



TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

ผลของการบริบาลทางเภสัชกรรมต่อปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย
ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

The impact of pharmaceutical care to the quantity and cost of unused medication in
end-stage renal disease patients undergo hemodialysis and peritoneal dialysis. 67

กนกวรรณ เวธน์ภาติน, จารุวรรณ งามขำ

บทความปริทัศน์ (Review Article)

Ranolazine ในการรักษาภาวะเจ็บเค้นอกแบบเรื้อรัง 78

นทีเทพ รัตนวิภาณนท์, วิจารณ์ บุญมาก

พิษวิทยา (Toxicology)

งูพิษ : พิษและการดูแลรักษา

venomous snake : toxicologic and treatment 87

อุไรวรรณ ศิลปศุภกรวงศ์

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

Statin-associated Myopathy: Mechanism and Management 100

ชนัญฐิตา เมืองคำ

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-08-2560

Valproate-induced Hyperammonemic Encephalopathy 121

จันทร์นภัสส์ ชะตาคำ

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-003-08-2560



วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

วัตถุประสงค์

: เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการวิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิก

บรรณาธิการที่ปรึกษา

: ญญ.รศ. ชิตา นิงสานนท์, ญญ. ปราณีย์ ภิญโญวัชรการ

(Editorial Consultants)

บรรณาธิการ

: ญญ.รศ.ดร. บุษบา จินดาวิจักษณ์

(Editor)

รองบรรณาธิการ

: ภก.ผศ. ธนรัตน์ สรवलเสน่ห์

(Vice-editor)

กองบรรณาธิการ

: ญญ.รศ.ดร. นลินี พูลทรัพย์, ภก.รศ.ดร. ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ,
ภก.รศ. ปรีชา มณฑานติกุล, ญญ.รศ.ดร. ไพยม วงศ์ภูวรักษ์,
ภก.รศ.ดร. อรัณย์ เจษฎาญาณเมธา, ภก.ผศ.ดร. จิรพงศ์ สุขศิริวงษ์,
ภก.ผศ.ดร. ชานุกิจ พุฒิเลพงษ์, ภก.ผศ.ดร. เชิดชัย สุนทรภาส,
ภก.ผศ. ธนรัตน์ สรवलเสน่ห์, ญญ.ผศ.ดร. พัทธวิภา สุวรรณพรหม,
ญญ.ผศ.ดร. วีรวรรณ อุทัยภักดี, ญญ.ผศ.ดร. ศิริตรี สุทธิจิตต์,
ภก.ผศ.ดร. แสง วชิระชนกิจ, ภก. พีรวัฒน์ จินาทองไทย,
ญญ.อ.ดร. กฤตติกา ตัญญาแสนสุข, ญญ. ลักษณา สุวรรณน้อย,
ญญ. วิมล อนันต์สกุลวัฒน์, ภก. ศุภทัต ชุมนุวัฒน์, ญญ. อัมพร อยู่บาง
: ญญ. จันทกานต์ เทียนเงิน

(Editorial Board &

Peer Reviewers)

ผู้จัดการวารสาร

(TJHP Manager)

ผู้ช่วยผู้จัดการวารสาร

: ญญ. มยุรี องค์กรเจริญ

(TJHP Assistant Manager)

ฝ่ายศิลป์

: บริษัท ประชาชน จำกัด

(Graphic & Design)

สำนักพิมพ์

: บริษัท ประชาชน จำกัด

(Publisher)

เจ้าของ

: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

(Owner)

Website ของสมาคม

: <http://www.thaihp.org>

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

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

คำชี้แจงจากบรรณาธิการ

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่สองของปี พ.ศ. 2560 ซึ่งยังคงออกต่ำกว่ากำหนด ด้วยปัญหาด้านบริหารจัดการและอุปสรรคทางเทคนิคบางประการ แต่ยังคงมีบทความนิพนธ์ต้นฉบับ และ บทความวิชาการ ที่น่าสนใจ จำนวนรวม 5 เรื่อง

บทความนิพนธ์ต้นฉบับจำนวน 1 เรื่อง เป็นเรื่องผลของการบริหารทางเภสัชกรรมต่อปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง การศึกษานี้ดำเนินการที่โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งเป็นโรงพยาบาลขนาดใหญ่ ได้ผลการศึกษาที่ทำให้เห็นว่าการให้การบริหารทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกร สามารถช่วยลดจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหายาเหลือใช้ และสามารถลดปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ ลงได้ ซึ่งจะส่งผลดีต่อเศรษฐกิจฐานะของผู้ป่วย และโรงพยาบาล ได้

บทความวิชาการในวารสารฉบับนี้มีจำนวน 4 เรื่อง เรื่องหนึ่งเป็นเรื่องยา ranolazine ที่นำมาใช้ในการรักษาภาวะเจ็บเค้นอกแบบเรื้อรัง นับเป็นทางเลือกใหม่และยานี้ส่งผลน้อยต่ออัตราการเต้นหัวใจและความดัน systolic ของผู้ป่วย สามารถใช้ได้ยาวๆ หรือใช้ร่วมกับการรักษาด้วยยาชนิดอื่น

บทความวิชาการเรื่องที่สองเป็นเรื่องเกี่ยวกับงูพิษ ผู้อ่านจะได้ทราบว่า มีพิษงูประเภทใดบ้าง ก่อให้เกิดอาการพิษต่อระบบและอวัยวะใดของร่างกาย และจะรักษาได้อย่างไร นอกจากนี้ยังให้ข้อมูลเกี่ยวกับเซรุ่มแก้พิษงู ทำให้สามารถเลือกใช้ได้อย่างถูกต้อง

บทความวิชาการอีก 2 เรื่อง เป็นบทความการศึกษาต่อเนื่อง เรื่องแรกคือ Statin-associated Myopathy: Mechanism and Management และ เรื่องที่สองคือ Valproate-induced Hyperammonemic Encephalopathy เภสัชกรสามารถอ่านและตอบคำถามท้ายบทเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้

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 วชิระธนกิจ, วีระ ดุลย์สุประภา, ธมลวรรณ นันทา, ธรรมฤทธิ์ สินธุสกุล. การประเมิน การตรวจติดตามการไต่ยาในผู้ป่วยจิตเวช 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



ผลของการบริบาลทางเภสัชกรรมต่อปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

กนกวรรณ เวธน์ภาดิน, ภ.บ.*, จารุวรรณ งามขำ, ภ.บ.*

กนกวรรณ เวธน์ภาดิน, จารุวรรณ งามขำ, ผลของการบริบาลทางเภสัชกรรมต่อปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2560;27(2):67-77.

ความเป็นมา: ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือล้างไตทางช่องท้อง มักพบภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะแร่ธาตุและกระดูกผิดปกติ ภาวะโลหิตจาง ภาวะโรคติดเชื้อ รวมทั้งโรคอื่น ๆ ทำให้ต้องพบแพทย์บ่อยครั้งและได้รับยาหลายชนิด อันนำมาซึ่งค่าใช้จ่ายด้านยาที่สูงขึ้น และอาจนำไปสู่การเกิดปัญหาหาเหลือใช้ได้

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของการบริบาลทางเภสัชกรรมต่อร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง รวมถึงเปรียบเทียบความแตกต่างของร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

วิธีวิจัย: เป็นการวิจัยแบบกลุ่มเดี่ยวเปรียบเทียบก่อนหลัง โดยเก็บข้อมูลที่คลินิกฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและคลินิกล้างไตทางช่องท้อง ณ โรงพยาบาลศิริราช ตั้งแต่เดือนพฤษภาคมถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 โดยเภสัชกรแนะนำให้ผู้ป่วยนำยาเหลือใช้มาด้วยทุกครั้งที่มาตรวจตามนัด แล้วเก็บข้อมูลด้านปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ ติดต่อกัน 3 ครั้ง ผลลัพธ์ได้แก่ ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้

ผลการศึกษา: จากการเก็บข้อมูลครั้งที่ 1 (baseline), 2 และ 3 ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 45 ราย พบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหาเหลือใช้ทั้งหมด 41 ราย (ร้อยละ 91.1), 37 ราย (ร้อยละ 82.2) และ 29 ราย (ร้อยละ 64.4) นับปริมาณยาเหลือใช้ได้ทั้งหมด 15,665 หน่วย (ร้อยละ 47.3), 9,460 หน่วย (ร้อยละ 26.4) และ 7,582 หน่วย (ร้อยละ 22.5) ของปริมาณยาที่แพทย์สั่งจ่าย คิดเป็นมูลค่ายาเหลือใช้ 78,717 บาท (ร้อยละ 15.8) 47,556 บาท (ร้อยละ 8.4) และ 30,210 บาท (ร้อยละ 5.9) ของมูลค่ายาในใบสั่ง ตามลำดับ พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ที่ได้จากการเก็บข้อมูลครั้งที่ 3 ภายหลังให้การบริบาลทางเภสัชกรรมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องไม่พบความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ เมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมพบว่าภายหลังให้การบริบาลทางเภสัชกรรม มีร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง ไม่พบความแตกต่างระหว่างร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหาเหลือใช้ แต่พบปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

บทสรุป: การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมโดยเภสัชกร ช่วยลดจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง โดยไม่พบความแตกต่างในจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

คำสำคัญ: การบริบาลทางเภสัชกรรม ยาเหลือใช้ ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

Wetpakin K., Ngamkam J. The impact of pharmaceutical care to the quantity and cost of unused medication in end-stage renal disease patients undergo hemodialysis and peritoneal dialysis. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2017;27(2):67-77.

Background: Patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis or peritoneal dialysis usually have several complications such as cardiovascular disease, mineral and bone disorders, anemia, infectious diseases and other comorbidities. This led them to see doctor frequently and be prescribed many items of medication which caused high medication cost and might lead to unused medication problems.

Objectives: To study the impact of pharmaceutical care on the number of patients with unused medication problems, quantity and cost of unused medications in hemodialysis (HD) patients and peritoneal dialysis (PD) patients. And to compare the differences of the number of patients with unused medication problems, quantity and cost of unused medications between HD and PD patients.

Method: A one group pre- and post-test design study was conducted in HD and PD patient at dialysis clinic, Siriraj hospital, during May to December, 2016. By pharmacist's counseling, the patients were advised to bring their medications with them every hospital visit. The pharmacist clarified and recorded the number of patient with unused medication problem, quantity and cost of unused medications found in 3 consecutive visit. The outcomes were the number of patient with unused medication problems, quantity and cost of unused medications. The differences of the outcomes between HD and PD patient were also investigated.

Results: From 45 dialysis patients, we found 41 patients (91.1%) from the first visit (baseline), 37 patients (82.2%) from the second visit and 29 patients (64.4%) from the third visit had unused medication problems with the unused medications of 15,665 units (47.3%), 9,460 units (26.4%) and 7,582 units (22.5%) of the total prescription drug amount and cost were 78,717 baht (15.8%), 47,556 baht (8.4%) and 30,210 baht (5.9%) of the total prescription drug cost, respectively. The number of patients with unused medication problems, quantity and cost of unused medications decreased significantly after pharmaceutical care was done after the third visit ($p < 0.05$). When comparing between HD and PD patient, there were no significant difference in all outcomes. In HD patient, all of the outcomes decreased significantly. In PD patient, we found no differences in the number of patient with unused medication problem among three visits. But the quantity and cost were trending down ($p < 0.05$).

Conclusion: Pharmaceutical care performed by pharmacist can reduce the number of patients with unused medication problems, quantity and cost of unused medications in all HD and PD patients, but the outcomes between HD and PD patient were not significantly different.

Keyword: Pharmaceutical care, unused medications, hemodialysis patients, peritoneal dialysis patients

บทนำ

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือล้างไตทางช่องท้อง มักพบภาวะแทรกซ้อนหลายประการ เช่น ภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะแร่ธาตุและกระดูกผิดปกติ ภาวะโลหิตจาง ภาวะโรคติดเชื้อ รวมทั้งโรคอื่นๆ ทำให้ต้องพบแพทย์เป็นประจำและได้รับยาาร่วมหลายชนิด

อันนำมาซึ่งค่าใช้จ่ายด้านยา และอาจนำไปสู่การเกิดปัญหายาเหลือใช้ได้

ในปี พ.ศ.2557 Jan Flint และคณะ¹ สํารวจปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จากยาที่ผู้ป่วยนำมาส่งคืนพบว่าผู้ป่วยจำนวน 53 ราย นำยาเหลือใช้มาส่งคืนคิดเป็นมูลค่ายาเหลือใช้ทั้งหมด 6,559.8 ปอนด์ หรือ

ประมาณ 282,000 บาท และคิดเป็นมูลค่าเฉลี่ย 5,320 บาทต่อราย โดยยาเหลือใช้ที่มีปริมาณมากที่สุดได้แก่ alfacalcidol และยาเหลือใช้ที่มีมูลค่าสูงที่สุด ได้แก่ ยากลุ่ม calcimimetic และ ยากลุ่ม non-calcium based phosphate binder คิดเป็นมูลค่า 6,232.3 ปอนด์ หรือประมาณ 268,000 บาท สำหรับการศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับยาเหลือใช้ในประเทศไทย²⁻⁶ มีการเก็บข้อมูลด้วยวิธีที่แตกต่างกัน ทั้งการวิเคราะห์ในเรื่องปริมาณ มูลค่ายาเหลือใช้ จากการสำรวจโดยการออกเยี่ยมบ้าน และเก็บข้อมูลจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยหรือผู้ดูแลด้วยแบบสอบถามที่ได้จัดทำขึ้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่ทำการวิเคราะห์มูลค่ายาเหลือใช้ในผู้ป่วยโรคเรื้อรัง ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไขมันในเลือดผิดปกติ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โดยวิเคราะห์ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ที่ได้จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ในโรงพยาบาล พบว่าเกิดปัญหายาเหลือใช้ในผู้ป่วยร้อยละ 27 ถึงร้อยละ 90 ของผู้ป่วยทั้งหมด และสามารถวิเคราะห์เป็นมูลค่ายาเหลือใช้ต่อหนึ่งใบสั่งยาได้ประมาณร้อยละ 4 ของมูลค่าใบสั่งยา⁷ อย่างไรก็ตามยังไม่พบการศึกษาข้อมูลยาเหลือใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในประเทศไทย ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักได้รับยาหลายขนาน ทำให้การรักษามีมูลค่าสูง อีกทั้งยังทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เสี่ยงต่อการเกิดปัญหาจากการใช้ยาอันเนื่องมาจากยาเหลือใช้ เช่น ปัญหาเรื่องยาซ้ำซ้อน ยาหมดอายุ รวมถึงปัญหาค่าใช้จ่ายด้านยาที่อาจส่งผลกระทบต่อตัวผู้ป่วยและภาครัฐ จากปัญหาดังกล่าวไปข้างต้น ส่งผลให้ผู้วิจัยมีความสนใจและทำการศึกษาถึงปัญหายาเหลือใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง รวมถึงผลกระทบจากการให้บริหารทางเภสัชกรรมต่อปัญหายาเหลือใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลของการบริหารทางเภสัชกรรม

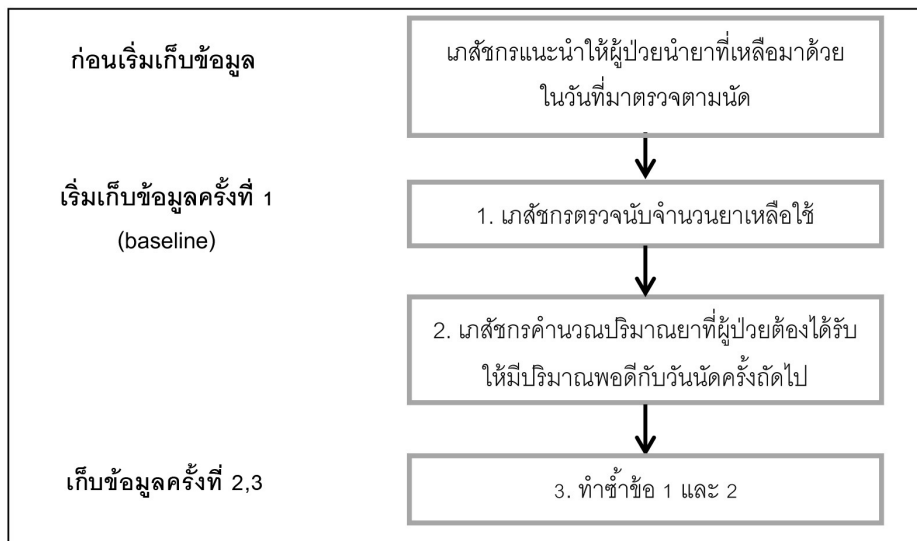
ต่อร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหายาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง รวมถึงเปรียบเทียบความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหายาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

วิธีวิจัย

การวิจัยแบบกลุ่มเดียวเปรียบเทียบก่อน-หลัง ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis; HD) และผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis; PD) ณ หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลศิริราช ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 โดยเภสัชกรผู้ปฏิบัติงาน ณ หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลศิริราช แนะนำให้ผู้ป่วยนำยาที่เหลือมาด้วยในวันที่มาตรวจตามนัด แล้วติดตามการเกิดปัญหายาเหลือใช้ รวมถึงปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ติดต่อกัน 3 ครั้ง โดยที่การเก็บข้อมูลครั้งที่ 1 เป็นการรวบรวมข้อมูลปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้พื้นฐาน (baseline) ได้แสดงขั้นตอนการดำเนินงานในรูปที่ 1 กำหนดขนาดของกลุ่มตัวอย่างโดยใช้โปรแกรมคำนวณขนาดตัวอย่าง ซึ่งคำนวณจำนวนตัวอย่างได้ทั้งสิ้น 45 ราย งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล รหัสโครงการ 044/2559 (EC2)

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัคร (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี บริบูรณ์ ที่เข้ารับการรักษาที่หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลศิริราช (คลินิกฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและคลินิกล้างไตทางช่องท้อง) ในช่วงเวลาการปฏิบัติงานในเวลาราชการของเภสัชกรและยินยอมเข้าร่วมในการศึกษา



รูปที่ 1 ขั้นตอนการดำเนินงาน

2. ผู้ป่วยได้รับยาประจำจากแพทย์ที่หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลศิริราช

3. ผู้ป่วยสามารถสื่อสารเพื่อให้ข้อมูลได้

เกณฑ์การคัดออกผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัคร (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วย PD ที่ได้รับการตรวจ แต่ไม่ได้รับยาประจำจากทางหน่วยไตเทียม เนื่องจากสาเหตุอื่น เช่น มารับน้ำยาล้างไตเท่านั้น

2. ผู้ป่วยที่ส่งต่อมาเพื่อรับการรักษาเพียงครั้งเดียว ไม่มีนัดเพื่อมาตรวจรักษาอีก

เกณฑ์การถอนผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัครหรือยุติการเข้าร่วมการวิจัย (Withdrawal or termination criteria)

1. ผู้ป่วยเสียชีวิต

2. ผู้ป่วยที่ไม่ได้มารับการตรวจรักษาตามนัดมากกว่า 2 สัปดาห์

นิยามตัวแปร

ยาเหลือใช้ หมายถึง ยาที่ผู้ป่วยใช้ประจำ อยู่ในสภาพดี ไม่หมดอายุ สามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้ในผู้ป่วยรายเดิม และเป็นยาที่รับจากแพทย์ ณ หน่วย

ไตเทียม โรงพยาบาลศิริราชเท่านั้น โดยมีปริมาณยาเหลืออยู่มากกว่า 2 สัปดาห์ ณ วันที่มาพบแพทย์ตามนัด (โดยปกติแพทย์จะสำรองยาให้ผู้ป่วยไว้เป็นจำนวน 2 สัปดาห์ เพื่อให้ผู้ป่วยมียาใช้หากเกิดการเลื่อนนัด) โดยในการวิจัยนี้จะเก็บข้อมูลยาทุกชนิด ยกเว้นยาทาภายนอกและยาน้ำ เนื่องจากยาดังกล่าวเมื่อเปิดใช้แล้ว มีอายุยาหลังเปิดใช้ประมาณ 6 เดือน ทำให้ยานั้นไม่สามารถเก็บไว้ใช้ได้เป็นเวลานาน ซึ่งแตกต่างจากยาเม็ดที่มีวันหมดอายุกำกับอย่างชัดเจนที่แผงบรรจุยาและมีอายุยาวนานกว่า 1 ปี

มูลค่ายาเหลือใช้ หมายถึง มูลค่ายาที่คำนวณได้จากราคาต่อหน่วยของยาเหลือใช้ โดยอ้างอิงตามราคาขายยาของโรงพยาบาลศิริราช ณ วันที่ 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2559

ร้อยละของผู้ป่วยที่มีปัญหายาเหลือใช้ หมายถึง จำนวนผู้ป่วยที่มีปัญหายาเหลือใช้ x 100/ จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด

ร้อยละของปริมาณยาเหลือใช้ หมายถึง ปริมาณยาเหลือใช้ x 100/ ปริมาณยาที่แพทย์สั่ง

ร้อยละของมูลค่ายาเหลือใช้ หมายถึง มูลค่า

ยาเหลือใช้ $\times 100 /$ มูลค่าในใบสั่ง

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

วิเคราะห์ข้อมูลโดยโปรแกรม Statistic Package for the Social Science (SPSS) version 18.0 โดยใช้สถิติแบบพรรณนา ได้แก่ ค่าเฉลี่ย ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และสถิติแบบอนุมาน ได้แก่ สถิติ McNemar's Chi-Square test สถิติ Paired Samples T-test หรือ Wilcoxon Signed Ranks Test สถิติ Chi-Square test, T-Test หรือ Mann-Whitney U test ตามการแจกแจงของข้อมูล

ผลการวิจัย

จากผู้ป่วยจำนวน 45 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วย HD จำนวน 21 ราย และผู้ป่วย PD จำนวน 24 ราย มีลักษณะพื้นฐานดังแสดงในตารางที่ 1 เมื่อเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานระหว่างผู้ป่วย HD และผู้ป่วย PD ในด้านเพศ อายุ จำนวนสถานพยาบาลที่ใช้บริการ จำนวนแผนกที่ใช้บริการ จำนวนโรคประจำตัว และ

จำนวนยาโรคไต พบว่าไม่แตกต่างกัน เฉพาะระยะเวลาที่เริ่มฟอกเลือดหรือล้างไตจนถึงปัจจุบัน จำนวนสัปดาห์ที่แพทย์นัดมาตรวจและจำนวนการเข้านอนโรงพยาบาลในช่วง 6 เดือนก่อนเก็บข้อมูล ที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

จำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหายาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ในผู้ป่วย HD และ PD

จากการเก็บข้อมูลยาเหลือใช้ในผู้ป่วย HD และ PD ทั้งหมด 45 ราย พบผู้ป่วยที่เกิดปัญหายาเหลือใช้จากการเก็บข้อมูลครั้งที่ 1, 2 และ 3 เท่ากับ 41 ราย (ร้อยละ 91.1), 37 ราย (ร้อยละ 82.2) และ 29 ราย (ร้อยละ 64.4) ตามลำดับ ได้แสดงผลการติดตามปัญหายาเหลือใช้ในผู้ป่วย HD และผู้ป่วย PD ในตารางที่ 2 ภายหลังการเก็บข้อมูลครั้งที่ 1 และ 3 พบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหายาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้มีแนวโน้มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และมีแนวโน้มจำนวนรายการยาเหลือใช้เฉลี่ยต่อรายลดลง จากการเก็บข้อมูลครั้งที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ลักษณะ	Total (n=45)	HD (n=21)	PD (n=24)	P-value
เพศ (ร้อยละ)				0.526 ^c
ชาย	30 (66.7)	13 (61.9)	17 (70.8)	
หญิง	15 (33.3)	8 (38.1)	7 (29.2)	
อายุ (ปี)	62.8 $\pm$ 16.1	63.9 $\pm$ 11.7	62.0 $\pm$ 19.4	0.918 ^b
ระยะเวลาที่เริ่มฟอกเลือดหรือล้างไตจนถึงปัจจุบัน (ปี)	6.0 $\pm$ 5.3	9.9 $\pm$ 5.4	2.5 $\pm$ 1.5	<0.05 ^b
จำนวนสถานพยาบาลที่ใช้บริการ	1.1 $\pm$ 0.4	1.0 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.4	0.617 ^b
จำนวนแผนกที่ใช้บริการ	1.9 $\pm$ 1.0	1.8 $\pm$ 0.9	2.0 $\pm$ 1.1	0.607 ^b
จำนวนโรคประจำตัว	3.9 $\pm$ 1.3	3.4 $\pm$ 1.5	4.3 $\pm$ 1.0	0.060 ^b
จำนวนยาที่ใช้ประจำ	13.4 $\pm$ 3.3	13.5 $\pm$ 3.2	13.3 $\pm$ 3.4	0.785 ^a
จำนวนยาโรคไต	11.4 $\pm$ 2.8	12.2 $\pm$ 2.9	10.8 $\pm$ 2.5	0.107 ^b
จำนวนสัปดาห์ที่แพทย์นัดมาตรวจ (สัปดาห์)	5.4 $\pm$ 2.2	4.0 $\pm$ 0.0	6.6 $\pm$ 2.4	<0.05 ^b
จำนวนการเข้านอนโรงพยาบาลในช่วง 6 เดือนก่อนเก็บข้อมูล	0.9 $\pm$ 1.2	0.4 $\pm$ 0.6	1.3 $\pm$ 1.4	0.007 ^b

^a คือ T-test

^b คือ Mann-Whitney U test

^c คือ Chi-square test

(baseline) 5.6 ± 3.5 รายการ เป็น 3.9 ± 3.8 รายการ จากการเก็บข้อมูลครั้งที่ 3 ดังแสดงในตารางที่ 2

ในกลุ่มผู้ป่วย HD จำนวน 21 ราย พบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหยาเหื่อไข ปริมาณและมูลค่ายาเหื่อไข ดังแสดงในตารางที่ 3 พบว่าทั้งจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหยาเหื่อไข ปริมาณและมูลค่ายาเหื่อไขมีแนวโน้มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ภายหลังการให้บริบาลทางเภสัชกรรม

ในกลุ่มผู้ป่วย PD จำนวน 24 ราย พบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหยาเหื่อไข ปริมาณและมูลค่ายา

เหื่อไข ดังแสดงในตารางที่ 4 พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหยาเหื่อไขมีแนวโน้มลดลงจากร้อยละ 95.8 เป็นร้อยละ 75 แต่ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนปริมาณและมูลค่ายาเหื่อไขมีแนวโน้มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ภายหลังการให้บริบาลทางเภสัชกรรม

อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบปัญหาหยาเหื่อไขจากการเก็บข้อมูลครั้งที่ 1 และ 3 ระหว่างกลุ่มผู้ป่วย HD และ PD พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหยาเหื่อไข ปริมาณและมูลค่ายาเหื่อไขไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 2 ผลลัพธ์จากการติดตามปัญหาหยาเหื่อไขในผู้ป่วย HD และ PD

