

ในการเตรียมยา โดยควรหลีกเลี่ยงการสัมผัสกับสารละลายยาโดยตรง

จะเห็นว่า การใช้ยาในรูปแบบนี้ นอกจากจะได้รับประโยชน์ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ก็ยังมีผลเสียบางประการที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตาม หากใช้ด้วยความระมัดระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังใช้อย่างใกล้ชิด จะสามารถทำให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์จากการบริหารยาในรูปแบบนี้ รวมถึงมีความปลอดภัยจากการใช้ยาได้

ตัวอย่างการเตรียมยาสำหรับพ่น

ผู้หญิง อายุ 70 ปี ถูกวินิจฉัยเป็นโรค non-tuberculous mycobacteria โดยแพทย์สั่งยาฉีด amikacin ผสมกับ 0.9% normal saline ให้ครบ 4 มิลลิลิตร แล้วใช้กับเครื่องพ่นละอองฝอย

อุปกรณ์ที่ใช้ในการเตรียมยา (รูปที่ 1)

1. ยา amikacin 250mg/2 mL
2. 0.9% normal saline
3. ชุด aerosol nebulizer mask with tubing
4. กระบอกดูดยา
5. หัวเข็ม
6. Alcohol pad
7. แผ่นรัดเพื่อเปิดขวดยา

วิธีการเตรียมยา^{11,12} (รูปที่ 2)

1. เปิดแผ่นเหล็กบนขวดยา amikacin โดยใช้แผ่นรัด

2. นำ alcohol pad เช็ดบริเวณจุกยาง
3. เปิดกระเปาะ 0.9% normal saline

4. ต่อกระบอกยาเข้ากับหัวเข็ม

5. ดูด 0.9% normal saline จากกระเปาะขึ้นมา 2 มิลลิลิตร

6. ดูดยา amikacin เพิ่มขึ้นมาจาก 0.9% normal saline อีก 2 มิลลิลิตร รวมเป็น 4 มิลลิลิตร

ในกระบอกฉีดยา

7. ปิดปลอกหัวเข็ม

วิธีการเตรียมการพ่นยา^{11,12} (รูปที่ 3)

1. หมุนปลายสายหัวใหญ่ของชุด aerosol nebulizer เข้ากับ pipeline oxygen

2. ต่อปลายสายอีกฝั่งที่เป็นหัวเล็กของชุด aerosol nebulizer เข้ากับกระเปาะ nebulizer

3. เปิดฝากระเปาะ nebulizer และกดสารละลายยาจากกระบอกยาลงช่องใส่สารละลาย

4. ปิดฝากระเปาะ nebulizer

5. ต่อหน้ากากด้านบนของกระเปาะ nebulizer

วิธีการพ่นยา^{11,12} (รูปที่ 4)

1. ครอบหน้ากาก

2. ปรับอัตราไหลของ pipeline oxygen ให้มีอัตราไหลที่ 6-8 ลิตรต่อนาที เพื่อให้ได้ขนาดอนุภาคที่เหมาะสม

3. ให้ผู้ป่วยครอบหน้ากากหายใจเข้าออกปกติด้วย tidal breathing ผ่าน facemask โดยทิ้งไว้ประมาณ 10-15 นาทีหรือจนกว่าจะหมด

หลักสำคัญในการบริหารยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอย คือ การเตรียมยา โดยเลือกสารน้ำที่จะนำมาผสมกับยาให้มีความเหมาะสม รวมถึงปริมาณที่ต้องใส่ลงในกระเปาะเครื่องพ่นยาจะต้องมีปริมาณเพียงพอเพื่อให้ยาไม่ติดค้างอยู่ที่ภาชนะ ซึ่งจากแนวทางเวชปฏิบัติได้แนะนำให้ผสมยาให้ได้สารละลายยารวม 4 มิลลิลิตร ซึ่งขณะการเตรียมยา จะต้องระวังไม่ให้เกิดการปนเปื้อน นอกจากนี้ ขั้นตอนการบริหารยาก็มีความสำคัญเช่นกัน โดยจะต้องต่ออุปกรณ์ให้ถูกต้อง ปรับ flow rate ให้มีความเหมาะสม และครอบหน้ากากในระยะเวลาที่เพียงพอเพื่อให้สามารถนำส่งยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยให้ไปถึงบริเวณเป้าหมายที่ต้องการและได้ผลการรักษาอาการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนล่างได้อย่างมีประสิทธิภาพ