ผลลัพธ์	ครั้งที่ 1 (baseline)	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	P-value*
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหยาเหื่อไข (ราย)	41 (ร้อยละ 91.1)	37 (ร้อยละ 82.2)	29 (ร้อยละ 64.4)	$<0.05^x$
ปริมาณยาเหื่อไข (หน่วย)	15,665 (ร้อยละ 47.3)	9,460 (ร้อยละ 26.4)	7,582 (ร้อยละ 22.5)	$<0.05^y$
ปริมาณยาเหื่อไขเฉลี่ยต่อราย (หน่วย)	348 ± 525.3	210 ± 367.5	168 ± 371.3	-
จำนวนรายการยาเหื่อไขเฉลี่ยต่อราย (รายการ)	5.6 ± 3.5	4.4 ± 3.8	3.9 ± 3.8	-
มูลค่ายาเหื่อไข (บาท)	78,717 (ร้อยละ 15.8)	47,556 (ร้อยละ 8.4)	30,210 (ร้อยละ 5.9)	$<0.05^y$
มูลค่ายาเหื่อไขเฉลี่ยต่อราย (บาท)	$1,749.3 \pm 2,197.9$	$1,056.8 \pm 1,551.0$	$671.3 \pm 1,453.9$	-

*P-value เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างครั้งที่ 1 (baseline) และ ครั้งที่ 3

^x คือ McNemar Test

^y คือ Wilcoxon Signed Ranks Test

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์จากการติดตามปัญหาหยาเหื่อไขในผู้ป่วย HD

ผลลัพธ์	ครั้งที่ 1 (baseline)	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	P-value*
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหยาเหื่อไข (ราย)	18 (ร้อยละ 85.7)	16 (ร้อยละ 76.2)	11 (ร้อยละ 52.4)	$<0.05^x$
ปริมาณยาเหื่อไข (หน่วย)	5,769 (ร้อยละ 40.3)	3,739 (ร้อยละ 27.1)	3,325 (ร้อยละ 24.2)	$<0.05^y$
ปริมาณยาเหื่อไขเฉลี่ยต่อราย (หน่วย)	275.0 ± 625.0	178.0 ± 468.1	158.0 ± 488.8	-
จำนวนรายการยาเหื่อไขเฉลี่ยต่อราย (รายการ)	5.0 ± 3.8	3.3 ± 3.6	2.8 ± 3.1	-
มูลค่ายาเหื่อไข (บาท)	25,757 (ร้อยละ 9.8)	17,543 (ร้อยละ 6.8)	5,635 (ร้อยละ 2.2)	$<0.05^y$
มูลค่ายาเหื่อไขเฉลี่ยต่อราย (บาท)	$1,226.5 \pm 1,614.9$	$835.4 \pm 1,400.9$	268.3 ± 588.8	-

*P-value เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างครั้งที่ 1 (baseline) และ ครั้งที่ 3

^x คือ McNemar Test

^y คือ Wilcoxon Signed Ranks Test

ตารางที่ 4 ผลลัพธ์จากการติดตามปัญหายาเหลือใช้ในผู้ป่วย PD

ผลลัพธ์	ครั้งที่ 1 (baseline)	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	P-value*
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาเหลือใช้ (ราย)	23 (ร้อยละ 95.8)	21 (ร้อยละ 87.5)	18 (ร้อยละ 75.0)	0.125 ^x
ปริมาณยาเหลือใช้ (หน่วย)	9,896 (ร้อยละ 52.5)	5,721 (ร้อยละ 26.0)	4,257 (ร้อยละ 21.3)	<0.05 ^y
ปริมาณยาเหลือใช้เฉลี่ยต่อราย (หน่วย)	412.0±423.1	238.0±257.0	177.0±236.0	-
จำนวนรายการยาเหลือใช้เฉลี่ยต่อราย (รายการ)	6.3±3.1	5.3±3.7	4.9±4.1	-
มูลค่ายาเหลือใช้ (บาท)	52,960 (ร้อยละ 22.6)	30,013 (ร้อยละ 9.7)	24,575 (ร้อยละ 9.7)	<0.05 ^y
มูลค่ายาเหลือใช้เฉลี่ยต่อราย (บาท)	2,206.7±2,550.6	1,250.5±1,676.7	1,024±1,861.3	-

*P-value เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างครั้งที่ 1(baseline) และ ครั้งที่ 3

^x คือ McNemar Test

^y คือ Wilcoxon Signed Ranks Test

รายการยาที่มีปริมาณยาเหลือใช้สูงสุด

เมื่อพิจารณาในภาพรวมจากการเก็บข้อมูลทั้ง 3 ครั้ง พบว่ายา ferrous sulfate ติดอยู่ใน 5 อันดับแรกของยาที่มีปริมาณยาเหลือใช้สูงสุดในการเก็บข้อมูลทั้ง 3 ครั้ง ดังแสดงในรูปที่ 2 (ซ้าย a)

การเก็บข้อมูลครั้งที่ 1

จากการเก็บข้อมูลปัญหายาเหลือใช้ครั้งที่ 1 พบปริมาณยาเหลือใช้ทั้งหมด 15,665 หน่วย ปริมาณยาเหลือใช้สูงสุด 5 อันดับแรกเรียงตามรายการยา ได้แก่ ferrous sulfate 1,770 หน่วย (ร้อยละ 11.3), sodium bicarbonate 1,243 หน่วย (ร้อยละ 7.9), calcium carbonate 1,109 หน่วย (ร้อยละ 7.1), folic acid 1,092 หน่วย (ร้อยละ 7) และ amlodipine 1,008 หน่วย (ร้อยละ 6.4) ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 2 (ซ้าย a) และพบว่าในปริมาณยาเหลือใช้สูงสุด 5 อันดับ ไม่มีรายการยาที่ซ้ำกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วย HD และ PD ดังแสดงในรูปที่ 2 (ซ้าย b, c)

การเก็บข้อมูลครั้งที่ 2

จากการเก็บข้อมูลปัญหายาเหลือใช้ครั้งที่ 2 พบปริมาณยาเหลือใช้ทั้งหมด 9,460 หน่วย ปริมาณยาเหลือใช้สูงสุด 5 อันดับแรกเรียงตามรายการยา

ได้แก่ ferrous sulfate 1,037 หน่วย (ร้อยละ 11), amlodipine 747 หน่วย (ร้อยละ 7.9), isosorbide mononitrate 705 หน่วย (ร้อยละ 7.5), simvastatin 659 หน่วย (ร้อยละ 7) และ furosemide 564 หน่วย (ร้อยละ 6) ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 2 (ซ้าย a) และพบว่าในปริมาณยาเหลือใช้สูงสุด 5 อันดับ มีรายการยาที่ซ้ำกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วย HD และ PD คือยา isosorbide mononitrate ดังแสดงในรูปที่ 2 (ซ้าย b, c)

การเก็บข้อมูลครั้งที่ 3

จากการเก็บข้อมูลปัญหายาเหลือใช้ครั้งที่ 3 พบปริมาณยาเหลือใช้ทั้งหมด 7,582 หน่วย ปริมาณยาเหลือใช้สูงสุด 5 อันดับแรกเรียงตามรายการยา ได้แก่ atenolol 732 หน่วย (ร้อยละ 9.7), calcium carbonate 662 หน่วย (ร้อยละ 8.7), ferrous sulfate 523 หน่วย (ร้อยละ 6.9), isosorbide mononitrate 491 หน่วย (ร้อยละ 6.5) และ vitamin B complex 475 หน่วย (ร้อยละ 6.3) ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 2 (ซ้าย a) และพบว่าในปริมาณยาเหลือใช้สูงสุด 5 อันดับ ไม่มีรายการยาที่ซ้ำกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วย HD และ PD ดังแสดงในรูปที่ 2 (ซ้าย b, c)

รายการยาที่มีมูลค่ายาเหลือใช้สูงสุด

เมื่อพิจารณาในภาพรวมจากการเก็บข้อมูลทั้ง 3 ครั้ง พบว่ายา epoetin alfa, insulin และ amlodipine ติดอยู่ใน 5 อันดับแรกของยาที่มีมูลค่ายาเหลือใช้สูงสุดในการเก็บข้อมูลทั้ง 3 ครั้ง ดังแสดงในรูปที่ 2 (ขวา a)

การเก็บข้อมูลครั้งที่ 1

จากการเก็บข้อมูลปัญหายาเหลือใช้ครั้งที่ 1 พบมูลค่ายาเหลือใช้ทั้งหมด 78,717 บาท มูลค่ายาเหลือใช้สูงสุด 5 อันดับแรกเรียงตามรายการยา ได้แก่ epoetin alfa 15,062 บาท (ร้อยละ 19.1), insulin 7,499 บาท (ร้อยละ 9.5), lanthanum carbonate 4,264 บาท (ร้อยละ 5.4), alfacalcidol 3,959 บาท (ร้อยละ 5) และ amlodipine 3,822 บาท (ร้อยละ 4.9) ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 2 (ขวา a) และในมูลค่ายาเหลือใช้สูงสุด 5 อันดับแรกพบรายการยาที่ซ้ำกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วย HD และ PD คือยา insulin ดังแสดงในรูปที่ 2 (ขวา b, c)

การเก็บข้อมูลครั้งที่ 2

จากการเก็บข้อมูลปัญหายาเหลือใช้ครั้งที่ 2 พบมูลค่ายาเหลือใช้ทั้งหมด 47,556 บาท มูลค่ายาเหลือใช้สูงสุด 5 อันดับแรกเรียงตามรายการยา ได้แก่ epoetin alfa 9,462 บาท (ร้อยละ 19.9), insulin 4,480 บาท (ร้อยละ 9.4), epoetin beta 3,236 บาท (ร้อยละ 6.8), amlodipine 2,991 บาท (ร้อยละ 6.3) และ alfacalcidol 2,557 บาท (ร้อยละ 5.4) ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 2 (ขวา a) และพบว่าในมูลค่ายาเหลือใช้สูงสุด 5 อันดับ ไม่มีรายการยาที่ซ้ำกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วย HD และ PD ดังแสดงในรูปที่ 2 (ขวา b, c)

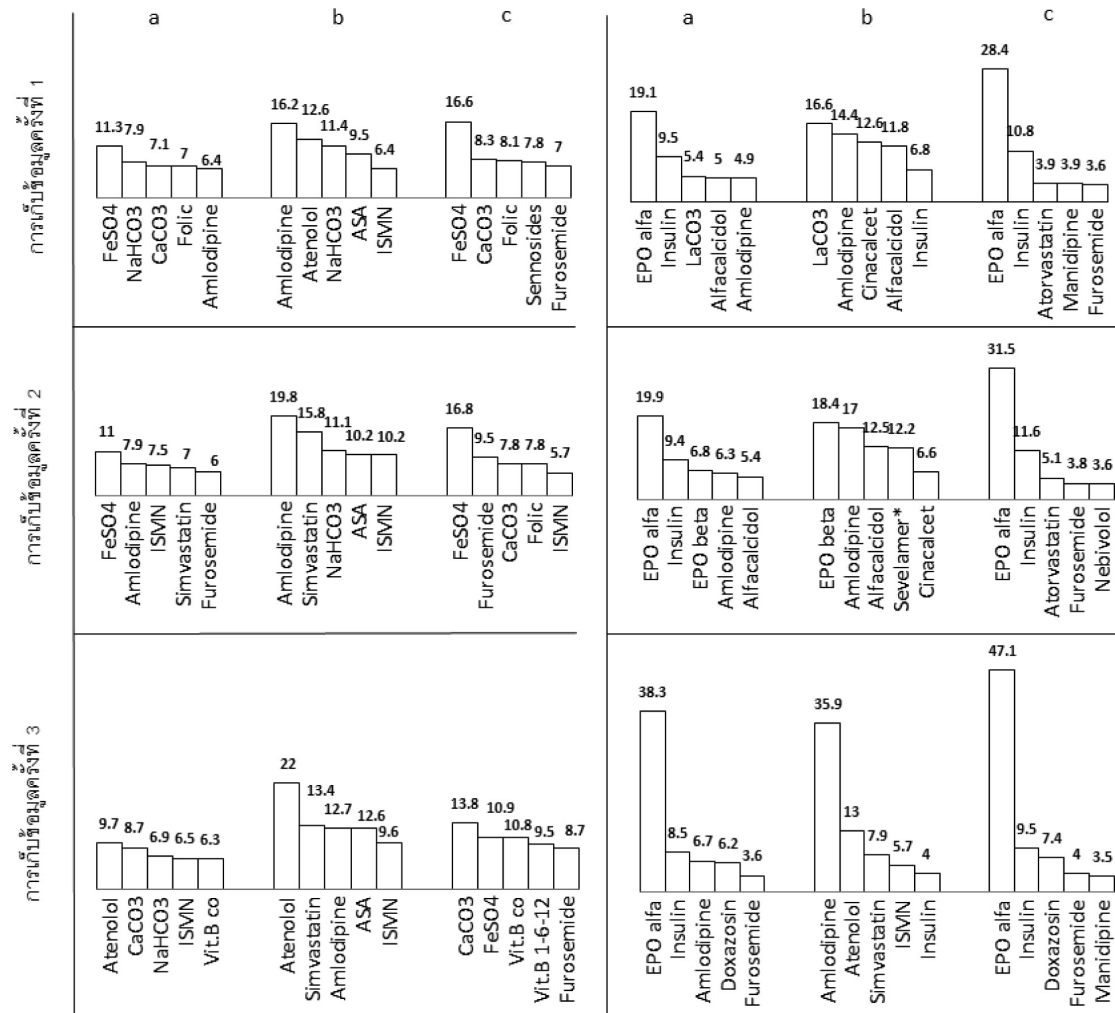
การเก็บข้อมูลครั้งที่ 3

จากการเก็บข้อมูลปัญหายาเหลือใช้ครั้งที่ 3 พบมูลค่ายาเหลือใช้ทั้งหมด 30,210 บาท มูลค่ายาเหลือใช้สูงสุด 5 อันดับแรกเรียงตามรายการยา

ได้แก่ epoetin alfa 11,580 บาท (ร้อยละ 38.3), insulin 2,568 บาท (ร้อยละ 8.5), amlodipine 2,022 บาท (ร้อยละ 6.7), doxazosin 1,874 บาท (ร้อยละ 6.2) และ furosemide 1,073 บาท (ร้อยละ 3.6) ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 2 (ขวา a) และพบว่าในมูลค่ายาเหลือใช้สูงสุด 5 อันดับ พบรายการยาที่ซ้ำกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วย HD และ PD คือยา insulin ดังแสดงในรูปที่ 2 (ขวา b, c)

วิจารณ์ผล

ผลจากการเก็บข้อมูลครั้งที่ 1 ผู้ป่วยทั้งหมด 45 ราย พบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหายาเหลือใช้ 41 ราย คิดเป็นร้อยละ 91.1 (พบปัญหาในผู้ป่วย HD ร้อยละ 85.7 และในผู้ป่วย PD ร้อยละ 95.8) และพบมูลค่ายาเหลือใช้คิดเป็นร้อยละ 15.8 ของมูลค่ายาในใบสั่ง (พบมูลค่ายาเหลือใช้ในผู้ป่วย HD ร้อยละ 9.8 และในผู้ป่วย PD ร้อยละ 22.6 ของมูลค่ายาในใบสั่ง) ซึ่งผลการวิจัยครั้งนี้พบจำนวนผู้ป่วยที่มียาเหลือใช้และมูลค่ายาเหลือใช้มากกว่าผลการวิจัยก่อนหน้านี้ที่เคยรายงานในประเทศไทย ที่พบจำนวนผู้ป่วยที่มียาเหลือใช้ร้อยละ 61 และยาเหลือใช้มีมูลค่าร้อยละ 4 ของมูลค่าในใบสั่งยา อย่างไรก็ตามอาจเกิดจากทั้งสองงานวิจัยใช้วิธีการเก็บข้อมูลและเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวแตกต่างกัน ทำให้ได้ผลการวิจัยที่ต่างกัน แต่ทั้งนี้ยังไม่พบการศึกษาที่เน้นยาเหลือใช้และติดตามการเกิดปัญหาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีมูลค่ายาที่ใช้รักษาสูง เนื่องจากมีทั้งยาที่ใช้รักษามภาวะแทรกซ้อนจากโรคไตเรื้อรังและยารักษาโรคประจำตัวเดิมของผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับยาหลายรายการ ส่งผลให้มีโอกาสเกิดปัญหายาเหลือใช้ได้มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ผลจากการวิจัยนี้เป็นการติดตามการเกิดปัญหายาเหลือใช้ติดต่อกัน 3 ครั้ง โดยให้ผู้ป่วยนำยาเหลือใช้มาด้วยทุกครั้งที่มาตรวจตามนัด พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่เกิด



รูปที่ 2 ร้อยละของปริมาณยาเหลือใช้สูงสุด 5 อันดับแรก (ซ้าย) และร้อยละของมูลค่ายาเหลือใช้สูงสุด 5 อันดับแรก (ขวา)

a คือ ในกลุ่มผู้ป่วย HD และ PD, b คือ ในกลุ่มผู้ป่วย HD และ c คือ ในกลุ่มผู้ป่วย PD, ASA = aspirin, CaCO₃ = calcium carbonate, EPO = epoetin, FeSO₄ = ferrous sulfate, ISMN = isosorbide mononitrate, LaCO₃ = lanthanum carbonate, NaHCO₃ = sodium bicarbonate, Sevelamer* = sevelamer carbonate, Vit.B_{CO} = Vitamin B complex และ Vit.B₁₋₆₋₁₂ = Vitamin B₁₋₆₋₁₂

ปัญหาหาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ มีแนวโน้มลดลงทุกครั้งในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย HD และผู้ป่วย PD มีรายการยาที่ใช้ประจำแตกต่างกันตามภาวะแทรกซ้อน เช่น ผู้ป่วย PD ส่วนใหญ่จะได้รับกลุ่มยาขับปัสสาวะและยาเสริมแร่ธาตุโปแทสเซียม (potassium supplement) ใน

ขณะที่ผู้ป่วย HD ส่วนใหญ่ไม่ได้ใช้ยาในกลุ่มดังกล่าว แต่จำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกัน

ในส่วนของการรายการยาเหลือใช้เฉลี่ยต่อรายการจากการเก็บข้อมูลครั้งที่ 1 พบจำนวนรายการยาเหลือใช้เฉลี่ยเท่ากับ 5.6 รายการ 348 หน่วย คิดเป็น

มูลค่า 1,749.3 บาทต่อผู้ป่วยหนึ่งราย โดยในผู้ป่วย HD เท่ากับ 5.0 รายการ 275 หน่วย คิดเป็นมูลค่า 1,226.5 บาท ต่อผู้ป่วยหนึ่งราย และในผู้ป่วย PD เท่ากับ 6.3 รายการ 412 หน่วย คิดเป็นมูลค่า 2,206.7 บาท ต่อผู้ป่วยหนึ่งราย ผลการวิจัยที่ได้สอดคล้องกับผลการศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้านี้ โดยพบจำนวนรายการยาเหลือใช้เฉลี่ยเท่ากับ 4.2 รายการ 294.1 หน่วย และคิดเป็นมูลค่า 3,141.3 บาทต่อผู้ป่วยหนึ่งราย⁷ นอกจากนี้ผลจากการวิจัยนี้ยังพบว่า ผู้ป่วย PD มีแนวโน้มที่จำนวนรายการยาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้เฉลี่ยต่อรายสูงกว่าผู้ป่วย HD อาจเนื่องมาจากผู้ป่วย PD รับประทานโดยเฉลี่ยทุก 2 เดือน แต่ผู้ป่วย HD รับประทานทุก 1 เดือน ผู้ป่วย PD มีจำนวนการเข้านอนโรงพยาบาลในช่วง 6 เดือนก่อนเก็บข้อมูลสูงกว่าผู้ป่วย HD ทำให้ผู้ป่วย PD มีโอกาสสะสมยาเหลือใช้ได้มากกว่าผู้ป่วย HD ทั้งนี้ผู้ป่วย HD มีระยะเวลาที่เริ่มฟอกเลือดจนถึงปัจจุบัน (9.9 ปี) ซึ่งนานกว่าผู้ป่วย PD (2.5 ปี) แต่มีจำนวนรายการยาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้น้อยกว่าผู้ป่วย PD อาจเนื่องมาจากผู้ป่วย HD ฟอกเลือดมานานมากกว่าและต้องมารับการฟอกเลือดที่โรงพยาบาล 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ อาจเคยมีการแก้ไขปัญหาเหลือใช้ด้วยตนเองมาก่อนหน้าที่จะเก็บข้อมูลในระดับหนึ่ง เช่น การขอรับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์รวมถึงเภสัชกรที่ให้การดูแลอย่างเป็นประจำ ซึ่งเป็นการให้คำแนะนำแบบเฉพาะราย ยังไม่มีการทำอย่างเป็นระบบ ทำให้เกิดจำนวนรายการยาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้น้อยกว่าผู้ป่วย PD

สำหรับรายการยาที่มีปริมาณเหลือใช้มากที่สุดในผู้ป่วย HD คือ amlodipine เป็นจำนวน 933 หน่วย และยาเหลือใช้ที่มีมูลค่าสูงที่สุดคือ ยาในกลุ่ม non-calcium based phosphate binders ได้แก่ lanthanum carbonate ซึ่งคิดเป็นมูลค่า 4,264

บาท ผลการวิจัยที่ได้มีความแตกต่างจากผลการวิจัยก่อนหน้านี้ โดย Jan Flint และคณะ ซึ่งพบว่า ยาเหลือใช้ที่มีปริมาณมากที่สุดคือ alfacalcidol¹ แต่ข้อมูลด้านมูลค่ายาเหลือใช้ที่มีมูลค่าสูงที่สุดให้ผลสอดคล้องกัน นั่นคือยาเหลือใช้ที่มีมูลค่าสูงที่สุดพบใน ยากลุ่ม calcimimetics และ non-calcium based phosphate binders ซึ่งคิดเป็นมูลค่าประมาณ 268,000 บาท¹ เนื่องจากทั้งสองงานวิจัยใช้วิธีการเก็บข้อมูลที่แตกต่างกัน งานวิจัยของ Jan Flint และคณะ¹ เก็บข้อมูลโดยการสำรวจและการกำหนดช่วงเวลาให้ผู้ป่วยนำยาที่ไม่ได้ใช้แล้วมาส่งคืนที่คลินิกฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และต้นทุนค่ายาของประเทศไทยและประเทศอังกฤษแตกต่างกัน (ส่วนผลจากการเก็บข้อมูลครั้งที่ 1 ในผู้ป่วย PD พบว่ายาที่เหลือใช้ปริมาณมากที่สุดคือ ferrous sulfate เป็นจำนวน 1,642 หน่วย และยาเหลือใช้ที่มีมูลค่าสูงที่สุดคือ epoetin alfa คิดเป็นมูลค่า 15,062 บาท ซึ่งยังไม่พบว่าเคยมีรายงานทั้งในและต่างประเทศมาก่อน)

สรุปผล

การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมโดยการแนะนำให้ผู้ป่วยนำยาเหลือใช้มาด้วยทุกครั้งที่มาตรวจตามนัด ช่วยลดการเกิดปัญหาหาเหลือใช้ได้ในผู้ป่วย HD และผู้ป่วย PD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในด้านจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหาเหลือใช้ ปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้ อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างในจำนวนผู้ป่วยที่เกิดปัญหาหาเหลือใช้ รวมถึงปริมาณและมูลค่ายาเหลือใช้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ข้อเสนอแนะ

การวิจัยนี้ดำเนินการที่โรงพยาบาลศิริราช เท่านั้น ผลการวิจัยที่ได้อาจไม่สามารถอ้างอิงไปยัง

หน่วยวิจัยอื่นที่มีบริบทต่างกัน แต่หากหน่วยวิจัยที่มีบริบทคล้ายกับโรงพยาบาลศิริราชอาจสามารถนำไปอ้างอิงได้ โดยสรุปแล้วการวิจัยนี้ทำให้เภสัชกรได้เล็งเห็นถึงปัญหายาเหลือใช้ของผู้ป่วย HD และผู้ป่วย PD จึงได้ให้การบริหารทางเภสัชกรรมในการจัดการปริมาณยาที่มากเกินไปกว่าที่ผู้ป่วยควรได้รับ และงานวิจัยนี้ยังทำให้เภสัชกรสามารถจัดแนวทางในการจัดการยาเหลือใช้ได้ เช่น ให้ผู้ป่วยนำยาเหลือใช้มาด้วยทุกครั้งที่มาตรวจตามนัด หรือให้ผู้ป่วยนับจำนวนยาเหลือใช้แล้วแจ้งแพทย์ทุกครั้งที่มาตรวจตามนัด แล้วจึงให้บุคลากร เช่น เภสัชกร หรือ พยาบาล ช่วยตัดทอนจำนวนยาที่จะจ่ายให้พอดีกับวันนัด พร้อมทั้งเภสัชกรให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเรื่องการตรวจสอบลักษณะภายนอก วันหมดอายุ และวิธีสังเกตยาเสื่อมคุณภาพ เพื่อสร้างความมั่นใจให้แก่ผู้ป่วยว่ายาเหลือใช้นั้นสามารถใช้ต่อไปได้อย่างปลอดภัย หนึ่งในอนาคตอาจมีการพัฒนารูปแบบการวิจัยเพื่อวิเคราะห์สาเหตุที่ทำให้เกิดปัญหายาเหลือใช้อย่างเป็นระบบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพื่อจะได้นำผลการวิจัยไปใช้ในการปรับปรุงและแก้ไขสาเหตุของปัญหายาเหลือใช้ได้อย่างแท้จริง

เอกสารอ้างอิง

1. Flint J, Patel K, Connolly J. Time to clear out the bathroom cabinet! An audit of unused medications at a haemodialysis unit. Poster session presented at: UK Kidney week; 29 Apr-2 May, 2014; Glasgow, UK.
2. Wongpoowarak P, Wanakamane U, Panpongtham K, et al. Unused medications at home-reasons and costs. *Int J Pharm Pract* 2004;12:141-8.
3. Wongpoowarak P, Ninsananda T, Wongpoowarak W, et al. Unused medication costs from electronic database of out-patient prescriptions. *Thai J Hosp Pharm* 2012;22:191-8.
4. กนกพร พาพิทักษ์, ธาสินี อภิญญาณิขย์, พรหมพร บุญญะวัตพงษ์, และคณะ. การศึกษามูลค่ายาและการมีส่วนร่วมของชุมชนในการหาสาเหตุพร้อมทั้งแนวทางแก้ปัญหาเหลือใช้ในผู้ป่วยเบาหวานและความดัน

นอกจากนี้งานวิจัยนี้ยังมีข้อจำกัดอีกประการหนึ่ง คือ การคำนวณมูลค่ายาเหลือใช้เป็นการคำนวณจากต้นทุนค่ายาเพียงด้านเดียวเท่านั้น ไม่มีการคำนวณต้นทุนด้านอื่นๆ เช่น ต้นทุนจากเวลาการทำงานของเภสัชกรในการให้บริการนี้ ดังนั้นในอนาคตอาจมีการพัฒนารูปแบบการวิจัยเพื่อวิเคราะห์ด้าน cost-benefit analysis ในการให้บริการนี้ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณบดีคณะแพทย-ศาสตร์ศิริราชพยาบาลที่อนุญาตให้ดำเนินงานและเผยแพร่ผลงานวิจัย ขอขอบคุณคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลที่สนับสนุนให้ดำเนินงานวิจัย ขอขอบคุณเภสัชกรในหน่วยบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม ที่มีส่วนร่วมในการให้คำปรึกษาในการวิจัย ขอขอบคุณอาจารย์จากสาขาวิชาวิภควิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ และพยาบาลในคลินิกฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและคลินิกล้างไตทางช่องท้องที่มีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วยโรคยาเหลือใช้

โลहितสูง: กรณีศึกษา ชุมชนบ้านมะกอก อำเภอกันทรวิชัย จังหวัดมหาสารคาม. *วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน* 2556;9: 24.

5. วิวัฒน์ ถาวรวัฒนยงค์, วรารณ กสิทริสมบุญ, วิภัญญา เชนสุริยะกุล, และคณะ. การสำรวจยาเหลือใช้และปัจจัยที่เป็นสาเหตุ กรณีศึกษาผู้ป่วยโรคเรื้อรัง ตำบลหนองปากโลง อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2555;21:1140-7.
6. Suwannaprom P, Niamhun N, Champoonot P, et al. Items and value of household leftover medicines for chronic conditions at Sansai-Luang Sub-district, Sansai District, Chiang Mai Province. *Thai Pharm Health Sci J* 2012;7:22-8
7. Charoenchokthavee W, Lertwattanachai T, Rodhedbhai W, et al. Analysis and management of unused medications problem in urban living area. *Vajira Med J* 2013;57:147-60.

Ranolazine ในการรักษาภาวะเจ็บเค้นอกแบบเรื้อรัง

นทีเทพ รัตนวิภาณนท์, ภ.บ.*, วิจารณ์ บุษมุก, ภ.บ.**

บทนำ

ภาวะเจ็บเค้นอกแบบเรื้อรัง (chronic angina) เกิดจากภาวะหัวใจขาดเลือด (myocardial ischemia) มีสาเหตุหลัก 2 ประการ คือ กล้ามเนื้อหัวใจต้องการเลือดและออกซิเจนเพิ่มขึ้น (increase myocardial oxygen demand) เช่น ความเครียดทางอารมณ์ (emotional stress) เป็นต้น และการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ (decrease myocardial oxygen supply) ซึ่งมักเป็นผลมาจากภาวะการแข็งตัวของหลอดเลือด (atherosclerosis) หรืออาจเกิดจากการหดตัวของหลอดเลือด (coronary vasospasm) โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการแน่น อึดอัด หรือเจ็บในทรวงอก ซึ่งอาจร้าวไปบริเวณขากรรไกร ไหล่ หรือแขนซ้ายได้ อาการเหล่านี้มักเกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยออกกำลังกาย และจะทุเลาลงหรือหายไปหลังหยุดพัก¹ ปัจจุบันยาต้านอาการเจ็บแน่นหน้าอก (anti-anginal drugs) มีเป้าหมายหลักเพื่อบรรเทาอาการ ส่งผลให้ผู้ป่วยสามารถออกกำลังกายได้มากขึ้น ทำกิจกรรมต่างๆ ได้ และมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น ยาที่มีฤทธิ์ดังกล่าว ได้แก่ ยากลุ่ม beta-blockers, nitrates, และ calcium antagonists ข้อจำกัดของการใช้ยาทั้ง 3 ชนิดนี้คือ รมกวนระดับความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ ทำให้เกิดผลข้างเคียงในผู้ป่วยบางราย รวมถึงไม่สามารถปรับขนาดยาได้สูงตามที่ต้องการ จึงมีการศึกษาค้นคว้าเพื่อทดสอบประสิทธิภาพของยาอื่นๆ ที่

ใช้รักษาภาวะเจ็บเค้นอกแบบเรื้อรังซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอทางเลือกใหม่สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเดิม หรือมีข้อห้ามใช้ยาดังกล่าว ดังนั้นบทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลยา ranolazine ซึ่งเป็นยาทางเลือกที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) ในปี ค.ศ. 2006 สำหรับการรักษาภาวะเจ็บเค้นอกแบบเรื้อรังและเป็นยาที่ส่งผลน้อยมากต่อความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ

ข้อมูลทั่วไป¹⁻²

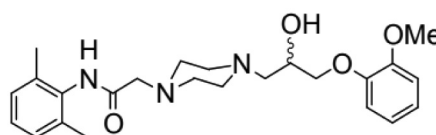
ชื่อสามัญ: Ranolazine

ชื่อการค้า: Ranexa®

ผู้แทนจำหน่าย: บริษัท เอ.เมเนรินี (ประเทศไทย) จำกัด

ชื่อทางเคมี: [(+)-N-(2,6-dimethylphenyl)-4-(2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)-propyl)-1-piperazine acetamidedihydrochloride]

สูตรโมเลกุล: $C_{24}H_{33}N_3O_4$ และมีค่ามวลโมเลกุล 427.54 (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ Ranolazine²

* ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

** ผู้ช่วยอาจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

รูปแบบยา¹: ผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายเป็นยาเม็ดรับประทานชนิดออกฤทธิ์นาน มีความแรง 3 ขนาด

Ranexa® 375 มิลลิกรัม เป็นยาเม็ดรูปรี ปลายมน หนึ่งทั้งสองด้าน เคลือบฟิล์มสีฟ้าอ่อน มีตัวเลข “375” ระบุที่ด้านหนึ่งของเม็ดยา อีกด้านหนึ่งเรียบ

Ranexa® 500 มิลลิกรัม เป็นยาเม็ดรูปรี ปลายมน หนึ่งทั้งสองด้าน เคลือบฟิล์มสีส้มอ่อน มีตัวเลข “500” ระบุที่ด้านหนึ่งของเม็ดยา อีกด้านหนึ่งเรียบ

Ranexa® 750 มิลลิกรัม เป็นยาเม็ดรูปรี ปลายมน หนึ่งทั้งสองด้าน เคลือบฟิล์มสีเขียวอ่อน มีตัวเลข “750” ระบุที่ด้านหนึ่งของเม็ดยา อีกด้านหนึ่งเรียบ

ส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์:

ตัวยาไม่สำคัญในยาเม็ด Ranexa® ทุกความแรง: Carnauba wax, hypromellose, magnesium stearate, methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1), microcrystalline cellulose, sodium hydroxide, titanium dioxide

ตัวยาไม่สำคัญสำหรับยาเม็ด 375 มิลลิกรัม: Macrologol, polysorbate 80, Blue #2/indigo carmine aluminum lake (E132)

ตัวยาไม่สำคัญสำหรับยาเม็ด 500 มิลลิกรัม: Macrologol, polyvinyl alcohol-part hydrolyzed, iron oxide yellow (E172 iii), iron oxide red (E172 ii), talc

ตัวยาไม่สำคัญสำหรับยาเม็ด 750 มิลลิกรัม: Glycerol triacetate, lactose monohydrate, Blue #1/brilliant blue FCF aluminum lake (E133) and Yellow #5/tartrazine aluminum lake (E102)

เภสัชพลศาสตร์¹⁻⁶

กลไกการออกฤทธิ์: ในภาวะหัวใจขาดเลือด late sodium channel (I_{Na}) จะมีการเปิดออกมากกว่าในสภาวะปกติ การเปิดออกของ channel นี้

ส่งผลให้เกิดการสะสม sodium ion ภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ sodium ion เหล่านี้จะวิ่งออกจากเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจผ่านทาง sodium-calcium exchanger จนทำให้เกิดการค้างของ calcium ion ภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจในที่สุด ผลเสียที่ตามมาคือการคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจถูกรบกวน ทำให้คลายตัวได้น้อยกว่าปกติ (impaired relaxation) ส่งผลทำให้เกิดการลดลงของปริมาณเลือดที่เข้าไปเลี้ยงในหลอดเลือดหัวใจซึ่งอาจทำให้อาการหัวใจขาดเลือดแย่ลง นอกจากนี้การค้างของ calcium ion ภายในเซลล์ยังสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะซึ่งอาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยอีกด้วย ยา ranolazine มีฤทธิ์ในการต้านการขาดเลือดของหัวใจ (anti-ischemic effect) และต้านอาการบีบแน่นหัวใจ (anti-angina effect) ผ่านกลไกการออกฤทธิ์โดยการไปยับยั้ง late sodium channel (I_{Na}) ในเซลล์หัวใจ ทำให้ลดการสะสมปริมาณโซเดียมภายในเซลล์ ช่วยป้องกันการค้างของ calcium ion ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจคลายตัวได้ดีขึ้นซึ่งส่งผลดีต่อปริมาณเลือดที่จะเข้าไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ อย่างไรก็ตามยานี้มีผลยับยั้ง delayed rectifier potassium current (I_{Kr}) ส่งผลให้ยืดยาวระยะเวลาของ ventricular action potential ให้นานขึ้น ทำให้เกิด QT prolongation ได้ นอกจากนี้ยานี้ยังมีผลลด A_{IC} ประมาณร้อยละ 0.5 ถึง 0.7 ดังนั้นจึงควรติดตามระดับน้ำตาลในเลือดโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่กำลังมีการปรับขนาดของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดเพื่อป้องกันการเกิดผลข้างเคียงเรื่องภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

ผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต²: ยา ranolazine มีผลน้อยมากต่ออัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิต จากการศึกษาพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจลดลงเฉลี่ยน้อยกว่า 2 ครั้งต่อนาที และ

systolic blood pressure ลดลงน้อยกว่า 3 มิลลิเมตรปรอท) อย่างไรก็ตาม ยานี้มีผลลดความดันโลหิตมากกว่าปกติได้หากใช้ยาในขนาดสูง จากการศึกษาพบว่า หากใช้ยาขนาด 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง จะเพิ่มโอกาสในการเกิด hypotension คาดว่าเป็นเพราะยามีผลต้าน alpha receptor ที่หลอดเลือด

เภสัชจลนศาสตร์¹⁻²

การดูดซึมยา ranolazine: ยา ranolazine มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 76 โดยถูกดูดซึมได้ดีที่ลำไส้ ซึ่งจะถูกเปลี่ยนสภาพที่ผนังลำไส้และตับผ่านหลากหลายกระบวนการ โดยมี O-demethylation และ N-dealkylation เป็นวิธีที่สำคัญที่สุด

ยา ranolazine จะมีความเข้มข้นสูงสุดในเลือดภายหลังจากการรับประทานยาประมาณ 2 ถึง 6 ชั่วโมง และมีระดับยาในเลือดคงที่ (steady state) ภายใน 3 วันหลังจากการรับประทานยาแบบวันละ 2 ครั้ง (twice-daily dosing) นอกจากนี้ยา ranolazine มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ที่ระดับยาในเลือดคงที่ประมาณ 7 ชั่วโมง

การกระจายยา ranolazine: พบว่าประมาณ ร้อยละ 62 ของยา ranolazine จับกับโปรตีนในพลาสมา ซึ่งส่วนมากจับกับ alpha-1 acid glycoprotein และจับกับ albumin ได้ไม่มากนัก นอกจากนี้ค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจายตัวของยาเมื่อระดับยาในเลือดคงที่ (Vss) คือประมาณ 180 ลิตร

การเปลี่ยนสภาพยา ranolazine: ยา ranolazine ถูกเปลี่ยนสภาพอย่างรวดเร็วในปริมาณสูงผ่าน cytochrome P 450 (CYP) ชนิด 3A4 เป็นหลัก และผ่าน CYP 2D6 เป็นส่วนน้อย การเปลี่ยนสภาพยาส่วนใหญ่เกิดผ่านวิธี O-demethylation และ N-dealkylation

การกำจัดยา ranolazine: พบว่าร้อยละ 75 ของขนาดยา ranolazine ที่รับประทานถูกขับออกทางปัสสาวะ และร้อยละ 25 ที่เหลือจะถูกขับออกทางอุจจาระ

นอกจากนี้อายุ เพศ อาหาร และโรคหัวใจล้มเหลวไม่ได้ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ranolazine

ปฏิกริยาระหว่างยา^{1-3,5}

ผลของยาอื่นต่อยา ranolazine: ยา ranolazine ถูกเปลี่ยนสภาพโดย CYP 3A4 เป็นหลัก และ CYP 2D6 เป็นส่วนน้อย นอกจากนี้ยังเป็น substrate ของ P-glycoprotein (P-gp) รวมถึงมีฤทธิ์ยับยั้ง P-gp ด้วย ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้ยาร่วมกับยาอื่น ดังนี้

- **ยาที่มีฤทธิ์เป็น potent CYP 3A4 inhibitors:** ห้ามใช้ยา ranolazine ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ potent CYP 3A4 inhibitors เช่น itraconazole, ketoconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone และยาในกลุ่ม protease inhibitors เป็นต้น รวมถึงน้ำผลไม้จำพวก grapefruit

- **ยาที่มีฤทธิ์เป็น moderate CYP 3A4 inhibitors:** ควรปรับขนาดยา ranolazine อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ moderate CYP 3A4 inhibitors เช่น diltiazem, verapamil, fluconazole และ erythromycin เป็นต้น และกำหนดขนาดยาสูงสุดไม่เกิน ranolazine 500 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวัน

- **ยาที่มีฤทธิ์เป็น weak CYP 3A4 inhibitors:** ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ranolazine ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ weak CYP 3A4 inhibitors เช่น simvastatin และ cimetidine เป็นต้น

- ยาที่มีฤทธิ์เป็น **CYP 3A4 inducers**: ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา ranolazine ระหว่างให้ยาที่มีฤทธิ์ CYP 3A4 inducers เช่น rifampicin, phenytoin, carbamazepine และ St John's Wort เป็นต้น

- ยาที่มีฤทธิ์เป็น **P-gp inhibitors**: ควรปรับขนาดยา ranolazine ลงในผู้ป่วยที่ใช้ยาที่มีฤทธิ์ P-gp inhibitors ร่วมด้วย เช่น cyclosporine และ verapamil เป็นต้น

ผลของยา ranolazine ต่อยาอื่น: ยา ranolazine มีฤทธิ์ moderate to potent P-gp inhibitors, weak CYP 3A4 inhibitors, และ weak CYP 2D6 inhibitors ดังนั้นจึงต้องระมัดระวังการให้ยาร่วมกับยาอื่น ดังนี้

- ยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงผ่าน **CYP 3A4**: แนะนำผู้ป่วยที่ใช้ยา ranolazine ในทุกขนาดให้จำกัดขนาดยาของ simvastatin ไม่เกิน 20 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนยา atorvastatin แนะนำให้จำกัดขนาดยาและติดตามอาการทางคลินิกตามความเหมาะสม

นอกจากนี้การให้ยา ranolazine ร่วมกับยาที่เป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์ CYP 3A4 ที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic range) เช่น tacrolimus, cyclosporin, sirolimus, และ everolimus เป็นต้น แนะนำให้ติดตามระดับยาในเลือดของยาดังกล่าวเมื่อให้ร่วมกับยา ranolazine และควรปรับขนาดยาให้สอดคล้องกัน

- ยาที่มีฤทธิ์เป็น **substrate ของ P-gp**: ควรตรวจวัดติดตามระดับยา digoxin เป็นระยะเมื่อให้ร่วมกับยา ranolazine

- ยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงผ่าน **CYP 2D6**: ระมัดระวังการให้ยา ranolazine ร่วมกับยาที่เป็น substrate ของ CYP 2D6 เช่น ยากลุ่ม tricyclic

antidepressants และ antipsychotics เป็นต้น ซึ่งอาจจำเป็นต้องปรับลดขนาดให้ยาเหล่านี้ลง

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกต่างๆ แสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ranolazine ในการรักษาผู้ป่วยภาวะเจ็บเค้นอกแบบเรื้อรัง (chronic stable angina) ทั้งในรูปแบบการให้ยา ranolazine เดี่ยว และใช้เมื่อรักษาด้วยยารักษาภาวะเจ็บเค้นอกแบบเรื้อรังชนิดอื่นแล้วยังได้ผลการรักษาไม่เป็นที่น่าพอใจ ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

การศึกษา CARISA⁷: ศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บเค้นอกแบบเรื้อรัง จำนวน 823 คน ซึ่งแบ่งเป็น 3 กลุ่ม โดยสุ่มให้ได้รับยา ranolazine 750 มิลลิกรัม หรือ ยา ranolazine 1,000 มิลลิกรัม หรือ ยาหลอก วันละ 2 ครั้ง โดยผู้ป่วยได้รับยา ranolazine เสริมจากการรักษาด้วยยาหลัก คือ atenolol 50 มิลลิกรัมต่อวัน amlodipine 5 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ diltiazem 180 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ การศึกษานี้มี primary end point คือ treadmill exercise duration ที่ระดับ trough ของยา ranolazine (หลังจากให้ยา 12 ชั่วโมง) ผลการศึกษาพบว่ายา ranolazine ทั้ง 2 ขนาด มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าผู้ป่วยสามารถออกกำลังกายได้นานขึ้น (เพิ่ม exercise duration ที่ระดับ peak และ trough) นอกจากนี้กลุ่มที่ได้ยา ranolazine มีความถี่ของอาการเจ็บเค้นอกต่อสัปดาห์ และการใช้ nitroglycerine ชนิดออกฤทธิ์สั้นลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

ในการศึกษาด้านความปลอดภัยพบว่ายา ranolazine ไม่ส่งผลกระทบต่ออัตราการเต้นของหัวใจ และระดับความดันโลหิตของผู้ป่วย นอกจากนี้ผู้ป่วย

ที่ได้รับยา ranolazine 2,000 มิลลิกรัมต่อวันมีรายงานการเกิดอาการ syncope จำนวน 5 คน

การศึกษา ERICA⁸: ศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ ที่มีภาวะเจ็บแน่นอกแบบเรื้อรัง (มีอาการปวดแน่นหัวใจ มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ครั้งต่อ สัปดาห์ โดยที่ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการทดลองนี้จะได้รับยา amlodipine 10 มิลลิกรัม ต่อวัน อย่างน้อย 2 สัปดาห์ โดยในจำนวน 565 คน จะแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยสุ่มให้ได้รับยา ranolazine 500 มิลลิกรัม หรือยาหลอก วันละ 2 ครั้ง นาน 1 สัปดาห์ และตามด้วยยา ranolazine 1,000 มิลลิกรัม หรือยาหลอก วันละ 2 ครั้ง นาน 6 สัปดาห์ และร้อยละ 45 ของผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยา long-acting nitrates การศึกษานี้มี primary outcome คือ อัตราของการปวดแน่นอกเฉลี่ยต่อสัปดาห์ และมี secondary outcome คือ อัตราของการใช้ยา nitroglycerine ชนิดออกฤทธิ์สั้นเฉลี่ยต่อสัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา ranolazine จะมีอาการปวดแน่นอกต่อสัปดาห์และการใช้ nitroglycerine ชนิดออกฤทธิ์สั้นลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตามลำดับ ($p = 0.028$, $p = 0.014$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

การศึกษา MARISA⁹: ศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะปวดแน่นอกรุนแรงเรื้อรัง (chronic severe angina) จำนวน 191 คน ซึ่งแบ่งเป็น 4 กลุ่ม โดยสุ่มให้ได้รับยา ranolazine 500 มิลลิกรัม 1,000 มิลลิกรัม 1,500 มิลลิกรัม และ ยาหลอก วันละ 2 ครั้ง โดยรูปแบบการศึกษาเป็นแบบข้ามสลับ (cross-over study) ระยะเวลา 1 สัปดาห์ต่อครั้ง การศึกษานี้มี primary outcome คือ ระยะเวลาออกกำลังกายที่ระดับ trough ของยา ranolazine (total exercise duration at trough) และมี other end point คือ ระยะห่างในการเกิดอาการปวดแน่นอก (time to onset of angina) และ ระยะเวลาที่เกิดภาวะ 1 mm ST-segment

depression (time to 1 mm ST-segment depression at trough) ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา ranolazine มี exercise duration time to onset of angina และ time to 1 mm ST-segment depression นานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในระดับยาที่ trough และ peak การเพิ่มขนาดยามีความสัมพันธ์โดยตรงกับผลการศึกษาเหล่านี้ แต่อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับยา ranolazine 1,500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง มีอาการข้างเคียงเพิ่มมากขึ้นอย่างไม่เป็นสัดส่วนกัน จึงทำให้ไม่มีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปสำหรับขนาดยา 1,500 มิลลิกรัม

การศึกษา MERLIN-TIMI 36¹⁰: จากการศึกษา CARISA, ERICA และ MARISA แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของยา ranolazine เพื่อลดการขาดเลือด (ischemia) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีอาการคงที่ (stable coronary artery disease) แต่อย่างไรก็ตามการศึกษากการใช้ยา ranolazine ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome: ACS) ยังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพในการใช้ยา ดังนั้นใน MERLIN-TIMI 36 จึงทำการศึกษาที่มีระยะเวลาประมาณ 1 ปีในผู้ป่วย non ST-elevated myocardial infarction (NSTEMI) ACS จำนวน 6,560 คน ซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยภายหลังที่ได้รับยาฉีด ranolazine 200 มิลลิกรัมแล้ว ผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ได้รับยา ranolazine 1,000 มิลลิกรัม หรือยาหลอก วันละ 2 ครั้ง การศึกษานี้มี primary composite outcome คือ cardiovascular death, myocardial infarction, หรือ recurrent ischemia และมี secondary composite outcome คือ cardiovascular death, myocardial infarction หรือ severe recurrent ischemia ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา ranolazine มีอัตราการเกิด primary และ secondary composite out-

come ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (hazard ratio: HR 0.92; 95% confidential interval: CI 0.83-1.02; $p = 0.11$ และ HR 0.96; 95%CI 0.86-1.08; $p = 0.50$ ตามลำดับ) เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ในด้าน recurrent ischemia พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา ranolazine มีอัตราการเกิด recurrent ischemia ที่น้อยกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.87; 95%CI 0.76-0.99; $p = 0.03$) ดังนั้นการใช้ยา ranolazine จึงไม่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) ให้ใช้ในผู้ป่วย NSTEMI เนื่องจากไม่พบประโยชน์ที่ชัดเจนในด้านลดอัตราการตาย

ในการศึกษาด้านความปลอดภัยพบว่า การใช้ยา ranolazine ค่อนข้างมีความปลอดภัยต่อผู้ป่วย เนื่องจากกลุ่มที่ได้รับยา ranolazine มีอัตราการเกิด death from any cause, sudden cardiac death และ symptomatic documented arrhythmias ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

อนึ่ง เนื่องจากมีรายงานการศึกษาทางคลินิกที่น่าสนใจอีก 2 ฉบับของยา ranolazine โดยเป็นการศึกษาทางคลินิกในโรค atrial fibrillation (AF) ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทย (Thai FDA) ยังไม่ได้รับรองการใช้ แต่จะขอลำงถึงการศึกษาโดยสรุปไว้ ณ ที่นี้ด้วย ดังนี้

การศึกษา RAFFAELLO¹¹: ศึกษาในผู้ป่วย Persistent Atrial Fibrillation ที่เกิดขึ้นต่อเนื่องนานระหว่าง 7 วันถึง 6 เดือน และต้องอาศัยการรักษาด้วยการทำให้หัวใจกลับมาเต้นเป็นจังหวะ (cardioversion) จำนวน 238 คน โดยสุ่มให้ได้รับยา ranolazine 375 มิลลิกรัม, 500 มิลลิกรัม, 750 มิลลิกรัม และยาหลอก วันละ 2 ครั้ง ระยะเวลา 4 เดือน การศึกษานี้มี primary outcome คือ time to the first documented AF recurrence ผล

การศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา ranolazine 375 มิลลิกรัม และ ยาหลอก มีอัตราการเกิด AF recurrence ที่ใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 56.9 และ 56.4 ตามลำดับ) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา ranolazine 500 มิลลิกรัม และ 750 มิลลิกรัม มีแนวโน้มในการเกิด AF recurrence ที่น้อยกว่า (ร้อยละ 41.7 และ 39.7 ตามลำดับ) นอกจากนี้ hazard ratio ของการเกิด AF recurrence ของกลุ่มที่ได้รับยา ranolazine 500 มิลลิกรัม และ 750 มิลลิกรัม เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก คือ 0.65 (95% CI 0.37-1.11) และ 0.64 (95% CI 0.34-1.18) ตามลำดับ แต่เมื่อพิจารณาภาพรวมของกลุ่มที่ได้รับยา ranolazine 500 มิลลิกรัม และ 750 มิลลิกรัม พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา ranolazine 500 มิลลิกรัม และ 750 มิลลิกรัม มีความเสี่ยงในการเกิด AF recurrence ที่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างจำกัด (borderline significance) (relative risk: RR = 0.74; 95% CI 0.5-1.03; $p = 0.053$) ดังนั้นการใช้ยา ranolazine ในผู้ป่วย AF อาจให้ผลดีในการรักษา เนื่องจากสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิด AF recurrence ได้อย่าง borderline significance อย่างไรก็ดีตามจำนวนผู้ป่วยในการศึกษายังมีไม่มาก และ USFDA / European Medicines agency (EMA) ยังไม่ได้รับรองในข้อบ่งใช้ดังกล่าว

การศึกษา HARMONY¹²: ศึกษาในผู้ป่วย paroxysmal AF ที่เกิดขึ้นต่อเนื่องน้อยกว่า 7 วัน จำนวน 131 คน โดยสุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก, ranolazine 750 มิลลิกรัม, dronedarone 225 มิลลิกรัม, ranolazine 750 มิลลิกรัม + dronedarone 150 มิลลิกรัม, ranolazine 750 มิลลิกรัม + dronedarone 225 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ การศึกษานี้มี primary end point คือ atrial fibrillation burden (ระยะ

เวลาทั้งหมดที่ผู้ป่วยเกิด AF โดยคิดเป็นเปอร์เซ็นต์เทียบกับระยะเวลาที่บันทึกทั้งหมด) ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเดี่ยว ranolazine หรือ dronedarone ไม่สามารถลดการเกิด AF burden ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ ($p = 0.49$, $p = 0.78$) ในทางกลับกันกลุ่มที่ได้รับยา ranolazine 750 มิลลิกรัม + dronedarone 225 มิลลิกรัม เกิด AF burden น้อยกว่ายาหลอกประมาณร้อยละ 59 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.008$) และกลุ่มที่ได้รับยา ranolazine 750 มิลลิกรัม + dronedarone 150 มิลลิกรัม เกิด AF burden ที่น้อยกว่ายาหลอก ประมาณร้อยละ 43 ($p = 0.072$)