รูปที่ 1 อุปกรณ์ที่ใช้ในการเตรียมยา amikacin สำหรับพ่น



1



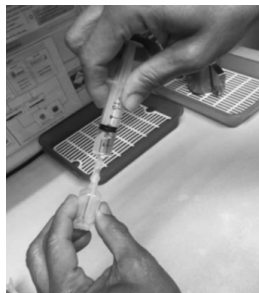
2



3



4



5



6



7



8

รูปที่ 2 วิธีการเตรียมยา amikacin สำหรับพ่น



1



2



3



4

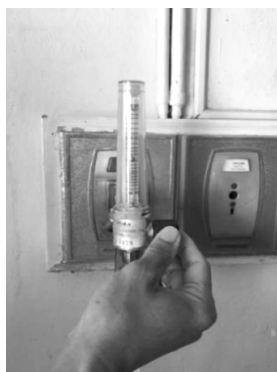


5

รูปที่ 3 วิธีการเตรียมพ่นยา amikacin



1



2



3

รูปที่ 4 วิธีการพ่นยา amikacin

บทสรุป

การใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยยังเป็นวิธีที่มีประโยชน์ในการรักษาโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนล่างในปัจจุบัน โดยสามารถทำให้ยาไปถึงบริเวณเป้าหมายโดยตรงและลดอาการไม่พึงประสงค์ทาง systemic ได้ อย่างไรก็ตาม การให้ยาวิธีนี้ยังมีข้อพึงระวังที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยหลังจากการบริหารอันได้แก่ การเกิดหลอดลมอักเสบหลังได้รับยา จึง

จำเป็นอย่างมากที่จะต้องติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น โดยเฉพาะหากยาฉีดที่นำมาเตรียมมีส่วนผสมของสารกันเสีย นอกจากนี้ เกสเซอร์และบุคลากรสาธารณสุขควรที่จะสามารถสอนผู้ป่วยให้รู้หลักการการใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยผ่านเครื่องพ่นละอองได้อย่างถูกต้องและมีประสิทธิภาพ เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดกับผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

- Hagerman JK, Hancock KE, Klepser ME. Aerosolised antibiotics: a critical appraisal of their use. *Expert Opin Drug Deliv* 2006;3(1):71-86.
- Flume PA, VanDevanter DR. Clinical applications of pulmonary delivery of antibiotics. *Adv Drug Deliv Rev* 2015;85:1-6.
- Maselli DJ, Keyt H, Restrepo MI. Inhaled antibiotic therapy in chronic respiratory diseases. *Int J Mol Sci* 2017;18(5).pii. E1062.
- Quon BS, Goss CH, Ramsey BW. Inhaled antibiotics for lower airway infections. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(3):425-34.
- Kirkby S, Novak K, McCoy K. Aztreonam (for inhalation solution) for the treatment of chronic lung infections in patients with cystic fibrosis: an evidence-based review. *Core Evid* 2011;6:59-66.
- Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017;72(Suppl 2):ii1-ii64.
- Zarogoulidis P, Kioumis I, Porpodis K, Spyrtos D, Tsakiridis K, Huang H, et al. Clinical experimentation with aerosol antibiotics: current and future methods of administration. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:1115-34.
- Cairo JM, Pilbeam SP. *Mosby's respiratory care equipment*. St. Louis, Mosby, 2004.
- อานนท์ จาตกานนท์. ยาที่บริหารโดยการพ่นละอองฝอย (aerosolized medication). *สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย*.
- Kuhn RJ. Formulation of aerosolized therapeutics. *Chest* 2001;120(3):94S-8S.
- Gardenhire DS, Ari A, Hess D, Myers TR. A guide to aerosol delivery devices for respiratory therapists. 3rd ed. Irving, Texas: American Association for Respiratory Care; 2013.
- อรพรรณ โพชนุกูล. การรักษาโรคติดเชื้อด้วยละอองฝอย. ใน: สมบูรณ์ จันทรสกุลพร, เบญจมาศ ช่วยชู, อรพรรณ โพชนุกูล, วีระศักดิ์ แก้วอมตวงศ์, บรรณารักษ์. *ตำราโรคติดเชื้อ*. กรุงเทพฯ: สมาคมสภาองค์กรโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย; 2556. หน้า 261-84.