เมื่อพิจารณาด้านความปลอดภัยของการใช้ยาร่วมกันระหว่างยา ranolazine และ reduced dose dronedarone พบว่าอัตราการเกิด adverse event ไม่แตกต่างกับการใช้ยาเดี่ยว ranolazine และ reduced dose dronedarone นอกจากนี้ยังไม่พบความแตกต่างจากค่าพื้นฐานเดิม (baseline) ของอัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate) และความดันโลหิต systolic และ diastolic ดังนั้นการใช้ยาร่วมกันระหว่าง ranolazine และ reduced dose dronedarone (150 และ 225 มิลลิกรัม) มีความปลอดภัยในด้าน adverse event และ vital sign นอกจากนี้ยังสามารถเสริมฤทธิ์กันในการลด AF burden ได้มากกว่าการใช้ยาเดี่ยว ranolazine หรือ reduced dose dronedarone

คำแนะนำการใช้ยา ranolazine จากแนวทางการรักษา

ESC stable coronary artery disease guideline 2013¹³: แนะนำให้ใช้ยา ranolazine เพิ่มจากยาหลักที่ใช้อยู่ โดยพิจารณาเป็นยาอันดับรอง

ของการรักษา (second line treatment) ในผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ และการทนต่อยาที่ใช้อยู่ (tolerance) (คุณภาพหลักฐานระดับ 2a)

อาการไม่พึงประสงค์²

ยา ranolazine มีรายงานข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในขนาดทั่วไปดังต่อไปนี้

พบบ่อยที่สุด (มากกว่าร้อยละ 4) คือ วิงเวียน ร้อยละ 6.2 ปวดศีรษะ ร้อยละ 5.5 ท้องผูก ร้อยละ 4.5 และคลื่นไส้ ร้อยละ 4.4

พบปานกลาง (ร้อยละ 0.5-2.0) คือ

- หัวใจ : หัวใจเต้นช้า ใจสั่น
- หู : มีเสียงในหู บ้านหมุน
- ทางเดินอาหาร : ปวดท้อง ปากแห้ง และ อาเจียน
- เฉพาะที่ : อาการบวม
- ทางเดินหายใจ : หายใจไม่อึด
- หลอดเลือด : ความดันต่ำ และความดันตก

เมื่อเปลี่ยนท่าทาง

พบน้อย (น้อยกว่าร้อยละ 0.5) คือ angioedema, ไตวาย, eosinophilia, ตาพร่า, สับสน, ปัสสาวะเป็นเลือด, hypoesthesia, paresthesia, tremor, pulmonary fibrosis, thrombocytopenia, leukopenia, และ pancytopenia

ข้อบ่งใช้¹

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศไทย (Thai FDA) ระบุให้ยา ranolazine มีข้อบ่งใช้เป็นยาเสริมในการรักษาอาการปวดแค้นหัวใจ (angina pectoris) ในผู้ป่วยที่ใช้ยาบรรเทาอาการปวดแค้นหัวใจตัวอื่น เช่น ยากลุ่ม beta blockers และ calcium channel antagonists แล้ว

ควบคุมอาการไม่ดีเท่าที่ควร หรือไม่สามารถทนต่อยาที่ใช้อยู่

ขนาดใช้ยาและวิธีการใช้ยา¹

ขนาดใช้ยาสำหรับเด็ก: ไม่ควรใช้ยา ranolazine ในเด็ก เนื่องจากขาดการศึกษาที่ชัดเจนในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา

ขนาดใช้ยาสำหรับผู้ใหญ่: เริ่มต้นด้วยยา ranolazine 375 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ติดตามผลการรักษาทุก 2-4 สัปดาห์ และปรับขนาดยา ranolazine ตามการตอบสนองของผู้ป่วยได้ถึง 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และสามารถเพิ่มขนาดยาได้สูงสุดถึง 750 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยา (เช่น คลื่นไส้ มึนงง) อาจต้องทำการปรับลดขนาดยาลงให้เหลือเพียง ranolazine 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ 375 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง แต่ในกรณีที่อาการข้างเคียงไม่ลดลงหลังจากปรับลดขนาดยาแล้ว ผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องหยุดการใช้ยา

ขนาดใช้ยาสำหรับผู้ที่มีภาวะตับบกพร่อง: ควรปรับขนาดยา ranolazine อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องเล็กน้อย (ส่งผลต่อ area under the plasma concentration-time curve: AUC น้อย) และห้ามใช้ยา ranolazine ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องปานกลางและรุนแรง เนื่องจากค่า AUC ของยา ranolazine จะเพิ่มขึ้นมากถึง 1.8 เท่า อีกทั้งได้เกิด QT prolong อย่างเห็นได้ชัดในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องปานกลาง นอกจากนี้ยังไม่มีข้อมูลแน่ชัดในด้านเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง

ขนาดใช้ยาสำหรับผู้ที่มีภาวะไตบกพร่อง: ควรปรับขนาดยา ranolazine อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง และ

ห้ามใช้ยา ranolazine ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องรุนแรง (AUC ของ active ranolazine metabolite สูงมากขึ้นถึง 5 เท่า)

วิธีการใช้ยา: ควรกลืนเม็ดยา ranolazine (Ranexa®) ทั้งเม็ด ไม่ควรแบ่ง บดหรือเคี้ยวเม็ดยา เนื่องจากยา Ranexa® เป็นยาชนิดออกฤทธิ์นาน นอกจากนี้สามารถรับประทานยาได้ทั้งในขณะท้องว่างหรือหลังอาหาร

ข้อห้ามใช้¹

ห้ามใช้ยา ranolazine ในผู้ป่วยที่มีสภาวะต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินต่อส่วนประกอบของยานี้
2. ผู้ป่วยที่รับประทานยาอื่นที่มีฤทธิ์ potent CYP 3A4 inhibitors
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องปานกลางหรือรุนแรง
4. ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องอย่างรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที)
5. ผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ class Ia เช่น quinidine หรือ class III เช่น dofetilide, sotalol ยกเว้น amiodarone

สตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร¹⁻²

ยา ranolazine จัดอยู่ใน pregnancy category C และยังไม่มียาข้อมูลว่ายา ranolazine ถูกขับออกทางน้ำนมได้หรือไม่ จึงไม่ควรใช้ยา ranolazine ในระหว่างเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมแม่

บทสรุป

ยา ranolazine เป็นทางเลือกใหม่ในการรักษา

ภาวะเจ็บแน่นอกแบบเรื้อรังที่ส่งผลน้อยต่ออัตราการเต้นหัวใจและความดัน systolic ของผู้ป่วย โดยออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้ง late sodium current (I_{Na}) ที่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้ลดการคั่งของแคลเซียมภายในเซลล์ ส่งผลให้กล้ามเนื้อหัวใจคลายตัวดีขึ้น ยา ranolazine ถูกเปลี่ยนสภาพผ่าน CYP 3A4 เป็นหลัก และผ่าน CYP 2D6 เป็นส่วนน้อย จึงจำเป็น

ต้องคำนึงถึงปฏิกิริยาระหว่างยา นอกจากนี้ยา ranolazine มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดแน่นหัวใจชนิดเรื้อรังทั้งในรูปแบบใช้เดี่ยว หรือใช้ร่วมกับการรักษาด้วยยาชนิดอื่น ซึ่งพิจารณาให้ใช้เป็นยาอันดับรองในการรักษา (second line treatment) แต่อย่างไรก็ตามยา ranolazine ยังไม่มีข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยกลุ่ม acute coronary syndrome

เอกสารอ้างอิง

1. RanexaTM (Ranolazine) Tablet. Prescribing information for Ranexa. A. Menarini, 2013.
2. US Food and Drug Administration. Ranolazine. [cited 2017 Aug 7]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021526_s000_Ranexa.cfm.
3. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation* 2006;113:2462-72.
4. Rayner-Hartley E, Sedlak T. Ranolazine: A contemporary review. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003196.
5. Reddy BM, Weintraub HS, Schwartzbard AZ. Ranolazine: A new approach to treating an old problem. *Tex Heart Inst J* 2010;37(6):641-7.
6. Codolosa JN, Acharjee S, Figueredo VM. Update on ranolazine in the management of angina. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:353-62.
7. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-16.
8. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang I-Zu, Meng L, et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:566-75.
9. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1375-82.
10. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: The MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775-83.
11. De Ferrari GM, Maier LS, Mont L, Schwartz PJ, Simonis G, Leschke M, et al. Ranolazine in the treatment of atrial fibrillation: Results of the dose-ranging RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An Electrical Cardi Overversion) study. *Heart Rhythm* 2015;12(5):872-8.
12. Reiffel JA, Camm AJ, Belardinelli L, Zeng D, Karwowska-Prokopczuk E, Olmsted A, et al. The HARMONY Trial: Combined ranolazine and dronedarone in the management of paroxysmal atrial fibrillation: Mechanistic and therapeutic synergism. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1048-56.
13. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.

คอลัมน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลทางวิชาการจากประสบการณ์การดำเนินงานด้านพิษวิทยาของฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งมีเภสัชกรอยู่ประจำตลอด 24 ชั่วโมง

งูพิษ : พิษและการดูแลรักษา (venomous snake : toxicologic and treatment)

อุไรวรรณ ศิลปศุภกรวงศ์, ภ.ม. (อาหารเคมีและโภชนศาสตร์ทางการแพทย์)*

ข้อมูลระบาดวิทยา¹

ในแต่ละปีมีผู้ถูกงูพิษกัดและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเป็นจำนวนมาก สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค ประจำปี 2558 โดยสำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข แจ้งข้อมูลย้อนหลัง 10 ปี ระหว่างปี พ.ศ. 2549 - 2558 มีผู้ถูกงูพิษกัดเฉลี่ยปีละ 6,155 ราย แนวโน้มรายงานผู้ถูกงูพิษกัดค่อยๆ ลดลง อัตราการถูกงูพิษกัด ปี พ.ศ. 2549 เท่ากับ 13.25 ต่อประชากรแสนคน ลดลงมาถึงปี พ.ศ. 2558 เท่ากับ 7.06 ต่อประชากรแสนคน ไม่มีรายงานผู้เสียชีวิต โดยรายงานตลอดทั้งปีพบผู้ถูกงูพิษกัดมากในช่วงปลายฤดูฝนเข้าสู่ฤดูหนาว ชนิดของงูพิษที่ได้รับรายงาน จำแนกเป็น ไม่ทราบชนิดงูที่กัด 4,532 ราย (ร้อยละ 98.14) งูกะปะ 56 ราย (ร้อยละ 1.21) งูเห่า 17 ราย (ร้อยละ 0.37) งูเขียวหางไหม้ 7 ราย (ร้อยละ 0.15) งูทะเล 4 ราย (ร้อยละ 0.09) งูแมวเซา 1 ราย (ร้อยละ 0.02) งูสามเหลี่ยม 1 ราย (ร้อยละ 0.02)

การจำแนกกลุ่มงูพิษ²⁻⁷

งูพิษในประเทศไทยที่มีความสำคัญทางการ

แพทย์ จัดกลุ่มตามการออกฤทธิ์ของพิษต่อระบบต่างๆ ในร่างกาย จำแนกได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

1. งูที่มีพิษต่อระบบประสาท (neurotoxin) ได้แก่

- งูพิษในวงศ์ Elapidae เช่น งูเห่า (Monocled cobra, *Naja kaouthai*) งูเห่าพันพิษสยาม (Spitting cobra, *Naja siamensis*) งูจงอาง (King cobra, *Ophiophagus hannah*) งูสามเหลี่ยม (Banded krait, *Bungarus fasciatus*) งูทับสมิงคลา (Malayan krait, *Bungarus candidus*)

- งูพิษในวงศ์ Hydrophiinae เช่น งูทะเล

2. งูที่มีพิษต่อระบบโลหิต (hematotoxin) ได้แก่

- งูพิษในวงศ์ Viperidae เช่น งูแมวเซา (Russell's viper, *Daboia russelii*) งูกะปะ (Malayan pit viper, *Calloselasma rhodostoma*) งูเขียวหางไหม้ (Green pit viper, *Trimeresurus* spp.)

- งูพิษในวงศ์ Colubridae เช่น งูลายสาบคอดแดง (Red necked keelback, *Rhabdophis subminiatus*)

*หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา งานวิชาการเภสัชกรรม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

3. ภูมิพิษต่อระบบกล้ามเนื้อ (myotoxin) ได้แก่

- ภูมิพิษในวงศ์ Elapidae เช่น งูทะเลทุกชนิด

พยาธิกำเนิดของพิษงูที่มีพิษต่อระบบประสาท²⁻⁵

พิษงูเห่า เป็น α -cobratoxin พิษนี้จับกับ nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) ที่รอยต่อประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction) ได้ดีมาก ทำให้ acetylcholine จับกับ post synaptic receptor ไม่ได้ การส่งสัญญาณจากปลายประสาทไปยังกล้ามเนื้อจึงไม่เกิดขึ้น ส่งผลให้ผู้ถูกกัดเป็นอัมพาต

พิษงูกุ่ม kraits เป็น α -bungarotoxin จะจับกับ nAChR ที่บริเวณ α -7 แน่นไม่ปล่อย (irreversible) และยังมี β -bungarotoxin ซึ่งจะจับกับโปรตีน actin ที่ตัวรับปลายประสาทด้าน pre-synaptic ทำให้มีผลยับยั้งการหลั่ง acetylcholine ส่งผลให้ผู้ถูกกัดเป็นอัมพาต

น้ำพิษของงูยังมี phospholipase A_2 ที่มีผลทำให้เนื้อเยื่ออักเสบ ในพิษงูเห่าและงูจงอาง จะมีการทำงานของเอนไซม์นี้มาก ทำให้แผลมีอาการอักเสบรุนแรง ซึ่งตรงข้ามกับ งูกุ่ม kraits จะมีการทำงานของเอนไซม์นี้ไม่มาก ทำให้อาการปวดหรือบวมน้อยมากหรือไม่มีเลย

พยาธิกำเนิดของพิษงูที่มีพิษต่อระบบโลหิต²⁻⁵

พิษงูเขียวหางไหม้และงูกะปะมีเอนไซม์ plasminogen activator ที่เปลี่ยน plasminogen เป็น plasmin และเอนไซม์ albofibrinase ที่ย่อยทำลาย fibrinogen ทำให้เกิดภาวะ fibrinogen ต่ำ นอกจากนี้โปรตีนประเภท C-type lectin ในพิษงูเขียวหางไหม้และงูกะปะก็เป็นสาเหตุทำให้เกิดเลือดต่ำได้ อาการเฉพาะที่ เช่น การเกิดถุงน้ำพอง และเนื้อตาย

เป็นผลจากเอนไซม์ประเภท metalloproteinase ส่วนอาการบวมเป็นผลจาก phospholipase A_2 ทำลายเยื่อบุเซลล์

พิษงูแมวเซาจะกระตุ้น coagulation factor X โดยเอนไซม์ประเภท metalloprotease และกระตุ้น factor V โดยเอนไซม์ประเภท serine protease ทำให้เกิดภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC) ทำให้เลือดไม่แข็งตัวและเกล็ดเลือดต่ำ เอนไซม์ phospholipase A_2 ในพิษงูแมวเซาทำให้เกิดเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) นอกจากนี้พิษงูจะกระตุ้นการอักเสบ และการหลั่ง vasoactive mediator ทำให้หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไตหดตัว เกิดภาวะไตวายจากการที่เลือดไปเลี้ยงไตได้น้อยลง

การวินิจฉัย³⁻⁷

1. การยืนยันว่าถูกงูพิษกัด และการแยกชนิดของงูพิษ

การยืนยันว่าผู้ป่วยมีภาวะงูพิษกัดมาหรือไม่ อาจใช้ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1.1 การนำงูที่กัดมาด้วย เพื่อยืนยันว่าเป็นงูพิษหรือไม่ โดยให้แพทย์พิจารณาว่าเป็นงูพิษชนิดใด บางกรณีหากไม่ได้นำงูที่กัดมาด้วย แต่ผู้ป่วยเห็นตัวงู รู้จักชนิดของงู แจ้งสถานที่ถูกกัดก็จะช่วยในการบอกชนิดของงูได้ (ตารางที่ 1)

1.2 ลักษณะรอยกัดเห็นเป็นรอยเขี้ยว (fang mark) ชัดเจน เป็นรอยแผล รูขนาดเล็กคล้ายถูกเข็มตำ

1.3 มีอาการและอาการแสดงเฉพาะของการถูกงูพิษกัด และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เข้าได้กับอาการ ดังแสดงในตารางที่ 2

อาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วยที่ถูกงูพิษกัด

หากแบ่งอาการแสดงทางคลินิกตามพิษต่อระบบ จะแบ่งได้ดังนี้

ตารางที่ 1 สถานที่ถูกกัดที่อาจขึ้นงูชนิดของงู^{3,5,6}

กรุงเทพมหานคร	มากกว่าร้อยละ 90 เป็นงูเขียวหางไหม้ ชานเมืองอาจมีงูเห่าบ้าง
ฝั่งธนบุรี	งูเขียวหางไหม้ท้องฟ้า (พิษอ่อน)
ฝั่งกรุงเทพ	งูเขียวหางไหม้ท้องเหลือง (พิษแรงกว่า)
งูอยู่บนต้นไม้	งูเขียวหางไหม้
ถูกกัดในสวนยาง (ภาคใต้)	งูกะปะ
ถูกกัดในบ้านขณะนอนหลับ	งูทับสมิงคลา
ถูกกัดในทะเลหรือริมทะเล	งูทะเล

ตารางที่ 2 อาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วยที่ถูกงูพิษกัด^{3,5,6}

ชนิดของงูพิษ	อาการทั่วร่างกายที่สำคัญ (systemic effects)	อาการเฉพาะบริเวณที่ถูกกัด (local effect)
งูเห่า, งูจงอาง	ระบบประสาท ได้แก่ หนึ่งตาตก กลืนลำบาก อัมพาตแขนขา และหยุดหายใจ	ปวดบวมแดงร้อน ตามด้วยเนื้อเยื่อตาย (tissue necrosis) และลูลาม
งูสามเหลี่ยม, งูทับสมิงคลา	ระบบประสาท ได้แก่ หนึ่งตาตก กลืนลำบาก อัมพาตแขนขา และหยุดหายใจ	น้อยมาก หรือไม่มี
งูทะเล	ระบบประสาท และกล้ามเนื้อสลายตัว ไตวายเฉียบพลัน	น้อย
งูแมวเซา	ระบบโลหิต เลือดออกตามอวัยวะสำคัญ เช่น ทางเดินอาหาร สมอ และไตวายเฉียบพลัน	ปวดบวมแต่ไม่มาก
งูกะปะ	ระบบโลหิต เลือดออกตามไรฟัน ปัสสาวะ เป็นเลือด ประจำเดือนออกมากผิดปกติ	บวมชัดเจน เลือดออกตรงรอยกัด มีตุ่มน้ำเลือด (hemorrhagic blebs) จำนวนมาก
งูเขียวหางไหม้	ระบบโลหิต เลือดออกตามไรฟัน ปัสสาวะ เป็นเลือด ประจำเดือนออกมากผิดปกติ	บวมมาก เลือดออกตรงรอยกัด มีตุ่มน้ำใส (blebs) และ/หรือ ตุ่มน้ำเลือด (hemorrhagic bleb)

งูที่มีพิษต่อระบบประสาท

ระยะเวลาตั้งแต่ถูกกัดจนมีอาการอ่อนแรง อยู่ระหว่าง 0.5 - 16 ชั่วโมง โดยค่าเฉลี่ย คือ 5 ชั่วโมง อาการแสดง ได้แก่ อาการอัมพาตของกล้ามเนื้อกลุ่มต่างๆ โดยเริ่มจากกล้ามเนื้อมัดเล็กก่อน เช่น หนึ่งตาตก กลืนลำบาก น้ำลายไหล สำลัก พุดไม่ชัด ตามด้วยแขนขาอ่อนแรง หายใจไม่สะดวก ผู้ป่วยอาจมีอาการอัมพาตทั้งตัวร่วมกับมีม่านตาขยายสุด และสุดท้ายจะหยุดหายใจ

งูที่มีพิษต่อระบบโลหิต

อาการแสดง ได้แก่ อาการปวด บวมมาก บริเวณที่ถูกกัด มีเลือดออก ตามรอยเขี้ยวหรือมีเลือดออกใต้ผิวหนังเป็นจ้ำๆ ในรายที่มีอาการรุนแรงอาจมีเลือดออกตามเยื่อต่างๆ เช่น บริเวณในปาก ทาง

เดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ ในรายที่ถูกงูแมวเซากัด อาจมีไตวายร่วมด้วย ดังนั้นต้องระวังภาวะเลือดออก และควรสังเกตอาการจนครบ 3 วันหลังถูกกัด เนื่องจากอาการแสดงอาจช้า ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจร่างกายและตรวจ Complete Blood Count (CBC) และ Venous Clotting Time (VCT) (หรือ Prothrombin Time (PT)) อย่างน้อยวันละครั้ง ถ้ามีความผิดปกติเกิดขึ้น เช่น ปวดบวมมากขึ้น มีจ้ำเลือดใหม่ ควรตรวจถี่ขึ้น

2. การประเมินความรุนแรงของการถูก

งูพิษกัด

ความรุนแรงสามารถประเมินได้จากอาการอาการแสดง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ตารางที่ 3) ดังนี้

ตารางที่ 3 การประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยที่ถูกงูพิษต่อระบบโลหิตกัด^{3,5-7}

ความรุนแรง	อาการบวม	เลือดออกใต้ผิวหนัง	เกล็ดเลือด	VCT	เลือดออกตามระบบ
น้อย	บวมเล็กน้อย อาการบวมไม่เกินระดับ ข้อศอก หรือข้อเข่า	ไม่มี	ปกติ	ปกติ	ไม่มี
ปานกลาง	อาการบวมสูงกว่า ระดับข้อศอกหรือข้อเข่า	มี	ปกติหรือต่ำเล็กน้อย	นานกว่า 20 นาที	ไม่มี
มาก	อาการบวมสูงกว่า ระดับข้อศอกหรือข้อเข่า	มี	ต่ำ ($< 50,000 / \text{ลบ.มม.}$)	นานกว่า 20 นาที	มี

VCT = Venous Clotting Time

งูที่มีพิษต่อระบบประสาท: ความรุนแรงขึ้นกับอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ซึ่งมีผลทำให้เกิดภาวะการหายใจล้มเหลว

งูที่มีพิษต่อระบบโลหิต: ประเมินความรุนแรงดังตารางต่อไปนี้ สำหรับงูแมวเซา ความรุนแรงขึ้นกับการเกิดภาวะ DIC และภาวะไตวายเฉียบพลัน

งูที่มีพิษต่อระบบกล้ามเนื้อ: ความรุนแรงขึ้นกับภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure), ภาวะกล้ามเนื้อลายสลายตัว (rhabdomyolysis) และภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia)

การรักษา

การรักษาผู้ป่วยที่ถูกงูพิษกัด แบ่งเป็น การรักษาทั่วไป การรักษางูพิษเฉพาะกลุ่ม และการให้เซรุ่มต้านพิษงู

1. การรักษาทั่วไป³⁻⁷

1.1 การปฐมพยาบาลเบื้องต้นก่อนพาผู้ป่วยมาโรงพยาบาล

ควรพาผู้ป่วยมาพบแพทย์โดยเร็วที่สุด ถ้าสิ่งกัดได้ให้นำมาด้วย ล้างแผลด้วยน้ำสะอาด ให้ผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวบริเวณที่ถูกงูกัดน้อยที่สุดเท่าที่ทำได้ เพราะช่วยชะลอการดูดซึมพิษจากแผลที่ถูกกัดเข้าสู่ร่างกาย

การรัดและตาม (pressure immobiliza-

tion) เป็นการพันรอบบริเวณแผลที่ถูกกัดด้วยผ้ายืด(elastic bandage) ใช้ไหมหรือวัสดุแข็งตาม แล้วใช้ผ้ายึดรัดให้แน่นด้วยแรงดัน 55 มิลลิเมตรปรอท (รูปที่ 1) วิธีการนี้ช่วยชะลอการดูดซึมพิษงูได้ แนะนำให้ทำเฉพาะกรณีที่มีอุปกรณ์และผู้ทำวิธีที่ถูกต้อง ถ้าไม่สะดวกในการทำควรให้รีบพาผู้ป่วยมาโรงพยาบาลให้เร็วที่สุด

ข้อห้ามในการปฐมพยาบาลเบื้องต้น:

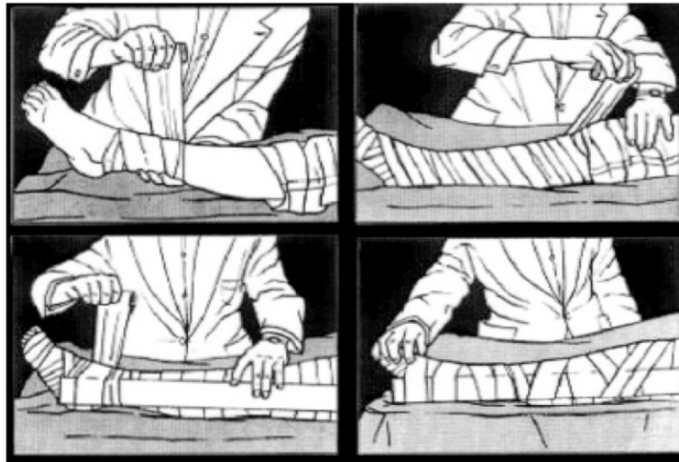
- ไม่ควรทำการขันชะเนาะ (tourniquet) จากการศึกษพบว่าไม่มีประโยชน์และยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเนื้อตาย มีรายงานผู้ป่วยถูกงูที่มีพิษต่อระบบประสาทกัด เกิดอาการเลวลงทันทีหลังการคลายการขันชะเนาะ

- ห้ามกรีดแผลบริเวณรอยกัด ห้ามดูดพิษออกด้วยปาก ห้ามจี้ด้วยไฟ ห้ามพอกทาแผลด้วยสมุนไพร เพราะไม่มีประโยชน์และอาจทำให้เกิดการติดเชื้อได้

1.2 การรักษาในโรงพยาบาล

1.2.1 แพทย์ผู้รักษาคะทำการประเมิน air-way, breathing, circulation ของผู้ป่วย แล้วจึงให้ความช่วยเหลือเบื้องต้น เช่น การใส่ท่อช่วยหายใจทันทีในผู้ป่วยที่หยุดหายใจ

1.2.2 แพทย์อธิบายและให้ความมั่นใจแก่ผู้ป่วยและญาติ เพื่อให้คลายความวิตกกังวล



รูปที่ 1 การทำ pressure immobilization

1.2.3 การทำความสะอาดแผลด้วย Normal Saline Solution (NSS) หรือ povidone iodine

1.2.4 ให้สารน้ำให้เพียงพอ พักการใช้แขนขาบริเวณที่ถูกกัด กรณีที่มีอาการบวมมากให้ยกบริเวณนั้นสูง

1.2.5 ให้ยาแก้ปวด เช่น paracetamol

1.2.6 ควรให้ tetanus toxoid เพื่อป้องกันโรคบาดทะยัก

ข้อห้ามและข้อควรระวังในการรักษา:

- ห้ามให้ยาแก้ปวดที่มีฤทธิ์กดประสาทส่วนกลาง เช่น morphine, pethidine ในผู้ป่วยที่ถูกงูที่มีพิษต่อระบบประสาทกัด

- ห้ามให้ aspirin หรือ NSAIDs แก่ผู้ป่วยที่ถูกงูที่มีพิษต่อระบบโลหิตกัด

- ไม่ควรให้ corticosteroid เพราะไม่มีประโยชน์

- ไม่ควรให้ยาปฏิชีวนะแบบป้องกัน (prophylaxis) เพราะไม่มีประโยชน์ ควรให้ต่อเมื่อมีอาการแสดงของการติดเชื้อ

2. การรักษาพิษเฉพาะกลุ่ม³⁻⁷

2.1 งูที่มีพิษต่อระบบประสาท

การช่วยการหายใจ เป็นส่วนสำคัญของ

การรักษา โดยเกณฑ์ในการใส่ท่อช่วยหายใจ ได้แก่

- ผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการกลืนลำบาก เพื่อป้องกันการสำลัก

- หนังตาตก (ptosis) ที่มี palpebral fissure น้อยกว่า 0.5 เซนติเมตร

- peak flow น้อยกว่า 200 ลิตร/นาที

- มีอาการกล้ามเนื้อการหายใจอ่อนแรง

ควรสังเกตอาการประมาณ 24 ชั่วโมงหลัง

ถูกกัดอย่างใกล้ชิด ควรเตรียมพร้อมการช่วยหายใจ แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับเซรุ่มแล้ว เพราะการให้เซรุ่มต้านพิษงูไม่ได้รับรองว่าผู้ป่วยจะไม่มีภาวะหายใจล้มเหลว

2.2 งูที่มีพิษต่อระบบโลหิต

- ระวังภาวะเลือดออก และมีการติดตามอาการแสดง และค่า VCT หรือ PT อย่างน้อยทุก 24 ชั่วโมง หรือเมื่อมีอาการเปลี่ยนแปลงในทางเลวลง

- ในผู้ป่วยถูกงูเขี้ยวทางใหม่และงูกะปะกัดแบบไม่รุนแรง อาจตรวจติดตามแบบผู้ป่วยนอกวันละครั้ง และถ้ามีอาการเลวลงให้มาก่อนนัด

- ในผู้ป่วยถูกงูแมวเซากัดอาจมีไตวายร่วมด้วย นอกจากตรวจ VCT และ CBC เป็นระยะแล้ว ควรรับไว้ในโรงพยาบาลเพื่อให้สารน้ำให้แน่ใจว่าเลือดไปเลี้ยงไตเพียงพอ ติดตามดูว่ามีปัสสาวะ

ออกดี และให้ยาขับปัสสาวะถ้าจำเป็น นอกจากนั้น ต้องระวังภาวะเลือดออกและควรสังเกตอาการจนครบ 3 วันหลังถูกกัด

2.3 ภูมิคุ้มกันพิษต่อกล้ามเนื้อ (งูทะเล)

- การรักษาที่สำคัญ คือ การรักษาแบบ ประคับประคอง ได้แก่ การให้สารน้ำที่เหมาะสม การให้ยาขับปัสสาวะ เป็นต้น

3. เซรุ่มต้านพิษงู (snake antivenom)⁴⁻¹⁴

เซรุ่มต้านพิษงู คือ immunoglobulin ที่มีฤทธิ์ต้านพิษงู โดยเตรียมจากน้ำเหลืองของสัตว์ เช่น ม้า แพะ แกะ ที่ถูกฉีดกระตุ้นด้วยพิษงูที่เตรียมในสภาพและปริมาณที่เหมาะสม โดยลดความเป็นพิษ แต่สามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันต้านทานได้ เมื่อสัตว์มีภูมิคุ้มกันต้านทานในกระแสเลือดแล้ว จึงนำเลือดมาสกัด เฉพาะส่วนภูมิคุ้มกันต้านทาน โดยเตรียมให้บริสุทธิ์และมีความเข้มข้นตามมาตรฐานที่กำหนด โดยเซรุ่มที่เตรียมได้จะสามารถทำลายหรือ neutralize พิษงูจำเพาะแต่ละชนิด

ในประเทศไทยผู้ผลิตเซรุ่มต้านพิษงู คือ สถานเสาวภา สภากาชาดไทย ซึ่งมีสวนงูไว้เพาะเลี้ยงงูเพื่อรีดพิษ สำหรับสัตว์ใหญ่ที่ใช้ผลิตเซรุ่มในประเทศไทย คือ ม้า ต้องควบคุมอย่างดีไม่ให้มีการติดเชื้อ โดยเฉพาะเชื้อไวรัสชนิดต่างๆ (pathogen-free) การฉีด

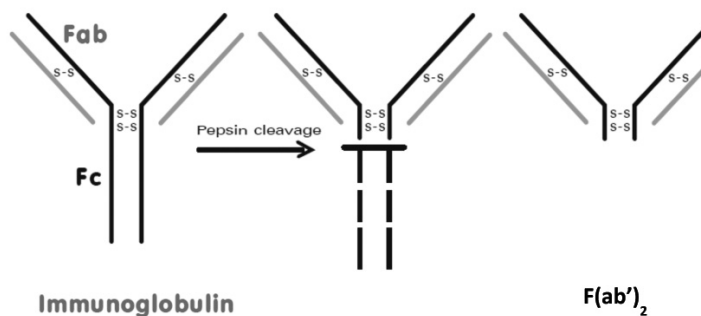
พิษงูต้องมีขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสม ให้ออกฤทธิ์ร่วมกับสารกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (adjuvant) และมีการตรวจติดตามภูมิคุ้มกันต้านทานต่อพิษงูในเลือดมาโดยวิธี Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) หลังจากที่ได้รับพิษงูตามโปรแกรมแล้ว ม้าจะสร้างภูมิคุ้มกันต้านทานในเลือดจนได้ระดับภูมิคุ้มกันที่ต้องการ จากนั้นจะนำเลือดมา นำไปปั่นแยกเพื่อใส่เม็ดเลือดแดงกลับเข้าไป (plasmapheresis) เพื่อให้ม้าฟื้นตัวเร็วขึ้น เฉพาะส่วนที่เป็นพลาสมาจะใช้ในการผลิตเซรุ่ม

Immunoglobulin G (IgG) ของม้าจะถูกแยกให้บริสุทธิ์โดยใช้กรด caprylic เพื่อตกตะกอนโปรตีนอื่นที่ไม่ใช่ IgG ออกไป จะได้ IgG ที่มีความคงตัวมากกว่า ไม่เกาะกลุ่มง่าย เวลาที่ละลายผสมให้ผู้ป่วยจึงมีผลข้างเคียงต่ำ ขั้นตอนต่อมาเป็นการย่อย IgG ให้เล็กลงด้วยเอนไซม์ pepsin เป็นการย่อยส่วน Fc ออกเพื่อลดผลข้างเคียงของเซรุ่ม เนื่องจาก Fc สามารถกระตุ้นระบบ complement ทำให้เกิดอาการแพ้ สุดท้ายเซรุ่มจะได้เป็น $F(ab')_2$ ดังรูปที่ 2

เซรุ่มต้านพิษงู (snake antivenom) แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ

1. เซรุ่มต้านพิษงูชนิดเดี่ยว (monovalent snake antivenom)

เป็นเซรุ่มต้านพิษงูจำเพาะชนิด ผลิตโดยการ



รูปที่ 2 immunoglobulin G



รูปที่ 3 เซรุ่มต้านพิษงูกลุ่มพิษต่อระบบประสาท



รูปที่ 4 เซรุ่มต้านพิษงูกลุ่มพิษต่อระบบโลหิต

ฉีดพิษงูชนิดเดียวเข้าไปในม้า ใช้ในผู้ป่วยที่ทราบชนิดของงูที่กัดแน่นอน มี 7 ชนิด (รูปที่ 3 และ 4) คือ เซรุ่มต้านพิษงูเห่า เซรุ่มต้านพิษงูจงอาง เซรุ่มต้านพิษงูสามเหลี่ยม เซรุ่มต้านพิษงูทับสมิงคลา เซรุ่มต้านพิษงูแมวเซา เซรุ่มต้านพิษงูกะปะ เซรุ่มต้านพิษงูเขียวหางไหม้

2. เซรุ่มต้านพิษงูชนิดรวม (polyvalent snake antivenom)

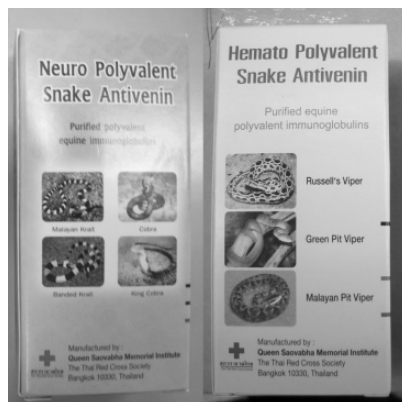
เป็นเซรุ่มที่มีส่วนประกอบของ immunoglobulin ที่สามารถต้านพิษงูได้หลายชนิด ผลิตโดยการฉีดพิษงูหลายชนิดเข้าไปในม้าตัวเดียวกัน ใช้ในผู้ป่วย

ที่ไม่ทราบชนิดของงูที่กัดแน่นอน ได้แก่

2.1 เซรุ่มต้านพิษงูรวมระบบประสาท (Neuro polyvalent snake antivenom) ใช้แก้พิษงูเห่า งูจงอาง งูสามเหลี่ยม และงูทับสมิงคลา (รูปที่ 5)

2.2 เซรุ่มต้านพิษงูรวมระบบโลหิต (Hemato polyvalent snake antivenom) ใช้แก้พิษงูแมวเซา งูกะปะ และงูเขียวหางไหม้ (รูปที่ 5)

ทั้งนี้ ข้อดีและข้อเสียระหว่าง เซรุ่มต้านพิษงูชนิดเดียว กับ เซรุ่มต้านพิษงูชนิดรวม แสดงไว้ในตารางที่ 4



รูปที่ 5 เซรุ่มต้านพิษงูรวมระบบประสาท และเซรุ่มต้านพิษงูรวมระบบโลหิต

ตารางที่ 4 ข้อดีและข้อเสียระหว่าง เซรุ่มต้านพิษงูชนิดเดี่ยว กับ เซรุ่มต้านพิษงูชนิดรวม^{6-7,12-13}

	เซรุ่มต้านพิษงูชนิดเดี่ยว	เซรุ่มต้านพิษงูชนิดรวม
ข้อดี	1. ราคาถูกกว่าเซรุ่มต้านพิษงูชนิดรวม 2. ผู้ป่วยได้รับเฉพาะ immunoglobulin ที่จำเพาะต่อพิษงูชนิดนั้นๆ ทำให้โอกาสแพ้ต่ำกว่าเซรุ่มต้านพิษงูชนิดรวม 3. ประสบการณ์การใช้ทางคลินิกในประเทศไทยมายาวนานกว่า 10 ปี	1. สามารถใช้รักษาเพื่อต้านพิษงูได้แม้จะไม่ทราบชนิดของงูที่กัด
ข้อเสีย	1. ต้องทราบชนิดของงูที่กัด	1. ราคาแพงกว่าเนื่องจากมีขั้นตอนการผลิตยาก 2. ผู้ป่วยได้รับ immunoglobulin ที่ไม่จำเป็นเข้าไปในร่างกาย มีโอกาสแพ้มากกว่าเซรุ่มต้านพิษงูชนิดเดี่ยว

กลไกการออกฤทธิ์

$F(ab')_2$ จะจับกับพิษงูในกระแสเลือด และทำให้พิษงูหมดฤทธิ์ (neutralization)

ข้อบ่งใช้

- กรณีผู้ป่วยถูกงูที่มีพิษต่อระบบประสาทกัดแล้วมีอาการแสดงตามระบบข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

1. มีกล้ามเนื้ออ่อนแรง เริ่มตั้งแต่มีหนังตาตก ไม่ควรรอจนเกิดระบบการหายใจล้มเหลว (respiratory failure)

2. ถ้าสงสัยงูสามเหลี่ยม หรือ งูทับสมิงคลา กัด ควรให้เซรุ่มทันทีที่วินิจฉัยได้ แม้ว่าไม่มีอาการเนื่องจากพิษงูชนิดนี้เป็น irreversible pre-synaptic

blockade มีฤทธิ์ทำลายปลายประสาท ทำให้ฟันตัวช้ำมากถ้าให้เซรุ่มหลังจากผู้ป่วยมีอาการแล้ว จะได้ผลเพียงกำจัดพิษงูที่เหลืออยู่ในกระแสเลือดไม่ให้อาการลุกลามมากขึ้นเท่านั้น

- กรณีผู้ป่วยถูกงูที่มีพิษต่อระบบโลหิตกัดแล้วมีอาการแสดงตามระบบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. มีเลือดออกตามระบบ (systemic bleeding) ยกเว้น microscopic hematuria

2. Venous clotting time (VCT) นานกว่า 20 นาที หรือ unclotted 20 minute whole blood clotting test (20WBCT) หรือมี prothrombin time (PT) ยาวกว่าปกติ หรือค่า international normal-

ized ratio (INR) มากกว่า 1.2

3. เกล็ดเลือดต่ำกว่า $50,000 /\text{mm}^3$

4. มีอาการปวดบวมเฉพาะที่อย่างรุนแรง อาจเกิด compartment syndrome

หมายเหตุ : 20WBCT ทำโดยการเจาะเลือดปริมาณ 2 มิลลิลิตร จากหลอดเลือดดำใส่หลอดแก้วที่สะอาด ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง 20 นาที แล้วอ่านผลว่าเลือดแข็งตัวหรือไม่

ข้อห้ามใช้

ไม่มีข้อห้ามใช้ นอกจากผู้ป่วยที่มีประวัติว่าแพ้หรือไวต่อส่วนประกอบตัวใดตัวหนึ่งในน้ำยา

ข้อควรระวัง

ผู้ป่วยที่มีประวัติชัดเจนว่ามีอาการแพ้อย่างรุนแรงต่อผลิตภัณฑ์จากเซรุ่มม้า หรือต่อเซรุ่มต้านพิษงู พิจารณาให้ยาแก้แพ้ในกลุ่มยาต้านฮีสตามีนก่อนการให้เซรุ่มต้านพิษงู

อาการไม่พึงประสงค์

บางครั้งอาจพบว่ามีอาการปวดบริเวณที่ฉีด มีปฏิกิริยาทางผิวหนัง และอาจมีไข้

เซรุ่มมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาได้ทั้งแบบเฉียบพลัน (early adverse reaction) เกิดในเวลาเป็นนาทีหรือชั่วโมงหลังการได้รับเซรุ่ม โดยมีผื่น ไข้ ลมพิษ หอบหืด บวม และอาจมีความดันโลหิตต่ำ ถึงแก่ชีวิตได้ในบางรายอาจเกิดปฏิกิริยาภายหลัง (late adverse reaction) พบได้ 1-2 สัปดาห์ หลังได้เซรุ่ม โดยมีอาการแบบ serum sickness ไข้ ผื่น ปวดข้อ ต่อม้ำเหลืองโต อาจมีไข้หนาวสั่น

กลไกการแพ้เซรุ่มแบบเฉียบพลัน เกิดจากการจับกลุ่มของ IgG และ ส่วน Fc ของ IgG (ที่ยังอาจเหลืออยู่) และกระตุ้น complement (C3a และ C5a หรือ anaphylatoxin) จึงไม่อาจทำนายได้ก่อนโดยการทดสอบทางผิวหนัง (skin test) ซึ่งเป็นการ

วัดปฏิกิริยาผ่าน IgE

ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการเฝ้าสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดขณะให้ยา และสังเกตต่อไปอีกอย่างน้อย 2 ชั่วโมงหลังเซรุ่มหมด ถ้ามีอาการแพ้รุนแรง เช่น ความดันโลหิตต่ำลง หรือหอบหืดบวมตีบ ควรหยุดการให้เซรุ่มทันที เพราะหากแพ้เซรุ่มอาจรุนแรงถึงตาย

ขนาดและวิธีใช้

เซรุ่มต้านพิษงูชนิดเดี่ยว (monovalent snake antivenom)

กลุ่มพิษต่อระบบประสาท: เซรุ่มต้านพิษงูเห่า ใช้ 10 vial เซรุ่มต้านพิษงูจงอาง ใช้ 10 vial เซรุ่มต้านพิษงูสามเหลี่ยม ใช้ 10 vial เซรุ่มต้านพิษงูทับสมิงคลา ใช้ 5 vial

กลุ่มพิษต่อระบบโลหิต: เซรุ่มต้านพิษงูแมวเซา ใช้ 3-5 vial (พิจารณาตามความรุนแรงของภาวะเลือดออกผิดปกติ) เซรุ่มต้านพิษงูกะปะ ใช้ 3-5 vial (พิจารณาตามความรุนแรงของภาวะเลือดออกผิดปกติ) เซรุ่มต้านพิษงูเขียวหางไหม้ ใช้ 3 vial

วิธีการบริหารยา: ก่อนใช้เซรุ่มต้านพิษงูชนิดผงแห้ง ต้องละลายผงยาด้วยตัวทำละลายที่บรรจุในกล่อง (ในกล่องประกอบด้วยผงยา 1 vial และน้ำกลั่นปราศจากเชื้อสำหรับฉีด 10 มิลลิลิตร) แล้วหยดเข้าทางหลอดเลือดดำช้าๆ อัตราเร็วสูงสุดไม่เกิน 2 มิลลิลิตร/นาที

เทคนิคในการบริหารเซรุ่ม: การละลายเซรุ่มควรค่อยๆ หมุนขวดเบาๆ (swirl) จนได้สารละลายสีห้ามเขย่าขวดแรง เพราะการเขย่าอาจทำให้ IgG เกาะกลุ่ม กระตุ้นให้เกิดการแพ้ได้

เซรุ่มต้านพิษงูชนิดรวม (polyvalent snake antivenom)

กลุ่มพิษงูระบบประสาท: ใช้ 10 vial

กลุ่มพิษงูระบบโลหิต: ใช้ 5 vial

วิธีการบริหารยา: ก่อนใช้เซรุ่มต้านพิษงูชนิดผงแห้ง ต้องละลายผงยาด้วยตัวทำละลายที่บรรจุในกล่อง (ในกล่องประกอบด้วยผงยา 1 vial และน้ำกลั่นปราศจากเชื้อสำหรับฉีด 10 มิลลิลิตร) แล้วหยดเข้าทางหลอดเลือดดำช้าๆ อัตราเร็วสูงสุดไม่เกิน 1 มิลลิลิตร/นาที

เทคนิคในการบริหารเซรุ่ม: การละลายเซรุ่มควรค่อยๆ หมุนขวดเบาๆ (swirl) จนได้สารละลายใส ห้ามเขย่าขวดแรง เพราะการเขย่าอาจทำให้ IgG เกาะกลุ่ม กระตุ้นให้เกิดการแพ้ได้

การให้เซรุ่มต้านพิษงูในผู้ป่วยเด็ก

ขนาดเซรุ่มต้านพิษงูที่ใช้ในเด็กเท่ากับผู้ใหญ่ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดตามน้ำหนักตัวหรืออายุของเด็ก ปริมาณพิษงูที่ได้รับไม่มีความเกี่ยวข้องกับอายุ และน้ำหนักของผู้ถูกกัด

การให้เซรุ่มในหญิงมีครรภ์

ยังไม่มีหลักฐานพบการให้เซรุ่มต้านพิษงูสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดของทารก ดังนั้นในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอาการแสดงของการได้รับพิษงู และมีข้อบ่งชี้ในการให้เซรุ่มต้านพิษงู ควรได้รับเซรุ่มต้านพิษงูตามการรักษามาตรฐาน โดยตรวจติดตามการเต้นของหัวใจทารกในครรภ์และการหดตัวของมดลูกอย่างใกล้ชิด

การให้เซรุ่มในหญิงให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับเซรุ่มต้านพิษงูสามารถผ่านทางน้ำนมและมีอันตรายต่อบุตรหรือไม่ โดยทั่วไปจึงยังแนะนำให้หญิงให้นมบุตรที่ได้รับเซรุ่มต้านพิษงูสามารถให้นมบุตรได้

ประสิทธิภาพของเซรุ่มในการรักษาผู้ป่วย⁵⁻⁷

การให้เซรุ่มในผู้ป่วยที่ถูกงูที่มีพิษต่อระบบประสาทกัด

กรณี งูเห่า งูจงอางกัด: พิษงูจะยับยั้ง post-

synaptic neuron แบบไม่ถาวร การให้เซรุ่มทำให้ระยะเวลาที่กล้ามเนื้ออ่อนแรง จะสั้นลง เช่น ระยะเวลาเฉลี่ยที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจหลังถูกงูเห่ากัด ลดลงจาก 40 ชั่วโมง เหลือ 10 ชั่วโมงในกรณีที่ได้รับการรักษาด้วยเซรุ่ม

กรณีงูสามเหลี่ยม และงูทับสมิงคลา กัด: พิษงูจะยับยั้ง pre-synaptic neuron แบบถาวร การให้เซรุ่มหลังมีอาการทางระบบประสาทไปแล้วอาจได้ผลไม่ชัดเจน ทำได้เพียงกำจัดพิษงูที่เหลืออยู่ในกระแสเลือด เพื่อป้องกันไม่ให้อาการลุกลามมากขึ้นเท่านั้น ดังนั้นถ้าทราบแน่ชัดว่าถูกงูทับสมิงคลากัด ควรให้เซรุ่มทันทีไม่ต้องรอให้มีอาการ

การให้เซรุ่มในผู้ป่วยที่ถูกงูที่มีพิษต่อระบบโลหิตกัด

พิษงูกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดและเกล็ดเลือด ทำให้เกิดการลดลงของ fibrinogen และเกล็ดเลือด และยังมีฤทธิ์ย่อยสลายผนังหลอดเลือดโดยตรงทำให้เกิดเลือดออก ส่วนงูแมวเซานอกจากมีอาการเลือดออกแล้ว อาจมีอาการไตวาย และมีเม็ดเลือดแดงแตกภายในหลอดเลือดร่วมด้วย

เซรุ่มจะมีประโยชน์สำหรับในรายที่มีภาวะเลือดไม่แข็งตัว จากข้อมูลการดำเนินโรคของงูพิษระบบโลหิตกัดโดยไม่ให้เซรุ่มพบว่า ภาวะเลือดไม่แข็งตัวจะกลับมาปกติต้องใช้เวลาประมาณ 2 สัปดาห์ แต่ถ้าให้เซรุ่ม ภาวะเลือดไม่แข็งตัวจะดีขึ้นภายใน 6-12 ชั่วโมง ส่วนผลของเซรุ่มต่องูแมวเซากับภาวะไตวายยังไม่ชัดเจนว่าเซรุ่มป้องกันภาวะไตวายได้หรือไม่

เซรุ่มสามารถเร่งการยุบตัวของแผลงูเขียวหางไหม้กัดได้อย่างมีนัยสำคัญใน 24 ชั่วโมงแรกหลังได้เซรุ่ม แต่หลังจากนั้นไม่ต่างจากยาหลอก จึงไม่จำเป็นต้องให้ในรายที่บวมไม่รุนแรง การให้เซรุ่มอาจมีประโยชน์ในรายที่มีอาการบวมและปวดมาก จน

เลือดไปเลี้ยงไม่พอ นำไปสู่การเกิดภาวะ compartment syndrome ส่วนผลในด้านเนื้อตายพบว่า ในผู้ป่วยที่ถูกงูเขียวหางไหม้กัดที่นิ้วและได้รับเซรุ่มยังเกิดเนื้อตายตามมาภายหลังได้ แสดงว่าเซรุ่มได้ผลไม่ดีในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนนี้

กรณีศึกษาที่ 1 เรื่องงูเห่าฟันพิษเข้าตา^{6-7,12-13,15}

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 35 ปี น้ำหนัก 70 กิโลกรัม มาโรงพยาบาลด้วยอาการดังนี้

อาการสำคัญ มีอาการปวดแสบร้อนที่บริเวณดวงตา เยื่อบุตาขาวแดง น้ำตาไหล

ประวัติปัจจุบัน 30 นาที ก่อนมาโรงพยาบาล ขณะรื้อกองขยะเพื่อเก็บขวดขาย พบงูเห่าอยู่ในถุง แม่เบียดแล้วฟันพิษเข้าบริเวณใบหน้า และดวงตาของผู้ป่วย ไม่สามารถตื่นตัวนั้นได้ ผู้ป่วยรีบล้างหน้าทันทีด้วยน้ำสะอาด แล้วรีบเดินทางมาที่โรงพยาบาล

ประวัติในอดีต แข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัว

ตรวจร่างกาย

E4V5M6, BP 150/100 mmHg, HR 105 / min, RR 20/min, BT 36.9 °C, O2 sat. 99 %

HEENT: Conjunctival injection, Pupil 3 mm RTL

Neuro sign: normal

Others: within normal limits

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยรายนี้

1. ล้างตาด้วย NSS irrigation 15 นาที
2. หยอดตาด้วยยาชา tetracaine
3. ปรีกษาจักษุแพทย์ เพื่อวินิจฉัยการเกิดภาวะกระจกตาถลอก (corneal abrasion) หรือไม่
4. ไม่มียาต้านพิษจำเพาะ ให้สังเกตอาการอย่างใกล้ชิด และรักษาแบบประคับประคอง

การติดตามผลการรักษา

ผู้ป่วยอาการค่อยๆ ดีขึ้น จักษุแพทย์ตรวจ

ดวงตาแล้วไม่พบความผิดปกติ จึงรักษาตามอาการและให้กลับบ้าน

อภิปรายกรณีศึกษา

งูเห่าฟันพิษที่พบในประเทศไทย ได้แก่ งูเห่าฟันพิษสยาม งูเห่าฟันพิษสีทอง จัดอยู่ในกลุ่มงูที่มีพิษต่อระบบประสาท กรณีโดนงูเห่าฟันพิษเข้าตา ผู้ป่วยจะมีอาการแสบตา ระคายเคืองตา อันตรายที่ร้ายแรงคือภาวะกระจกตาถลอก (corneal abrasion) หากได้รับการรักษาที่ล่าช้าเกินไปอาจทำให้เกิดภาวะตาบอดถาวรได้ พิษงูที่เข้าดวงตาจะไม่ดูดซึมผ่านดวงตาเข้าสู่กระแสเลือด ดังนั้นไม่ต้องให้เซรุ่มต้านพิษงูทางหลอดเลือดดำ และไม่ต้องให้เซรุ่มต้านพิษงูหยอดตา