แบบทดสอบบทความการศึกษาต่อเนื่อง

จงเลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงข้อเดียว

1. การใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยถูกนำมาใช้ในโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนล่างใดต่อไปนี้เป็นโรคแรก
 - ก. Cystic fibrosis
 - ข. Non-tuberculous mycobacteria
 - ค. Non-cystic fibrosis bronchiectasis
 - ง. Ventilator-associated pneumonia
2. โรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนล่างโรคใดมีสาเหตุมาจากพันธุกรรม
 - ก. Cystic fibrosis
 - ข. Non-tuberculous mycobacteria
 - ค. Non-cystic fibrosis bronchiectasis
 - ง. Ventilator-associated pneumonia
3. ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยใดต่อไปนี้ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาให้มีข้อบ่งใช้กับผู้ป่วยที่เป็นโรค cystic fibrosis
 - ก. Azithromycin
 - ข. Cefazolin
 - ค. Netilmicin
 - ง. Tobramycin
4. ยาใดต่อไปที่ British Thoracic Society ได้รับใน Guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease ว่าให้ใช้ในการรักษาการติดเชื้อ Non-tuberculous mycobacteria
 - ก. Amikacin
 - ข. Colistin
 - ค. Gentamicin
 - ง. Netilmicin
5. ยาปฏิชีวนะใดถูกนำมาใช้ในรูปแบบพ่นละอองฝอยในผู้ป่วยที่เป็น ventilator-associated pneumonia โดยสามารถใช้ในรูปแบบสูตรเสริมจากการให้ยาฉีด (adjunctive therapy) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ multidrug-resistant gramnegative
 - ก. Cefoxitin
 - ข. Colistin
 - ค. Minocycline
 - ง. Tigecycline
6. หลักการของเครื่องพ่นละอองฝอย (nebulizer) ได้แก่
 - ก. เปลี่ยนอนุภาคของแข็งให้กลายเป็นของเหลว
 - ข. เปลี่ยนอนุภาคของสารละลายให้มีความแข็งตัวเพิ่มขึ้น
 - ค. เปลี่ยนสารละลายยาที่อยู่ในสภาวะของเหลวไปอยู่ในสภาวะของแข็ง
 - ง. เปลี่ยนสารละลายยาที่อยู่ในสภาวะของเหลวไปอยู่ในสภาวะแขวนลอยในอากาศ