ข้อปฏิบัติที่ถูกต้องหากงูเห่าฟันพิษใส่ตา (cobra spit ophthalmia) ควรปฏิบัติดังนี้

1. ล้างตาด้วยน้ำสะอาดจำนวนมากทันที
2. หยอดตาด้วยยาชาที่มีฤทธิ์หดหลอดเลือด (vasoconstriction) ได้แก่ 0.5% adrenaline หรือใช้ยาชาเฉพาะที่หยอดตาเพื่อบรรเทาอาการปวด ได้แก่ 0.5% tetracaine hydrochloride (ในการใช้ยาชาเฉพาะที่หยอดตาควรใช้เพียงระยะเวลาสั้นๆ ไม่ควรใช้ต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลานานเพราะอาจส่งผลที่เป็นอันตรายเกิดความเป็นพิษต่อกระจกตา ถ้าหากกระจกตาถูกทำลายก็จะมีผลเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้นด้วย)
3. ปรีกษาจักษุแพทย์เพื่อตรวจหารอยถลอกหรือแผลที่กระจกตาด้วยการตรวจ fluorescein staining หรือ slit lamp
4. ป้ายยาปฏิชีวนะเฉพาะที่ เช่น tetracycline, chloramphenicol เพื่อป้องกันการติดเชื้อภายในลูกตา (endophthalmitis)
5. หยอดตาด้วยยาชาหลุมหดรูม่านตา (topical cycloplegic) เช่น atropine เพื่อป้องกันภาวะ posterior synechiae และ ciliary spasm

กรณีศึกษาที่ 2 เรื่องงูเขียวหางไหม้กัด^{6-7,12}

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 50 ปี น้ำหนัก 43 กิโลกรัม บ้านอยู่ในสวนแถวตลิ่งชัน มาโรงพยาบาลด้วยอาการดังนี้

อาการสำคัญ ถูกงูกัดเมื่อ 20 นาทีก่อน

ประวัติปัจจุบัน 1 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ปีนต้นไม้สวนหลังบ้าน เพื่อตัดแต่ง ถูกงูกัดที่หลังมือขวาแล้วหายไปไหนพุ่มไม้อย่างรวดเร็ว แผลบวมเล็กน้อย ไม่มีเลือดซึม

ประวัติในอดีต แข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัว
ตรวจร่างกาย

E4V5M6, BP 130/90 mmHg, HR 110/min, RR 18/min, BT 37 °C, O2 sat. 100 %

Ext : fang mark 2 cm with mild edema

Others : within normal limits

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยรายนี้

แพทย์ได้ทำการล้างแผลด้วย NSS irrigation นอกจากนั้นส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ CBC, 20WBCT (20-minute whole blood clotting time), PT, INR ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการปกติ แผลไม่มีเลือดออก ดังนั้นแพทย์จึงยังไม่ให้เซรุ่มต้านพิษงูเขียวหางไหม้ รักษาแบบประคับประคอง อนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้าน แนะนำญาติสังเกตอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ระวังภาวะเลือดออกง่าย และนัดมาตรวจทุกวันเป็นเวลา 3 วัน หากอาการผิดปกติให้กลับมาพบแพทย์ก่อนวันนัด

อภิปรายกรณีศึกษา

ผู้ป่วยรายนี้ถูกงูไม่ทราบชนิดกัด และไม่สามารถนำซากงูมาที่โรงพยาบาลได้ ถ้าพิจารณาจากสถานที่ถูกกัด ซึ่งผู้ป่วยปีนต้นไม้ในสวนหลังบ้าน แถวตลิ่งชัน กรุงเทพมหานคร แนวโน้มน่าจะเป็นงูเขียวหางไหม้ และจากการตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาท แผลบวมเล็กน้อย

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ถูกงูเขียวหางไหม้กัด โดยทั่วไปแนะนำให้ล้างแผลให้สะอาด ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ CBC, 20WBCT, PT, INR ถ้าผลตรวจปกติให้ดูแลแบบผู้ป่วยนอก และนัดมาตรวจทุกวันเป็นเวลา 3 วัน ฝ้าระวังภาวะเลือดออกง่าย แต่ถ้าผลตรวจผิดปกติ แผลบวมผิดปกติ อาจจำเป็นต้องให้เซรุ่มต้านพิษงูเขียวหางไหม้ (ตามข้อมูลที่เขียนไว้ในเนื้อหาหลัก) ผู้ป่วยที่ถูกงูพิษกัด ไม่จำเป็นต้องรักษาโดยให้เซรุ่มต้านพิษงูทุกรายเนื่องจาก

1. งูพิษกัดไม่ได้ปล่อยพิษทุกครั้ง ประมาณร้อยละ 50 ของงูพิษกัดไม่ได้ปล่อยพิษ (dry bite)

2. การให้เซรุ่มต้านพิษงูมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเป็นอันตราย ดังนั้นจะให้เซรุ่มแก่ผู้ป่วยเมื่อมีอาการแสดงตามระบบ หรือผลทางห้องปฏิบัติการแสดงว่าได้รับพิษเท่านั้น

การให้ยาแก้ปวดในผู้ป่วยที่โดนงูที่มีพิษต่อระบบโลหิตกัด สามารถให้ paracetamol ได้ แต่ห้ามให้ aspirin หรือ NSAIDs แก่ผู้ป่วยเนื่องจากอาจเกิดภาวะเลือดออกภายในร่างกายได้

สำหรับผู้ป่วยรายนี้จึงยังไม่จำเป็นต้องได้รับเซรุ่มต้านพิษงูเขียวหางไหม้ แต่เนื่องจากอาการแสดงอาจช้า ควรระวังภาวะเลือดออก และควรสังเกตอาการจนครบ 3 วันหลังถูกกัด

บทสรุป

งูพิษในประเทศไทยที่มีความสำคัญทางการแพทย์ จัดกลุ่มตามการออกฤทธิ์ได้เป็น 3 กลุ่ม คือ งูที่มีพิษต่อระบบประสาท งูที่มีพิษต่อระบบโลหิต งูที่มีพิษต่อระบบกล้ามเนื้อ การปฐมพยาบาลเบื้องต้นอย่างถูกต้องก่อนมาโรงพยาบาลมีความสำคัญ เพราะช่วยให้ผู้ป่วยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อน เมื่อมาถึงโรงพยาบาลการวินิจฉัยผู้ป่วยถูกงูพิษกัดโดยการแยกชนิดของงูพิษ การนำงูที่กัดมาด้วยถ้าสามารถนำ

มาได้ อาการแสดงเฉพาะของการถูกงูพิษกัด ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยมีภาวะงูพิษกัดจริง ในโรงพยาบาลมียาด้านพิษ คือ เซรุ่มต้าน

พิษงู จะใช้เมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ตามแนวทางการรักษา งูพิษกัด และบริหารยาอย่างถูกต้องเหมาะสม เพื่อการใช้อย่างมีประสิทธิภาพและผู้ป่วยปลอดภัย

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค 2558 งูพิษกัด [อินเทอร์เน็ต]. 2558 [เข้าถึงเมื่อ 21 กันยายน 2560]. เข้าถึงได้จาก: http://www.boe.moph.go.th/Annual/AESR2015/aesr2558/Part%201/09/snake_bite.pdf
2. มุกดา ตฤณานนท์ และคณะ. โรคจากสัตว์พิษและการดูแลรักษา. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: อักษรสมัย (1999); 2547.
3. สำนักพัฒนาวิชาการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยถูกงูพิษกัด Practice guideline for management of patients with snake bite. กรุงเทพฯ: ชุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2547.
4. สถานเสาวภา สภากาชาดไทย. สอนงู. กรุงเทพฯ: ดอกเบญจ; 2550.
5. สุขชัย สุเทพารักษ์, นฤมล พักมณี และ วิศิษฐ์ สิตปรีชา, บรรณาธิการ. พิษจากสัตว์และพืช (Animal and plant toxins). กรุงเทพฯ:ดอกเบญจ; 2552.
6. สุตา สิบญะเรือง, สุขชัย สุเทพารักษ์ และวิศิษฐ์ สิตปรีชา, บรรณาธิการ. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยถูกงูกัดและได้รับพิษจากสัตว์ (Manual of practical management of snake-bites and animal toxin poisoning). พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: เพนตากอน แอดเวอร์ไทซิง; 2557.
7. สถานเสาวภา สภากาชาดไทย และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย. การประชุมวิชาการระดับชาติ เรื่อง สัตว์มีพิษ (ครั้งที่ 5); วันที่ 13-14 ตุลาคม 2559; ณ โรงแรม
8. นารายณ์ จังหวัดกรุงเทพมหานคร. กรุงเทพมหานคร: สภากาชาดไทย; 2559.
9. ศศิวิมล พัฒนา, บรรณาธิการ. พิษงูและตำรับเซรุ่มแก้พิษงูในตำรายาของประเทศไทย. กรุงเทพฯ: อาร์ทีสทีตีไซต์; 2551.
10. มะลิ วิโรจน์แสงทอง, พินทิพย์ พงษ์เพชร, นงลักษณ์ ศรีอุบลมาศ, อังคณา ดันติธวานนท์. ชีวผลิตภัณฑ์ทางยา. กรุงเทพฯ: วี. พรินท์ (1991); 2552.
11. เอกสารกำกับยา: เซรุ่มแก้พิษงูเห่า/เซรุ่มแก้พิษงูจงอาง/เซรุ่มแก้พิษงูสามเหลี่ยม/เซรุ่มแก้พิษงูทับสมิงคลา/เซรุ่มแก้พิษงูแมวเซา/เซรุ่มแก้พิษงูกะปะ/เซรุ่มแก้พิษงูเขียวหางไหม้, สถานเสาวภา สภากาชาดไทย, กรุงเทพฯ, ประเทศไทย.
12. เอกสารกำกับยา: เซรุ่มแก้พิษงูชนิดรวม, สถานเสาวภา สภากาชาดไทย, กรุงเทพฯ, ประเทศไทย.
13. จารุวรรณ ศรีอาภา, บรรณาธิการ. ยาด้านพิษ 3. กรุงเทพฯ: สแกน แอนด์ พรินท์; 2556.
14. จารุวรรณ ศรีอาภา, บรรณาธิการ. ยาด้านพิษ 4. กรุงเทพฯ: สแกน แอนด์ พรินท์; 2557.
15. จารุวรรณ ศรีอาภา, บรรณาธิการ. ยาด้านพิษ 5. กรุงเทพฯ: สแกน แอนด์ พรินท์; 2558.
16. Chu ER, Weinstein SA, White J, Warrell DA. Venom ophthalmia caused by venoms of spitting elapid and other snakes: Report of ten cases with review of epidemiology, clinical features, pathophysiology and management. Toxicon 2010;56: 259-72.

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

Statin-associated Myopathy: Mechanism and Management



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ

ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-08-2560

จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2560

วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2561

ชัญญิศา เมืองคำ

ภ.บ., General Residency in Pharmacotherapy

กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา

บทคัดย่อ

การใช้ยากลุ่ม statins หรือ HMG-CoA reductase inhibitors มีความสัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ statins-associated muscle symptoms (SAMS) ซึ่งเป็นความผิดปกติของกล้ามเนื้อโดยมีอาการ เช่น มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรงร่วมกับมีระดับ creatinine kinase (CK) ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยจำนวนมากหยุดใช้ยา จากการค้นคว้าเอกสารทางวิชาการเกี่ยวกับกลไกในการเกิด SAMS พบสมมติฐานที่เป็นไปได้ว่า SAMS อาจเกิดจากการที่ยา statins เพิ่มขึ้นในกระแสเลือด (toxic mediated) ด้วยสาเหตุต่าง ๆ ได้แก่ การเกิดความแปรผันทางพันธุกรรมของ SLCO1B1, CYP450, ABC transporters หรืออาจเกิดจากสาเหตุอื่นที่ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อลายเกิด apoptosis ได้แก่ การลดลงของปริมาณ cholesterol บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของกล้ามเนื้อลาย การลดลงของ farnesyl pyrophosphate และ geranylgeranyl pyrophosphate, การสูญเสียการทำงานของ mitochondria จากการลดลงของ CoQ10 และการรบกวนการส่งสัญญาณของ calcium หรืออาจเกิดจากกลไกการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย (immune mediated) โดยการสร้าง autoantibody ต่อ HMG-CoA reductase ซึ่งพบได้น้อยกว่า แต่มักทำให้เกิดผลเสียต่อกล้ามเนื้อที่รุนแรง ถึงแม้จะหยุดยาไปแล้วก็ตาม

คำสำคัญ: statins-associated muscle symptom, SAMS, mechanism

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายกลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อจากยากลุ่ม statins ได้
2. ประเมินความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อจากยากลุ่ม statins ได้
3. อธิบายแนวทางการจัดการกับผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อจากยากลุ่ม statins ได้
4. แนะนำการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อจากยากลุ่ม statins ได้

บทนำ

ยากลุ่ม 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors หรือ statins เป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ในกระบวนการสร้างโคเลสเตอรอลในเซลล์ตับ และทำให้จำนวนของตัวรับ LDL-cholesterol ที่ตับเพิ่มขึ้น จึงมีผลลดระดับ LDL-cholesterol ในกระแสเลือดได้ นอกจากนี้ ยากลุ่ม statins สามารถลดอัตราการเกิดภาวะหัวใจและเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทั้งชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิ ทั้งนี้ ประโยชน์ของยากลุ่ม statins ต่อผลดังกล่าวเกิดจากฤทธิ์ในการลดระดับ LDL-cholesterol ร่วมกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่เป็น pleiotropic effects เช่น การยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ช่วยให้เส้นเลือดขยายตัว ด้านการอักเสบและต้านอนุมูลอิสระ จึงมีการใช้ยากลุ่ม statins อย่างกว้างขวางในปัจจุบัน

โดยทั่วไป ยากลุ่ม statins มีอาการไม่พึงประสงค์ต่อด้านกล้ามเนื้อ แต่ร้อยละ 72 ของอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดจากการใช้ยากลุ่ม statins คือ ผลเสียต่อกล้ามเนื้อ ซึ่งรวมเรียกว่า statins-associated muscle symptoms (SAMS) ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดใช้ยา¹ รวมถึงทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นด้วย

อาการและอาการแสดง

อาการของ SAMS เป็นอาการที่เกี่ยวข้องกับภาวะผิดปกติของกล้ามเนื้อ เช่น อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรงและเป็นตะคริว มักเกิดแบบสมมาตรกับกล้ามเนื้อมัดใหญ่ของอวัยวะส่วนล่าง เช่น กล้ามเนื้อต้นขา กล้ามเนื้อก้น กล้ามเนื้อน่อง และกล้ามเนื้อหลัง อาการมักเกิดขึ้นเร็วภายใน 4-6 สัปดาห์หลังเริ่มยา และอาจมีอาการอยู่หลายปี อาการมักรุนแรงมาก

ขึ้น เมื่อมีการเพิ่มขนาดยา หรือผู้ป่วยมีการใช้ยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยากลุ่ม statins

ในปัจจุบัน ยังไม่มีแนวทางมาตรฐานที่ใช้ในการวินิจฉัยความผิดปกติของกล้ามเนื้อจากการใช้ยา statins แต่จะพิจารณาจากประวัติการได้รับยาร่วมกับอาการและอาการแสดงทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ ค่า creatine kinase (CK) ในเลือดของผู้ป่วยเป็นสำคัญ^{1,2} ซึ่งสามารถแบ่งประเภทของ SAMS ตามอาการและระดับ creatinine kinase (CK) ในกระแสเลือดได้เป็นดังนี้ (2014 NLA)

1. Myalgia เป็นภาวะที่มีอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อ ผู้ป่วยมีความรู้สึกปวดกล้ามเนื้อ (muscle pain) โดยบางครั้งผู้ป่วยอาจมีอาการคล้ายปวดเมื่อยกล้ามเนื้อเหมือนไข้หวัดใหญ่ (flu-like symptoms), เป็นตะคริว (cramping) หรือตึงกล้ามเนื้อ (stiffness) แต่ยังมีระดับ CK ในกระแสเลือดปกติ คือ 30-200 IU/L ในผู้ชาย และ 20-170 IU/L ในผู้หญิง

2. Myositis หรือ myopathy เป็นภาวะที่มีอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อ และมีระดับ CK มากกว่า 10 เท่าของค่าสูงสุดในภาวะปกติ

3. Rhabdomyolysis เป็นภาวะที่เกิดกล้ามเนื้อตายอย่างรุนแรง (severe myonecrosis) และมีระดับ CK มากกว่า 40 เท่าของค่าสูงสุดในภาวะปกติ ร่วมกับมี myoglobinuria โดยอาจมีหรือไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วยก็ได้ ถ้ารุนแรงมากอาจทำให้เสียชีวิตได้

4. Necrotizing autoimmune myopathy เป็นภาวะที่มีอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อ และมีระดับ CK สูงมากกว่า 10 เท่าของค่าสูงสุดในภาวะปกติ อาจพบสูงถึง 2,000 IU/L ร่วมกับตรวจพบ anti-HMG-CoA reductase (HMGCR) antibodies, พบ HMGCR ในชิ้นกล้ามเนื้อ, เซลล์กล้ามเนื้อตาย และเซลล์กล้ามเนื้อบวม

หลักการวินิจฉัยกรณีสงสัยเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อจากการใช้ยา

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติของกล้ามเนื้อ โดยมีอาการและอาการแสดงดังกล่าวข้างต้น การได้รับยาในกลุ่ม statins ร่วมอยู่ด้วย เป็นสาเหตุหนึ่งที่ต้องพิจารณา โดยมีหลักในการวินิจฉัยความผิดปกติจากการใช้ยา ดังนี้

1. ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเกิดอาการหรืออาการทุเลาลงควรสัมพันธ์กับการได้รับยาหรือการหยุดยาที่สงสัย

2. อาการหรือพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นสามารถอธิบายได้จากพยาธิสภาพที่เกิดจากยาที่สงสัย

3. ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ระดับ CK และการตัดชิ้นกล้ามเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อวินิจฉัยแยกโรค โดยค่า creatine kinase เป็น enzyme ที่สะท้อนการทำงานของกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้อหัวใจ และสมอง โดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องส่งตรวจก่อนเริ่มยากลุ่ม statins และไม่จำเป็นต้องติดตามระดับ CK เป็นประจำ ยกเว้นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ สูงอายุ ผู้ป่วยได้รับยาที่อาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาต่อกัน และผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคตับหรือโรคไต

4. การแยกภาวะหรือโรคอื่นที่พบได้บ่อย เช่น hypothyroidism, hyperthyroidism, hyperparathyroidism, polymyositis, dermatomyositis

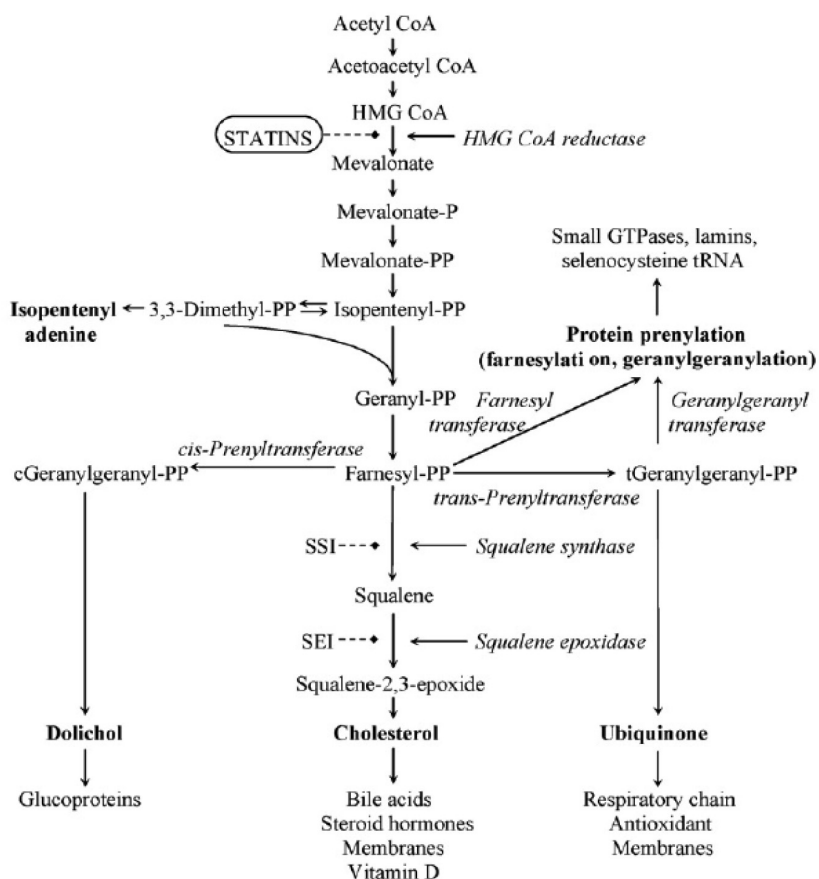
กลไกการเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อ³

ยากลุ่ม statins ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยน HMG-CoA ให้กลายเป็น mevalonic acid ที่เป็นสารตั้งต้นของการสังเคราะห์ cholesterol และสาร co-metabolites อื่น (รูปที่ 1) โดยการยับยั้งการสังเคราะห์ cholesterol ที่เกิดขึ้นใน hepatocyte จะทำให้ได้ผลของการรักษา แต่

การที่ยาไปยับยั้ง HMG-CoA reductase enzyme ใน myocyte จะมีผลลด cholesterol ในเซลล์กล้ามเนื้อ ทำให้สมดุลระหว่าง membrane และ plasma lipid เสียไป ไม่สามารถคงสภาพอยู่ได้ จึงทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบกล้ามเนื้อขึ้น

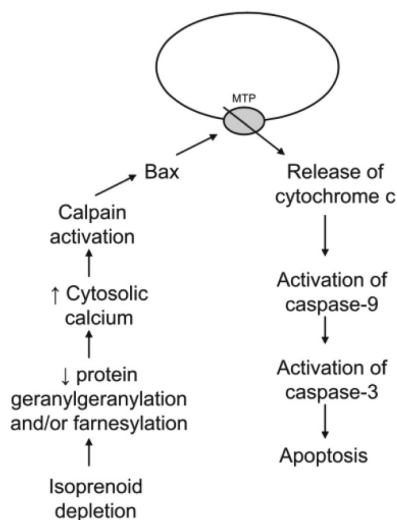
ผลจากการขาด mevalonic acid ยังมีผลทำให้เกิดการลดลงของสารอื่นตามมาด้วย ได้แก่ isopentenyl pyrophosphate, geranylgeranyl pyrophosphate (G-PP), farnesyl pyrophosphate (F-PP) ส่งผลให้เกิดการลดลงของการสร้าง protein prenylation ซึ่งเป็นโปรตีนสำหรับใช้ภายในเซลล์ ไม่ว่าจะเป็นการนำไปใช้สร้าง cell membrane, filament หรือการสร้าง tRNA ขณะที่การลดลงของ dolichols มีผลรบกวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์ ส่วนการลดลงของ ubiquinone มีผลรบกวน respiratory chain ใน mitochondria ซึ่งทำให้การสร้างพลังงานภายในเซลล์ลดลง (ตารางที่ 1) นอกจากนี้ เมื่อ F-PP และ G-PP ลดลง จึงส่งผลกระทบต่อแคลเซียมออกจาก endoplasmic reticulum (ER) มายังไซโตพลาสซึมมากขึ้น ทำให้มีการทรานสโลเคชันของ Bax ซึ่งเป็นโปรตีนกระตุ้น apoptosis (pro-apoptotic protein) มายังเซลล์เมมเบรนของไมโทคอนเดรีย จากนั้นไมโทคอนเดรียจึงปล่อย cytochrome C ออกมาในไซโตพลาสซึมเพื่อสร้างเป็น apoptosome และ apoptosome จะกระตุ้นให้เกิด caspase-9 และ caspase-3 ทำให้นำไปสู่การตายของเซลล์ในที่สุด (รูปที่ 2)

ในภาวะปกติ Na^+ , Ca^{2+} ions จะมีปริมาณน้อยภายในเซลล์ ส่วน K^+ จะพบอยู่ในเซลล์ปริมาณมาก เมื่อเกิดกระบวนการ depolarization ทาง sarcoplasmic reticulum จะปล่อย Ca^{2+} ที่เก็บไว้เข้ามาใน sarcoplasm เกิด actin-myosin cross linking ทำให้กล้ามเนื้อเกิดการหดตัวขึ้น^{5,6} ซึ่ง



PP=Pyrophosphate, SSI=Squalene Synthase Inhibitors, SEI=Squalene Epoxidase Inhibitors

รูปที่ 1 กระบวนการสร้าง cholesterol และ co-metabolites โดยเอนไซม์ HMG-CoA reductase และ ตำแหน่งออกฤทธิ์ของยากลุ่ม statins³



รูปที่ 2 กลไกการตายของเซลล์กล้ามเนื้อลายจากการลดลงของ isoprenoids⁴

ตารางที่ 1 ผลของยากลุ่ม statins ต่อ molecular และ cellular effects ของกล้ามเนื้อลายที่นำไปสู่การเกิด myopathy³

Molecule	Statins effect	Consequences at molecular level	Consequences of cellular level
Ras small GTPases	Dysprenylation	Impaired signal transduction	Deprivation of growth signals and impaired intracellular signaling
Rab small GTPases	Dysprenylation	Altered intracellular trafficking	Loss of physiologic cellular function and impaired
Lamins	Dysprenylation	Nuclear fragility, heterochromatin disruption, impaired gene transcription	Susceptibility to mechanical stress and altered gene expression
Selenocysteine RNA	Dysprenylation	Premature termination of translation	Production of truncated and dysfunctional selenoproteins
Dolichols	Impaired post-translational N-glycosylation	Impaired expression of membrane receptors and alteration of structural proteins	Production of dysfunctional proteins and alteration or decrease of membrane receptors
Ubiquinone (coenzyme Q ₁₀)	Decreased synthesis	Impaired oxidative phosphorylation	Impaired energy production

กระบวนการเหล่านี้อาศัยพลังงานจากการสลาย ATP เป็น ADP ดังนั้น เมื่อเกิดการลดลงของ ATP ภายในเซลล์กล้ามเนื้อ หรือกล้ามเนื้อเกิดการบาดเจ็บ (รูปที่ 3) จะมีผลยับยั้งการทำงานของ Na^+/K^+ ATPase ส่งผลให้มีระดับ Na^+ ภายในเซลล์สูงขึ้น จึงไปกระตุ้นการทำงานของ $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger เพื่อปรับสมดุลโซเดียมในเซลล์ให้ลดลง แต่ก็ผลทำให้ Ca^{2+} เข้าสู่เซลล์มากขึ้นด้วย ในขณะที่ Ca^{2+} ATPase pump ไม่สามารถทำงานได้ เนื่องจากขาดพลังงาน ส่งผลทำให้มีปริมาณ Ca^{2+} อยู่ในเซลล์สูงมาก ผลจากการมีปริมาณ Ca^{2+} ที่มากเกินไปในเซลล์จะทำให้ myofibrillar หดตัว และยังทำให้เกิดการขาด ATP นอกจากนี้ ยังมีผลกระตุ้น Ca^{2+} dependent cytolytic enzymes เช่น hydroxylases, proteases, nucleases ทำให้เกิดการทำลาย cell membrane, ion channels ขึ้น ซึ่งเมื่อเซลล์ตาย จึงเกิดการปลดปล่อยสารต่าง ๆ ได้แก่ potassium, phosphates, myoglobin, creatinine kinase, lactate dehydrogenase และ aldolase เข้าสู่กระแสเลือด

สารที่เกิดจากการสลายกล้ามเนื้อเมื่อเข้าสู่กระแสเลือดจะส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะ acute kidney injury (AKI)⁷ ซึ่งเกิดได้จากการสะสมของ myoglobin ในเลือด โดยผลของ myoglobin ต่อการเกิด AKI เกิดเนื่องจากการกระตุ้นให้เกิด renal vasoconstriction, formation of intratubular cast และ direct toxicity ต่อ kidney tubular cells (รูปที่ 4) ทั้งนี้ myoglobin จะตรวจพบในปัสสาวะได้เมื่อมีระดับ myoglobin ในเลือดมากกว่า 0.3 mg/L ส่วนค่า serum CK จะตรวจพบได้ที่เวลา 12 ชั่วโมงหลังเกิดภาวะ rhabdomyolysis และระดับ CK จะขึ้นสูงสุดในเลือดที่เวลา 3-5 วัน แล้วจึงเริ่มลดลงเมื่อผ่านไป 6-10 วัน

นอกจากกลไกการทำให้เกิด SAMs ดังกล่าวข้างต้นซึ่งเป็นกลไกที่สัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม statins แล้ว พบว่า การเกิด SAMs อาจเกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน (immune-mediated) ได้อีกด้วย⁸ ซึ่งสมมติฐานนี้เกิดขึ้นเนื่องจากพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เมื่อเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อจากยา

กลุ่ม statins แล้ว มักมีอาการทุเลาลงได้เองหลังจากหยุดยา แต่ก็ยังมีผู้ป่วยบางรายที่แม้จะหยุดยาไปแล้ว ก็ยังเกิดอาการต่อกล้ามเนื้ออยู่ และมีแนวโน้มจะรุนแรงมากขึ้นด้วย ซึ่งเมื่อทำการตรวจชิ้นเนื้อก็จะพบการตายของเซลล์กล้ามเนื้อเกิดขึ้น และพบ autoantibody ต่อ 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase หรือที่เรียกว่า statin-associated autoimmune myopathy ซึ่งอุบัติการณ์เกิดภาวะดังกล่าวมีน้อยมาก ประมาณ 2 ถึง 3 ราย ใน 100,000 รายต่อปี แต่เมื่อเกิดขึ้นแล้ว จะมีความรุนแรงและอาจจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วย ทั้งนี้ กลไกในการเกิด statin-associated autoimmune myopathy ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีสมมติฐาน คือ การที่ผู้ป่วยมีอัลลีล DRB1*11:01 บน HLA class II ทำให้เกิดการสร้าง antiHMG-CoA reductase autoantibodies ขึ้น แม้ผู้ป่วยจะไม่เคยได้รับยากกลุ่ม statins มาก่อน โดยคนผิวขาวที่ตรวจพบ DRB1*11:01 มีโอกาสเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น 25 เท่า และในคนผิวดำจะเพิ่มขึ้น 57 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีอัลลีลดังกล่าว

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อจากยากกลุ่ม statins⁹⁻¹¹

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย

- ปัจจัยทั่วไป: พบว่า ผู้สูงอายุ (>80 ปี) เพศหญิง เชื้อชาติเอเชีย ผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายน้อย การทำกิจกรรมที่มีผลต่อความผิดปกติของกล้ามเนื้อมากเกินไป เช่น ออกกำลังกายมากเกินไป การใช้กล้ามเนื้อผิดท่า ล้วนเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติทางกล้ามเนื้อจากยากกลุ่ม statins ได้มากขึ้น

- ประวัติความเจ็บป่วยในอดีต: ผู้ป่วยที่เคยมีอาการผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อมาก่อนได้รับยา

มีประวัติ CK เพิ่มขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่ง >10 เท่าของ upper limit of the normal range, เคยเกิด statins-induced myotoxicity มาก่อน หรือมีอาการปวดกล้ามเนื้อในขณะที่ได้รับยาลดไขมันชนิดอื่น จะมีโอกาสเกิด SAMs ได้ง่ายขึ้น

- ภาวะโรคและยาที่ใช้ร่วม: ภาวะโรค เช่น hypothyroidism, chronic kidney disease หรือการใช้ยาหรือสารเคมีที่มีผลต่อกล้ามเนื้อ เช่น ยา กลุ่ม steroids, ภาวะติดเชื้อ ภาวะขาดวิตามินดี หรือภาวะขาด coenzyme Q10 จะทำให้โอกาสเกิด SAMs สูงขึ้น

● การมี gene variation:

ความแปรผันของ OATP1B1

นอกเหนือจากกระบวนการ passive diffusion แล้ว ยากลุ่ม statins สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ด้วย influx pumps และถูกขับออกจากเซลล์ได้โดยใช้ efflux pumps ทั้งนี้ ยากลุ่ม statins มี influx pumps ที่สำคัญ คือ organic anion transporting polypeptides (OATPs) ชนิด OATP1B1 ซึ่งถูกควบคุมการสร้างด้วยยีน solute carrier organic anion transporter family, member 1B1 (SLCO1B1) โดยพบว่า การมี polymorphism ของยีน SCLO1B1 ทำให้มีโอกาเสี่ยงต่อการเกิด myopathy นอกจากนี้ การลดลงของ OATP1B1 จะทำให้ยาเข้าสู่เซลล์ได้เพื่อเปลี่ยนสภาพได้ลดลง จึงส่งผลให้มีปริมาณยาในเลือดสูงขึ้น

จากการศึกษาของ Link E และคณะ¹² ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความผันแปรทางพันธุกรรมกับการเกิด myopathy ในอาสาสมัครจำนวน 175 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ใช้ยา simvastatin ขนาด 80 มิลลิกรัม วันละครั้ง แล้วเกิด myopathy จำนวน 85 คน และกลุ่มควบคุมที่ใช้ยา simvastatin ขนาด 80 มิลลิกรัม วันละครั้ง แล้วไม่เกิด myopathy

จำนวน 90 คน ผลการศึกษาพบว่า การเกิด myopathy สัมพันธ์กับการเกิด single nucleotide polymorphisms (SNPs) ที่เรียกว่า rs4363657 บนยีน SCLO1B1 ที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 12 อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิด myopathy โดยถั่วจีโนไทป์ของ SLCO1B1 rs4363657 เป็นแบบ CT heterozygous (intermediate metabolizer) จะมีโอกาสเกิด myopathy 4.3 เท่า (95% confidence interval [CI] 2.5-7.2) แต่ถั่วจีโนไทป์เป็นแบบ CC homozygous (poor metabolizer) จะมีโอกาสเกิด myopathy เพิ่มขึ้นเป็น 17.4 เท่า (95% CI 4.8-62.9) เมื่อเทียบกับ TT homozygous (normal metabolizer) ดังนั้น ในคนที่ยีน SLCO1B1 เกิดความแปรผันทางพันธุกรรมดังกล่าว จะส่งผลต่อระดับยา statins ในเลือด และอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด myopathy ได้

อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์ระหว่างความผันแปรทางพันธุกรรมกับการเกิด SAMs นั้นยังขึ้นกับชนิดยาในกลุ่ม statins ด้วย โดยยา statins ที่มีคุณสมบัติชอบไขมัน จะมีโอกาสเกิด myopathy ได้มากกว่าชนิดที่ชอบน้ำ ดังในการศึกษาของ Brunham LR และคณะ¹³ ที่แสดงให้เห็นว่า การเกิดความผันแปรทางพันธุกรรมของ rs4149056 บนยีน SLCO1B1 สัมพันธ์กับการเกิด myopathy ในผู้ป่วยที่ได้รับยา simvastatin อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin

ความผันแปรทางพันธุกรรมของ CYP

เอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) เป็นเอนไซม์หลักที่ใช้ในการเมแทบอลิซึมของยากลุ่ม statins หลายตัว ดังนั้น ความผันแปรทางพันธุกรรมของ CYP3A4/5, CYP2D6 และ CYP2C9 จะส่งผลต่อสมรรถนะของ CYP ในการเมแทบอลิซึม

ของยาเหล่านี้ได้ ทั้งนี้ สามารถแบ่งกลุ่มประชากรตามความผันแปรทางพันธุกรรมของเอนไซม์ CYP เป็น 3 กลุ่ม คือ extensive metabolizer, poor metabolizer และ ultra-rapid metabolizer ซึ่งในทางทฤษฎี กลุ่มคนที่เป็น poor metabolizer จะมีระดับยาในกระแสเลือดมากกว่ากลุ่มอื่น จึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเพิ่มขึ้นได้

ความผันแปรทางพันธุกรรมของ ABC transporters

ATP-binding cassette transporters subfamily B (ABCB) ทำหน้าที่ในการขับยา statins ออกจากตับ และเป็นตัวขนส่งในชั้นตอนสุดท้ายก่อนขับยา statins และเมแทบอลิต์ผ่านทางน้ำดี ซึ่งมีสมมติฐานว่า การเกิดความผันแปรทางพันธุกรรม หรือ SNP ของ ABC transporters อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา statins เช่นกัน

ปัจจัยด้านคุณสมบัติของยากลุ่ม statins

● การดูดซึมยา: ยากลุ่ม statins ถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร โดยยาที่มีคุณสมบัติ high lipophilicity ได้แก่ atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin และ simvastatin จะสามารถผ่านเข้า plasma membrane ได้โดยอาจไม่ต้องผ่านระบบ transporters ขณะที่พบว่า ในบริเวณลำไส้จะมี OATP2B1 อยู่ โดยยา atorvastatin, fluvastatin, pravastatin และ rosuvastatin จะเป็น substrate ของ OATP2B1 และนอกจากระบบ OATPs ที่ทำหน้าที่นำยาเข้าเซลล์แล้ว ที่ลำไส้ยังมี P-glycoprotein (P-gp) ที่ทำหน้าที่เป็น efflux transporter ด้วย ดังนั้น การได้รับยาที่มีคุณสมบัติ P-gp inhibitor จะมีผลทำให้ยาถูกขับออกจากเซลล์ลำไส้ลดลง ทำให้ยาถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดมากขึ้นได้ ในทางกลับกัน การได้รับยาที่มีคุณสมบัติเป็น

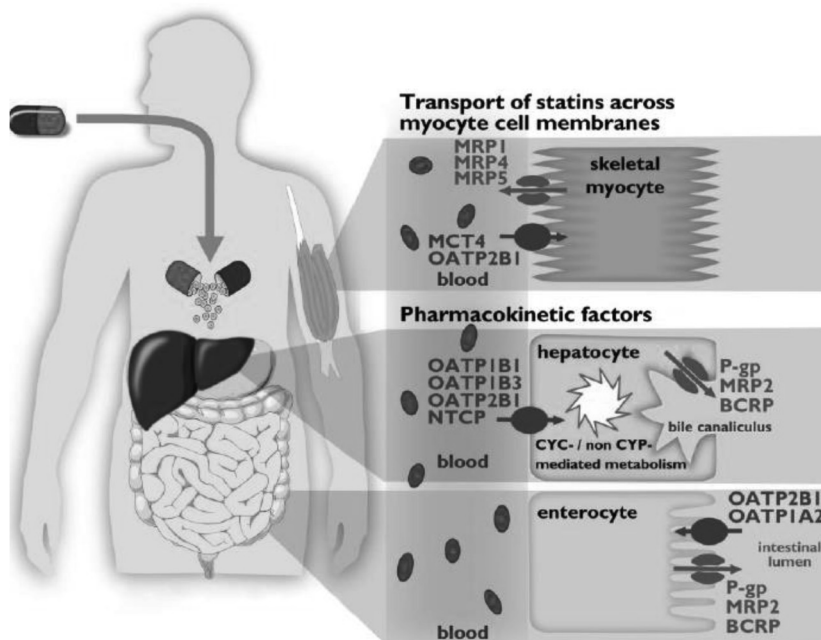
P-gp inducer ก็จะมีผลตรงกันข้าม คือ อาจทำให้ระดับยาในเลือดลดลง ทั้งนี้ ยาที่เป็น substrate ของ P-gp ได้แก่ simvastatin, lovastatin, pravastatin, atorvastatin และ pitavastatin

- การกระจายยา: เนื่องจากยาในกลุ่ม statins มีคุณสมบัติที่แตกต่างกันในเรื่องของ lipophilic properties โดยยาที่มีความชอบไขมันสูง จะทำให้ยาสามารถเข้าสู่ lipid bilayer membranes ได้โดยกระบวนการ passive diffusion อย่างไม่มีความเฉพาะเจาะจงต่อเนื้อเยื่อ อย่างไรก็ตาม ยาที่มีความสามารถในการเข้าสู่เซลล์ต่างๆ ได้โดยอาศัย OATPs พบว่า transporters ที่มีบทบาทต่อการนำยาเข้า hepatocyte ได้แก่ OATP1B1, OATP1B3 ทั้งนี้ พบว่า OATPs และ efflux pumps ที่มีบทบาทในการขับยาออกจากเซลล์ในแต่ละอวัยวะจะมีความแตกต่างกันดังแสดงในรูปที่ 5 ซึ่งนอกเหนือจากยาในกลุ่ม statins แล้ว ยังมียาชนิดอื่นที่เป็น substrates และ inhibitors ของ influx และ efflux transporters

ที่หากใช้ร่วมกับยากกลุ่ม statins แล้ว อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยากกลุ่ม statins และมีผลต่อระดับยา statins ในเลือดได้

- การเปลี่ยนสภาพยา และการกำจัดยา: กระบวนการเปลี่ยนสภาพยาอาศัยเอนไซม์ CYP เป็นส่วนใหญ่ แต่มียา statins บางชนิดที่เปลี่ยนสภาพโดยอาศัยกระบวนการ glucuronidation ด้วยเอนไซม์ uridine diphosphate- glucuronosyl transferase (UDP-GT หรือ UGT) ทั้งนี้ ยา statins แต่ละชนิดมีความแตกต่างกันในกระบวนการเปลี่ยนสภาพยา (ตารางที่ 2) ดังนี้

Atorvastatin ถูกเปลี่ยนสภาพได้เป็นทั้ง active และ inactive metabolites โดย CYP ที่มีบทบาทในการเปลี่ยนสภาพยา คือ CYP3A4 โดยจะเปลี่ยนยาให้ได้เป็น active metabolites จากนั้น active metabolites จะถูก glucuronidation ด้วยเอนไซม์ UGT1A1 และ 1A3 ก่อนถูกขับออกทางน้ำดี



รูปที่ 5 Influx และ efflux transporters ในเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ¹¹

ตารางที่ 2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม statins¹⁴

	Absorption		Distribution		Metabolism			Excretion	
	Bioavailability (%)	T _{max} (h)	Protein binding (%)	Lipophilicity, Log P	Major CYP450	Prodrug	Active metabolites	Renal excretion (%)	T _{1/2} (h)
Atorvastatin	14	1-2	>98	4.1	CYP3A4	No	Yes	<2	14
Fluvastatin	24	<1	98	3.24	CYP2C9	No	No	5	3
Lovastatin	<5	2-4	>95	4.3	CYP3A4	Yes	Yes	10	2-3
Pitavastatin	43-51	1	99	1.5	UGT	No	No	15	12
Pravastatin	17	1-1.5	50	-0.2	Non-CYP	No	No	20	1.8
Rosuvastatin	20	3-5	88	-0.3	CYP2C9	No	Minimal	10	19
Simvastatin	<5	4	95	4.7	CYP3A4	Yes	Yes	13	2

Fluvastatin ถูกเปลี่ยนแปลงโดยอาศัยเอนไซม์ CYP2C9 เป็นหลัก โดย CYP3A4, CYP2C8 มีบทบาทรองลงมา และไม่พบข้อมูลของการเปลี่ยนแปลงยาผ่าน UGT enzyme

Lovastatin เปลี่ยนสภาพโดย CYP3A4 เป็นหลัก ได้เป็น active metabolites

Pitavastatin ถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการ glucuronidation เป็นหลัก ขณะที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP2C9 เพียงเล็กน้อย ส่วนกลไกหลักในการกำจัดยา คือ การขับออกทางน้ำดี

Pravastatin เป็นยาที่ถูกกำจัดทางไตสูงที่สุดในกลุ่ม statins ส่วนการกำจัดยาทางตับจะอาศัยการขับออกทางน้ำดีเป็นหลัก โดยพบว่า มีปริมาณยา

เพียงส่วนน้อยที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP ขณะที่ไม่พบข้อมูลของการเปลี่ยนแปลงยาผ่าน UGT enzyme

Rosuvastatin ส่วนน้อยถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP2C9 แต่จะถูกขับออกทางน้ำดีเป็นหลัก

Simvastatin เป็น prodrug ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับได้ทั้ง active และ inactive metabolites การเปลี่ยนแปลงของ simvastatin อาศัยทั้งเอนไซม์ CYP3A4 เป็นกระบวนการหลัก และ glucuronidation โดยเอนไซม์ UGT1A1 และ UGT1A3 โดยอุบัติการณ์การเกิด SAMs จากยากลุ่ม statins แต่ละชนิดมีความแตกต่างกันดังสรุปในตารางที่ 3 ซึ่งคำอธิบายประการหนึ่งที่ทำให้ยาแต่ละ

ตารางที่ 3 รายงานอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบกล้ามเนื้อจากยากลุ่ม statins¹⁵

ยา	รายงานอาการไม่พึงประสงค์
Simvastatin	Myalgia/myopathy <10% (39 รายงาน), polymyositis 1 รายงาน, rhabdomyolysis 86 รายงาน
Fluvastatin	Myalgia/myopathy 5% (4 รายงาน), rhabdomyolysis 13 รายงาน
Atorvastatin	Muscle spasm, myalgia/myopathy 3-8% (32 รายงาน), pain in extremities 6%, rhabdomyolysis 34 รายงาน
Lovastatin	Myalgia/myopathy <10% (6 รายงาน), rhabdomyolysis 41 รายงาน
Pitavastatin	Muscle spasm, myalgia/myopathy 2-3% (5 รายงาน), pain in extremities <2%, rhabdomyolysis 34 รายงาน
Pravastatin	Myalgia/myopathy 2-3% (11 รายงาน), polymyositis 1 รายงาน, rhabdomyolysis 24 รายงาน
Rosuvastatin	Myalgia/myopathy 3% (18 รายงาน), rhabdomyolysis 16 รายงาน

ชนิดในกลุ่ม statins มีรายงานการเกิด SAMs แตกต่างกันเกิดจากคุณสมบัติของไขมันของยาแต่ละชนิด กล่าวคือ ยา statins ที่มีคุณสมบัติของไขมันหรือละลายในไขมันได้ดี ได้แก่ atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin และ simvastatin จะสามารถผ่านเข้าไปในเซลล์อื่นนอกเหนือจากเซลล์ตับได้ โดยเฉพาะเซลล์กล้ามเนื้อ ซึ่งมี mevalonate pathway เช่นกันเพื่อใช้ในการกระบวนการเจริญของเซลล์ ทำให้มีโอกาสเกิด SAMs ได้มากกว่ายา statins ชนิดที่มีคุณสมบัติของน้ำหรือละลายในน้ำได้ดี ซึ่งได้แก่ pravastatin และ rosuvastatin

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของยากลุ่ม statins

อีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการเกิด SAMs คือ การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของยากลุ่ม statins กับยาอื่น ซึ่งการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาดังกล่าวนี้นี้มีความซับซ้อน เพราะอาจเกิดได้จากหลายกลไก

ในปัจจุบันจึงมีคำแนะนำเกี่ยวกับการปรับขนาดการใช้ยากลุ่ม statins ในกรณีที่มีการใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นดังสรุปในตารางที่ 4 รวมถึงได้มีแนวทางการดูแลรักษาอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อจากการใช้ยากลุ่ม statins ดังแสดงในตารางที่ 5 และรูปที่ 6

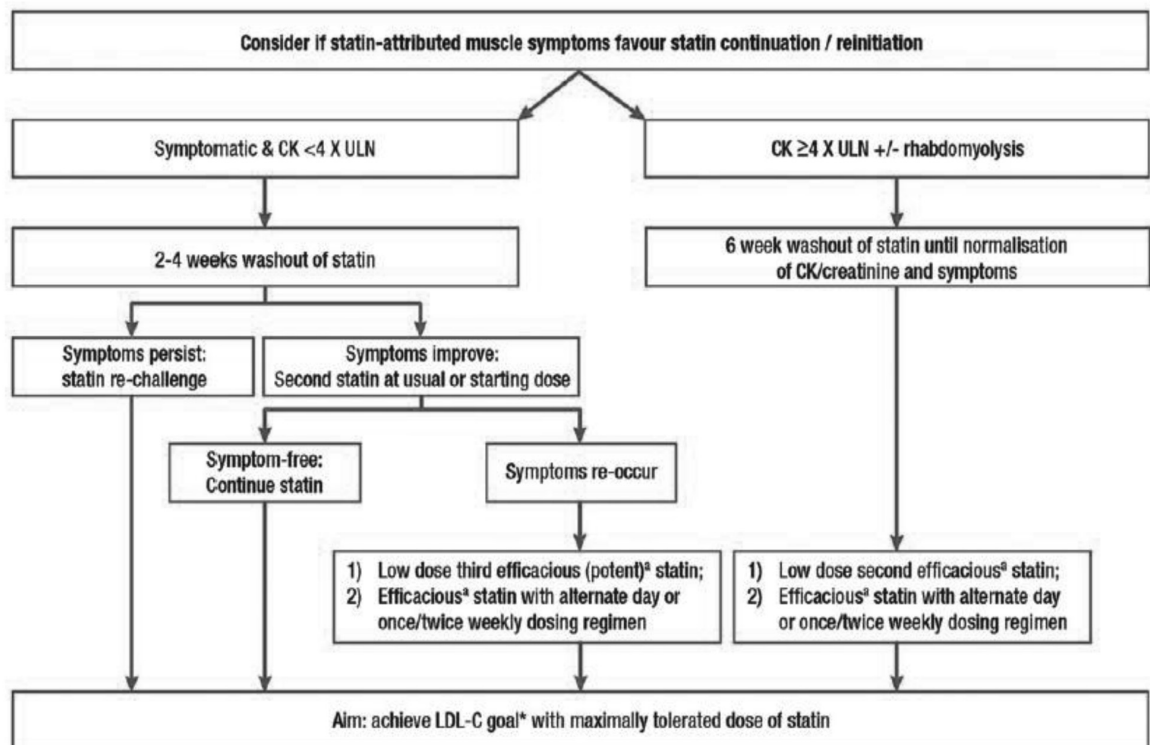
ตารางที่ 4 คำแนะนำการใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับยาชนิดอื่น และขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้¹⁴

ยาที่ใช้ร่วม	Caution/Avoid/Contraindication	ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ
Amiodarone		Simvastatin 20 mg Lovastatin 40 mg
Azole antifungals	Simvastatin	Atorvastatin 20 mg (itraconazole)
	Lovastatin	Fluvastatin 20 mg twice daily (fluconazole)
Macrolides	Simvastatin	Atorvastatin 20 mg (clarithromycin)
	Lovastatin	Pravastatin 40 mg (clarithromycin)
		Pitavastatin 1 mg (erythromycin)
Amlodipine		Simvastatin 20 mg
Colchicine	Caution: lovastatin, simvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin	
Cyclosporin	Contraindication: simvastatin, pitavastatin	Pravastatin 20 mg
	Avoid: lovastatin, atorvastatin	Rosuvastatin 5 mg
Diltiazem		Simvastatin 10 mg Lovastatin 20 mg
Gemfibrozil	Contraindication: Simvastatin	Rosuvastatin 10 mg
	Avoid: lovastatin, pravastatin, pitavastatin, atorvastatin, fluvastatin	
Protease inhibitors	Contraindication: simvastatin, lovastatin	Atorvastatin 20 mg (saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir)
	Reduce dose: rosuvastatin	Atorvastatin 40 mg (nelfinavir)
	Avoid: tipranavir and ritonavir with atorvastatin	Rosuvastatin 10 mg (lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir)
Rifampicin	Coadminister at same time with atorvastatin	Piravastatin 2 mg
Verapamil	Simvastatin 10 mg	Lovastatin 20 mg

ตารางที่ 5 แนวทางการดูแลรักษาอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อจากการใช้ยากกลุ่ม statins¹

อาการ	Biomarker	แนวทางการจัดการ
ผู้ป่วย ไม่มี อาการ ปวดกล้ามเนื้อ	CK สูงกว่าค่าปกติ แต่ไม่เกิน 4 เท่า ของค่า ULN (CK > ULN, <4 x ULN)	ระดับ CK ที่สูงขึ้น อาจมีความเกี่ยวข้องกับการใช้ยา พิจารณาหาสาเหตุอื่นที่อาจเป็นไปได้ เช่น การตรวจ thyroid function, การออกกำลังกาย
	CK สูงเกิน 4 เท่าของค่า ULN (CK > 4 x ULN)	ยังไม่มีคำแนะนำที่เฉพาะเจาะจงกับผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักเป็นกลุ่มที่พบในการศึกษาทางคลินิกที่มีการตรวจวัดระดับ CK เป็นประจำ
ผู้ป่วย มี อาการ ปวดกล้ามเนื้อ	ระดับ CK ปกติ	CVD risk ต่ำ ประเมินความจำเป็นของการใช้ยากกลุ่ม statins พิจารณาปรับ risk factors อื่นร่วมด้วย เช่น หยุดสูบบุหรี่ ควบคุมความดันโลหิต
	CK สูงกว่า ULN แต่ไม่เกิน 4 เท่า ของค่า ULN (CK < 4 x ULN)	CVD risk สูง ซึ่งน้ำหนักระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น กรณีพิจารณาหยุดยา เมื่อจะให้ยาอีกครั้ง อาจเริ่มจากการใช้ ยา statins ตัวอื่นหรือพิจารณาาลดไขมันกลุ่มอื่นแทน
	Mild elevated CK CK สูงมากกว่า 4 เท่าของค่า แต่ไม่เกิน 10 เท่า ของค่า ULN (CK >4 x ULN, <10 x ULN)	CVD risk ต่ำ หยุดการใช้ยากกลุ่ม statins และประเมินความจำเป็นของการใช้ ยากลุ่ม statins อีกครั้ง หากจำเป็นต้องใช้ยากกลุ่ม statins ให้ พิจารณาใช้ยา statins ตัวอื่นในขนาดต่ำ และติดตามระดับ CK CVD risk สูง ให้ใช้ยาต่อเนื่อง ร่วมกับติดตามระดับ CK
	Moderate elevated CK CK สูงมากกว่า 10 เท่าของค่า ULN (CK > 10 x ULN)	หากพบว่า การที่ CK สูงขึ้นไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น การออกกำลังกาย ให้หยุดการใช้ยากกลุ่ม statins ร่วมกับ ติดตามระดับ CK เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด rhabdomyolysis หาก CK ยังคงสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง อาจเกิดจากการมีโรคอื่น ร่วมด้วย เช่น hypothyroidism, metabolic muscle disorder ควรพิจารณาส่งต่อแพทย์เฉพาะทาง หาก CK กลับสู่ระดับปกติ พิจารณาใช้ยา statins ตัวอื่น โดยเริ่มในขนาดต่ำร่วมกับติดตามอาการและระดับ CK กรณีที่อาการแสดงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการสนับสนุน ว่า ผู้ป่วยเกิดภาวะ rhabdomyolysis ไม่แนะนำให้กลับไปใช้ ยากลุ่ม statins อีก
	High elevated CK CK สูงมากกว่า 40 เท่าของค่า ULN (CK > 40 x ULN)	ประเมินและติดตามความเสียหายต่อไต เช่น การส่งตรวจ urinalysis, serum creatinine level ร่วมกับให้สารน้ำ ทดแทน

CK: creatine kinase, ULN: upper limit of the normal range, CVD risk: ผู้ป่วยที่เป็น CVD, DM



รูปที่ 6 แนวทางการติดตามและดูแลผู้ป่วยหลังจากเกิดอาการผิดปกติจากกล้ามเนื้อจากยาในกลุ่ม statins¹

บทสรุป

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบกล้ามเนื้อจากการใช้ยาในกลุ่ม statins เกิดจากกลไกหลายอย่าง ทั้งที่สัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาผ่านการยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase รวมถึงกลไกอื่นๆ ที่เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของสารในกลุ่ม isoprenoids ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์สุดท้ายของ mevalonate pathway นอกจากนี้ กลไกในการเกิด SAMs ยังอาจเกิดจากความแปรผันทางพันธุกรรม

ของ SLCO1B1, CYP และ ABC transporters รวมถึงกลไกผ่านระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายกับการสร้าง autoantibody ต่อ HMG-CoA reductase ในผู้ป่วยที่มีอัลลีล DRB1*11:01 บน HLA class II ได้อีกด้วย โดยยาแต่ละชนิดในกลุ่ม statins จะมีอุบัติการณ์การเกิด SAMs แตกต่างกัน ซึ่งจะขึ้นอยู่กับคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละชนิด รวมถึงความสามารถในการละลายไขมันของยาร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raaijmakers FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J 2015;36:1012-22.
2. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol 2014;8:s58-s71.
3. Vaklavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A, Zamboulis C, Gianoglou GD. Molecular basis of statin-associated myopathy. Atherosclerosis 2009;202:18-28.