7. ปัจจัยใดที่ไม่ส่งผลต่อการนำส่งยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอยไปสู่บริเวณเป้าหมาย
 - ก. ชนิดของยาปฏิชีวนะ
 - ข. ลักษณะเครื่อง nebulizer
 - ค. ปริมาณสารน้ำที่เหมาะสมในกระเปาะ nebulizer
 - ง. ลักษณะโครงสร้างทางกายวิภาคศาสตร์ของระบบทางเดินหายใจ
8. ข้อใดกล่าวถูกต้อง
 - ก. ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอย นิยมใช้ ultra-sonic nebulizer
 - ข. ขนาดอนุภาคของละอองฝอยที่ต้องการจะต้องมากกว่า 5 ไมโครเมตร
 - ค. ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดลมของผู้ป่วยส่งผลต่อการนำส่งยาผ่านเครื่อง nebulizer
 - ง. การขนส่งยาผ่านเครื่อง nebulizer จะมียาเข้าปอดร้อยละ 30 ของปริมาณยาทั้งหมดที่บริหารเข้าไป
9. ข้อใดกล่าว ไม่ถูกต้อง
 - ก. ยากลุ่ม monobactams เป็นกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์กับเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก
 - ข. โรค non-cystic fibrosis bronchiectasis เกิดขึ้นโดยไม่มีมีความเกี่ยวข้องกับพันธุกรรม
 - ค. การติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่ระบบทางเดินหายใจส่วนล่างมักจะเป็นสาเหตุให้อาการหอบกำเริบ
 - ง. ในสารละลายยาฉีดมี preservative ดังนั้นหากนำมาบริหารผ่านเครื่อง nebulizer สามารถส่งผลให้เกิดการระคายเคืองทางเดินหายใจจนเกิดหลอดลมหดเกร็งได้
10. ข้อใดไม่ใช่ข้อดีของการใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอย
 - ก. ลดผลข้างเคียงทาง systemic
 - ข. ยาไปถึงบริเวณเป้าหมายโดยตรง
 - ค. มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนล่างได้ดีกว่ายาฉีด
 - ง. ขนาดยาที่ใช้ต่ำกว่าการบริหารยาทาง systemic โดยได้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเท่ากัน
11. สารน้ำใดที่สามารถใช้ผสมกับยา amikacin เพื่อใช้ในการบริหารยาแบบพ่นละอองฝอย
 - ก. Sterile water
 - ข. Normal saline 0.9%
 - ค. Dextrose 5% in water
 - ง. Lactated Ringer's solution
12. ปริมาณสารละลายที่เหมาะสมในกระเปาะ nebulizer ควรเป็นเท่าใด
 - ก. 1 มิลลิลิตร
 - ข. 4 มิลลิลิตร
 - ค. 8 มิลลิลิตร
 - ง. 10 มิลลิลิตร
13. ควรปรับอัตราไหลของแก๊สผ่านเครื่องพ่นละอองฝอยให้มีอัตราไหลเท่าใด จึงจะได้ขนาดอนุภาคละอองฝอยที่เหมาะสม
 - ก. 2-4 ลิตรต่อนาที
 - ข. 4-6 ลิตรต่อนาที
 - ค. 8-10 ลิตรต่อนาที
 - ง. 10-12 ลิตรต่อนาที

14. หลังจากครอบหน้ากากพ่นยาของเครื่องพ่นละอองฝอยแล้ว ผู้ป่วยควรหายใจเข้าออกปกติเป็นเวลาประมาณเท่าใดจึงจะมั่นใจว่าได้รับยาครบถ้วน
- ก. 2-5 นาที
 - ข. 5-10 นาที
 - ค. 10-15 นาที
 - ง. 15-20 นาที

15. อาการไม่พึงประสงค์ใดที่ควรติดตามหลังบริหารยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอย
- ก. ปากแห้ง
 - ข. อาการชัก
 - ค. ผื่นแพ้ที่ผิวหนัง
 - ง. หลอดลมหดเกร็ง

กระดาษคำตอบ

เรื่อง การใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอย

รหัส 2003-1-000-002-04-2561 จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

ศุภญา วณิชเวทย์พิบูล

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

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

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

ท่านต้องการให้แจ้งผลการตรวจข้อสอบไปยัง

- () E-mail ของท่าน คือ
- () ไปรษณีย์บัตรหรือซองเปล่าติดแสตมป์จำนวน 1 หน้าของถึงตัวท่านเอง 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

การใช้ยาปฏิชีวนะแบบพ่นละอองฝอย

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					