4. Dirks AJ, Jones KM. Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291:C1208-12.
5. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care* 2016; 20:135.
6. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J* 2015;15:58-69.
7. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care* 2014;18:224.
8. Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. *N Engl J Med* 2016;374:664-9.
9. Chatzizisis YS, Koskinas KC, Misirli G, Vakilavas C, Hatzitolios A, Giannoglou GD. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment. *Drug Saf* 2010;33:171-87.
10. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamics alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther* 2006;112:71-105.
11. Mobhammer D, Schaeffeler E, Schwab M, Morike K. Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78:454-66.
12. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy: a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789-99.
13. Brunham LR, Lansberg PJ, Zhang L, Miao F, Carter C, Hovingh GK, et al. Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. *Pharmacogenomics J* 2012;12:233-7.
14. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e468-e495.
15. Litt JZ. *Litt's drug eruption & reaction manual*. 2nd edition. Florida: CRC Press, 2016.

แบบทดสอบบทความการศึกษาต่อเนื่อง

จงเลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงข้อเดียว

1. ข้อความใดต่อไปนี้เป็นข้อเท็จจริง
 - ก. Rhabdomyolysis เป็น severe myonecrosis ร่วมกับภาวะไตวายเฉียบพลัน
 - ข. Myopathy คือ ภาวะที่มีการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อและมีการอักเสบของกล้ามเนื้อร่วมด้วย
 - ค. Myalgia คือ อาการที่ผู้ป่วยมีความรู้สึกปวดกล้ามเนื้อร่วมกับพบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ creatine kinase
 - ง. Myonecrosis เป็นภาวะที่มีการสลายของกล้ามเนื้อ แบ่งระดับความรุนแรงตามการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ creatine kinase
2. เกี่ยวกับกลไกการเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อจากยา statins ข้อใดกล่าวไม่ถูกต้อง
 - ก. การหดตัวของกล้ามเนื้อเป็นกระบวนการที่อาศัยพลังงานจากการสลาย ATP
 - ข. อาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อจากยา statins เกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ที่ myocyte
 - ค. การลดลงของ ubiquinone มีผลต่อ respiratory chain ใน mitochondria ซึ่งทำให้เกิดการสร้างพลังงานภายในเซลล์มากขึ้น
 - ง. การยับยั้งการสร้าง mevalonic acid ส่งผลให้เกิดการลดลงของการสร้าง protein prenylation ที่นำไปใช้ในการสร้าง cell membrane
3. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบกล้ามเนื้อจากยา statins
 - ก. ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการตรวจติดตามเอนไซม์ creatine kinase เป็นประจำ
 - ข. ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อจาก statins ไม่สัมพันธ์กับการมี gene variation
 - ค. ค่า serum creatine kinase จะตรวจพบสูงสุดทันทีที่เกิดภาวะ rhabdomyolysis และจะลดลงอย่างรวดเร็ว จึงไม่มีความจำเป็นต้องติดตามระดับ serum creatine kinase ต่อเนื่อง
 - ง. ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการสลายกล้ามเนื้อเกิดจากการสะสมของ myoglobin ในเลือดจนทำให้เกิด myoglobinuria ร่วมกับการเกิด volume depletion และทำให้เกิด renal vasoconstriction
4. เมื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยา atorvastatin และ rosuvastatin ข้อใดกล่าวถูกต้อง
 - ก. ยาทั้งสองชนิดเป็น substrate ของ P-glycoprotein
 - ข. ยาทั้งสองชนิดถูกเมแทบอลิซึมที่ตับโดยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก
 - ค. atorvastatin มีค่าครึ่งชีวิตสั้น ขณะที่ rosuvastatin มีค่าครึ่งชีวิตยาว
 - ง. atorvastatin มีคุณสมบัติ lipophilicity ขณะที่ rosuvastatin มีคุณสมบัติ hydrophilicity

5. ข้อใด ไม่ถูกต้อง เกี่ยวกับข้อมูลของยา simvastatin
 - ก. มีค่าครึ่งชีวิตสั้น
 - ข. มีคุณสมบัติเป็น lipophilicity
 - ค. เป็น substrate ของ P-glycoprotein
 - ง. ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับโดยเอนไซม์ UGT เป็นหลัก
6. ยาชนิดใดต่อไป นี้ ไม่มีผล เปลี่ยนแปลงระดับยา simvastatin ในเลือด
 - ก. Amlodipine
 - ข. Colchicine
 - ค. Enalapril
 - ง. Lopinavir/ritonavir
7. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ยา rosuvastatin ร่วมกับยาอื่นอย่างปลอดภัย โดยที่จะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงของกล้ามเนื้อน้อย
 - ก. สามารถใช้ร่วมกับยา gemfibrozil ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา
 - ข. เมื่อใช้ร่วมกับยา amlodipine ควรใช้ rosuvastatin ไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อวัน
 - ค. เมื่อใช้ร่วมกับยา amiodarone ควรใช้ยา rosuvastatin ไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อวัน
 - ง. เมื่อใช้ร่วมกับยา lopinavir/ritonavir ควรใช้ rosuvastatin ไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อวัน
8. กลไกการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา amiodarone และ lovastatin อาจเกิดขึ้นจากข้อใด
 - ก. Amiodarone เพิ่มการดูดซึมยา lovastatin
 - ข. Amiodarone ลดการขับออกของยา lovastatin ทางไต
 - ค. Amiodarone กระทบกระบวนการเปลี่ยนแปลงยา lovastatin
 - ง. Amiodarone กระทบการกระจายของยา lovastatin ไปยัง fat tissue
9. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของ statins
 - ก. Statins ทุกชนิดห้ามใช้ร่วมกับยา gemfibrozil
 - ข. การใช้ colchicine ร่วมกับยากลุ่ม statins จัดเป็น contraindication
 - ค. Statins ทุกชนิดจะต้องปรับขนาดยาเมื่อใช้ร่วมกับ macrolide antibiotics
 - ง. เมื่อใช้ยา simvastatin ร่วมกับ amiodarone แนะนำให้ใช้ simvastatin ไม่เกิน 20 มิลลิกรัมต่อวัน
10. ข้อใด ไม่ถูกต้อง เกี่ยวกับการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ของกล้ามเนื้อจากยากลุ่ม statins
 - ก. ผู้ป่วยที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อ ระดับ CK ปกติ และ CVD risk สูง หากจำเป็นต้องได้รับยากลุ่ม statins อีกครั้งหลังจากหยุดยา ให้พิจารณาใช้ยา statins ตัวอื่น
 - ข. ผู้ป่วยที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อ ร่วมกับ mild elevated CK และ CVD risk สูง ให้หยุดใช้ยากลุ่ม statins และประเมินความจำเป็นของการใช้อีกครั้ง
 - ค. ผู้ป่วยที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อ ร่วมกับ moderate elevated CK ให้หยุดใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับการติดตามระดับ CK อย่างต่อเนื่อง
 - ง. ผู้ป่วยที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อ ร่วมกับ high elevated CK ให้หยุดใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับให้สารน้ำทดแทน และส่งตรวจ urinalysis, serum creatinine level

11. ข้อใดเป็นการจัดการที่เหมาะสมที่สุดเกี่ยวกับการใช้ยากลุ่ม statins เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ
 - ก. ควรตรวจคัดกรอง polymorphism ของยีน SCLO1B1 ก่อนเริ่มยา
 - ข. ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการตรวจ thyroid function ก่อนใช้ยา statins
 - ค. ผู้สูงอายุ ควรได้รับการตรวจ creatine kinase ก่อนเริ่มใช้ยา และติดตามต่อเนื่องเป็นประจำ
 - ง. กรณีสงสัย rhabdomyolysis ให้หยุดยา 2-4 สัปดาห์ ก่อนประเมินความจำเป็นของการใช้ยาอีกครั้ง และหากจำเป็นต้องใช้ ควรเริ่มใช้ยาชนิดเดิมในขนาดต่ำ
12. ชายอายุ 55 ปี มีโรคประจำตัว คือ เบาหวาน และไขมันในเลือดสูง ได้รับยา metformin 500 mg 1x2 pc และ simvastatin 20 mg 1xhs วันนี้ได้รับการวินิจฉัยเป็นความดันโลหิตสูง การรักษาความดันโลหิตสูงในข้อใดที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยรายนี้
 - ก. Atenolol ร่วมกับ simvastatin ในขนาดเดิม
 - ข. Enalapril 5 mg 1x1 ร่วมกับ simvastatin ในขนาดเดิม
 - ค. Amlodipine 5 mg 1x1 ร่วมกับเพิ่มขนาด simvastatin เป็น 40 mg/day
 - ง. Furosemide 40 mg 1/2x1 ร่วมกับลดขนาดยา simvastatin เหลือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน
13. ผู้ป่วยรายใดมีแนวโน้มที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อจากยากลุ่ม statins น้อยที่สุด (กรณีที่ได้รับยา statins ชนิดเดียวกัน ขนาดเท่ากัน)
 - ก. หญิงอายุ 50 ปี มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน
 - ข. หญิงอายุ 65 ปี มีดัชนีมวลกายเท่ากับ 15.20 kg/m²
 - ค. ชายอายุ 44 ปี มีโรคประจำตัวเป็น chronic alcohol use disorder
 - ง. ชายอายุ 60 ปี มีประวัติปวดกล้ามเนื้อขณะได้รับยา simvastatin 40 มิลลิกรัมต่อวัน
14. ชายอายุ 65 ปี โรคประจำตัว myocardial infarction, T2DM, hypertension รับประทานยา คือ aspirin 81 mg 1x1, simvastatin 40 mg 1xhs, enalapril 5 mg 1x2, omeprazole 20 mg 1x1, metformin 500 mg 1x2, glipizide 5 mg 1x2 วันนี้มาโรงพยาบาลด้วยอาการกล้ามเนื้อขาอ่อนแรง 2 ข้าง ร่วมกับมีปัสสาวะเปลี่ยนสีเป็นสีน้ำตาลเข้ม ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบ CPK 11,250 mg/dL, urobilinogen 3+ ข้อใดต่อไปนี้เป็นจัดการที่เหมาะสมที่สุดในผู้ป่วยรายนี้
 - ก. หยุดยาทุกชนิด ร่วมกับให้สารน้ำทดแทน
 - ข. หยุดยา simvastatin ร่วมกับให้สารน้ำทดแทน
 - ค. ควรส่งตรวจการทำงานของ thyroid ก่อนพิจารณาการรักษาอื่นใด
 - ง. หยุดยา simvastatin ร่วมกับให้สารน้ำทดแทน และตรวจ electrolyte และ BUN/Cr เพิ่มเติม

15. หญิงอายุ 50 ปี เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ด้วยภาวะ simvastatin-induced rhabdomyolysis จากนั้น 2 สัปดาห์มาพบแพทย์ตามนัด ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ยากลุ่ม statins ในผู้ป่วยรายนี้ต่อไป
- ก. ไม่ควรได้รับยา statins อีก
 - ข. หากอาการดีขึ้น สามารถเริ่มยา statins ได้ แต่ต้องเปลี่ยนไปใช้ statins ชนิดอื่น
 - ค. หากอาการดีขึ้น สามารถเริ่มยา simvastatin ได้ โดยเริ่มจากขนาดต่ำกว่าเดิมร้อยละ 50
 - ง. ไม่พิจารณาการใช้ statins ในขณะนี้ แต่จะพิจารณาอีกครั้งเมื่อค่า serum CK กลับเข้าสู่ค่าปกติและไม่มีอาการ

กระดาษคำตอบ

เรื่อง Statin-associated Myopathy: Mechanism and Management

รหัส 2003-1-000-002-08-2560 จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

ชนัญธิดา เมืองคำ

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

เลขที่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) (ถ้ามี)

กรณีที่ท่านไม่เป็นสมาชิก ท่านต้องการ

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

การชำระเงิน

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

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

ท่านต้องการให้แจ้งผลการตรวจข้อสอบไปยัง

- () E-mail ของท่าน คือ
- () 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

Statin-associated Myopathy: Mechanism and Management

ใส่เครื่องหมาย (X) ในช่องที่ท่านเลือก

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

บทความการศึกษาต่อเนื่อง

Valproate-induced Hyperammonemic Encephalopathy



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ

ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-003-08-2560

จำนวน 2 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2560

วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2561

จันทร์นภัสสร ชะตาคำ

ภ.บ., General Residency in Pharmacotherapy

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

โรคทางสมองที่เกี่ยวข้องกับแอมโมเนียในเลือดสูง หรือภาวะ hyperammonemic encephalopathy ถือเป็นหนึ่งในอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ยา valproate แม้อุบัติการณ์การเกิดภาวะดังกล่าวจะค่อนข้างต่ำ แต่ก็สามารถทำให้เกิดความผิดปกติต่อความรู้สึกตัว ความคิด การรับรู้ ทำให้เกิดอาการชัก และอาจรุนแรงเข้าสู่ภาวะ coma และเสียชีวิตได้ กลไกของยา valproate ที่ทำให้เกิดภาวะนี้เกิดจากการที่ยา valproate ไปมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการทำลายแอมโมเนียที่ตับและเพิ่มการสร้างแอมโมเนียที่ไต ส่งผลให้ปริมาณแอมโมเนียในร่างกายทั้งในเลือดและระบบประสาทส่วนกลางสูงขึ้น การรักษาภาวะนี้ให้พิจารณาตามระดับแอมโมเนียในเลือดร่วมกับอาการแสดงของผู้ป่วย แล้วพิจารณาการลดขนาดหรือหยุดยา valproate และ/หรือให้ยา lactulose หรือ carnitine ในรายที่มีอาการรุนแรงมาก อาจพิจารณารักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

คำสำคัญ: valproate, hyperammonemia, encephalopathy

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายกลไกการเกิดภาวะ valproate-induced hyperammonemic encephalopathy ได้
2. ระบุปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ valproate-induced hyperammonemic encephalopathy ได้
3. อธิบายแนวทางการจัดการภาวะ valproate-induced hyperammonemic encephalopathy ได้อย่างเหมาะสม

บทนำ¹⁻⁷

Valproate เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในหลายข้อบ่งใช้ทั้งโรกระบบประสาทและโรคจิตเวช เช่น ไข้ชักขาดการชักเหม่อ (absence seizure), อาการชักเฉพาะที่ (partial seizure), อาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว (generalized tonic-clonic seizure), และอาการชักกล้ามเนื้อกระตุก (myoclonic seizure) อีกทั้งยังใช้ในการป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน และการรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorders) ทั้งนี้ การที่ยา valproate สามารถนำไปใช้รักษาความผิดปกติต่างๆ ได้อย่างหลากหลายนั้นเป็นผลจากการที่ยาสามารถออกฤทธิ์ได้หลายกลไก (multiple mechanism of actions) คือ มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเซลล์ประสาทผ่านการเพิ่มระดับ γ -aminobutyric acid (GABA) ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่มีฤทธิ์ยับยั้ง (inhibitory neurotransmitter) ในสมอง และยังลดการกระตุ้นเซลล์ประสาทในกระบวนการเกิดชัก ผ่านทางการปิดกั้น voltage-gated sodium channel ที่เซลล์ประสาท presynaptic และ T-type calcium channel ที่เซลล์ประสาท postsynaptic อีกทั้งยังปิดกั้น N-methyl-D, L-aspartate (NMDA) receptor ที่บริเวณเซลล์ประสาท postsynaptic ซึ่งเป็นตัวรับของ glutamate ที่เป็นสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้น (excitatory neurotransmitter) ได้ด้วย ผลจากการเพิ่มปริมาณและการทำงานของ GABA ทำให้ได้ฤทธิ์ sedative effect และ anxiolytic effect จากยาร่วมด้วย

นอกจากนี้ ยา valproate ยังมีผลต่อการทำงานของสารต่างๆ ภายในเซลล์ด้วย โดยพบว่า ยา มีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการ phosphatidylinositol biphosphate (PIP₂) resynthesis^{4,5} จึงมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ protein kinase C (PKC) ส่งผลให้เซลล์ถูกกระตุ้นจากสารสื่อประสาทต่างๆ

ลดลง อีกทั้งยายังสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ GSK-3 β จึงมีผลเพิ่มการสร้างเซลล์สมอง (neurogenesis) ในสมองส่วน hippocampus และสามารถกระตุ้นกระบวนการ extracellular signal-regulated kinases/mitogen-activated protein kinase (ERK/MAPK) pathway มีผลเพิ่มปริมาณของ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) และ B-cell lymphoma 2 (bcl-2) ซึ่งเป็นสารสำคัญในเซลล์ประสาทที่ช่วยป้องกันเซลล์ประสาทจากพยาธิสภาพต่างๆ (neuroprotection) จึงช่วยเพิ่ม neurogenesis และมีฤทธิ์ antiapoptotic effect ซึ่งอาจมีประโยชน์ในการรักษาโรคอารมณ์สองขั้ว

ในด้านความปลอดภัย พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ต่อหลายระบบของร่างกาย ไม่ว่าจะเป็นอาการอ่อนเพลีย คลื่นไส้/อาเจียน น้ำหนักตัวเพิ่ม ผม่วง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้น นอกจากนี้ ยายังมีรายงานว่าทำให้เกิดภาวะระดับแอมโมเนียที่สูงขึ้นซึ่งทำให้เกิดโรคทางสมอง (hyperammonemic encephalopathy) ได้ด้วย

ภาวะระดับแอมโมเนียที่สูงขึ้นซึ่งทำให้เกิดโรคทางสมอง^{8,9}

โรคทางสมองที่เกี่ยวข้องกับภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงจากยา valproate (valproate-induced hyperammonemic encephalopathy, VHE) เป็นอาการที่เกิดขึ้นไม่บ่อยนักในเวชปฏิบัติ แต่หากเกิดขึ้นแล้ว อาการอาจเป็นอาการที่รุนแรง โดยมักเกิดแบบเฉียบพลันถึงกึ่งเฉียบพลัน สามารถเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ 2-3 วันถึงหลายสัปดาห์หลังเริ่มใช้ยา

อาการและอาการแสดงที่อาจตรวจพบของภาวะ VHE ได้แก่ ไม่รู้เวลาสถานที่และบุคคล (dis-orientation), การรับรู้หรือคิดช้าลง อาเจียน เดินเซ

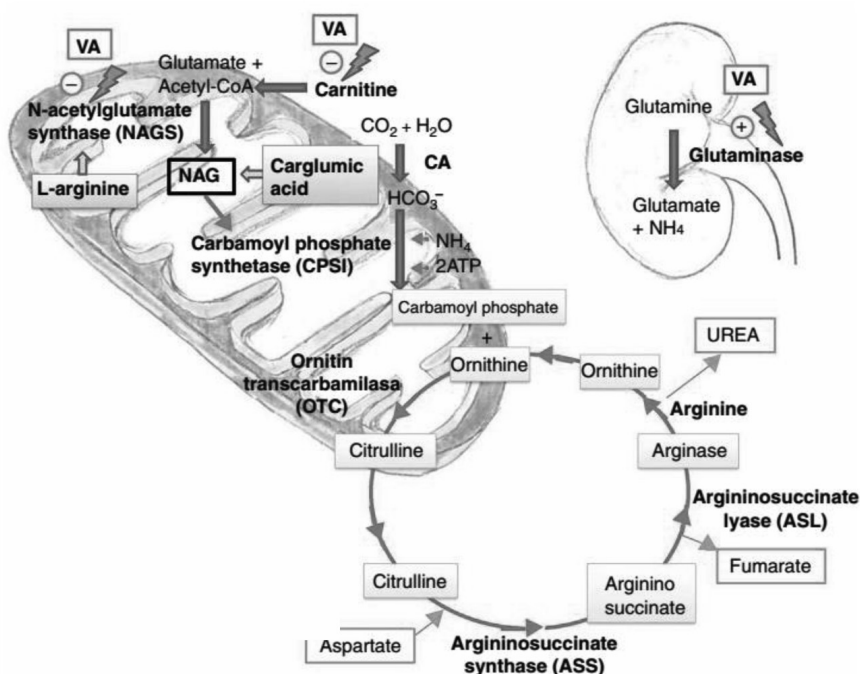
(ataxia), มีความถี่ในการชักสูงขึ้น และเซื่องซึม (lethargy) ซึ่งอาจพบอาการรุนแรงถึงขั้นที่เกิดภาวะ coma และเสียชีวิตได้ในที่สุด สำหรับอาการชักที่เกิดขึ้น สามารถพบอาการชักได้ทั้งแบบ unilateral หรือ bilateral นอกจากนี้ ในผู้ป่วยที่มีโรคจิตเวชร่วมด้วย หากเกิดอาการชักเป็นเวลานานหรือหลังจากภาวะชักจากภาวะ VHE อาจพบพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง (behavior changes) เกิดขึ้นด้วยได้

กลไกการเกิดภาวะ VHE⁹⁻¹¹

ตามสรีรวิทยapakติของร่างกาย แอมโมเนีย (ammonia) จะถูกสร้างขึ้นในร่างกายผ่านทาง 2 กระบวนการ กระบวนการแรกผ่านทางกระบวนการเชื่อมของโปรตีนทั้งที่ได้รับจากภายนอก (exogenous dietary protein) และที่มีภายในร่างกาย (endogenous protein) โดยโปรตีนจะถูกย่อยสลาย

เป็นกรดอะมิโน แล้วกรดอะมิโนจะถูกนำไปใช้เป็นสารตั้งต้นในการสร้างแอมโมเนียที่ตับด้วยกระบวนการ hepatic transamination และ oxidative deamination ส่วนอีกกระบวนการหนึ่งจะเกิดในบริเวณลำไส้ใหญ่ผ่านทาง การสังเคราะห์แอมโมเนียจากการย่อยสลาย nitrogenous substances ผ่านเอนไซม์ urease ของแบคทีเรียแกรมลบ ส่วนการกำจัดแอมโมเนียออกจากร่างกายนั้น แอมโมเนียจะถูกขับออกทางไตในรูปของยูเรีย (urea)

กระบวนการสร้างยูเรียในวงจรยูเรีย (urea cycle) ที่เซลล์ตับนั้น จะเกิดขึ้นทั้งที่ mitochondria และ cytoplasm (รูปที่ 1) โดยบริเวณ mitochondria นั้น แอมโมเนีย (NH_4) จะถูกเปลี่ยนเป็น carbamoyl phosphate ด้วยเอนไซม์ carbamoyl phosphate synthetase โดยการทำงานของเอนไซม์ carbamoyl phosphate synthetase ใน mito-



รูปที่ 1 วงจรการเปลี่ยนแปลงแอมโมเนียเป็นยูเรีย และผลกระทบของยา valproate ต่อวงจรดังกล่าว¹¹

CA = carbonic anhydrase; NAG = N-acetylglutamate; NH_4 = ammonia; VA = valproic acid

chondria นี้ถูกกระตุ้นได้จาก N-acetylglutamate (NAG) ซึ่งเป็นสารที่ถูกสังเคราะห์มาจากปฏิกิริยาระหว่าง acetyl CoA กับ glutamate ด้วยเอนไซม์ N-acetylglutamate synthase (NAGS) โดยในกระบวนการนำสารตั้งต้น acetyl CoA มาใช้นั้น จะอาศัย carnitine เป็นตัวช่วยนำ acetyl CoA เข้าสู่ mitochondria ดังนั้น หากมีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของ carnitine หรือ NAGS ก็อาจส่งผลต่อปริมาณ NAG ใน mitochondria ซึ่งก็อาจส่งผลต่อการทำงานของเอนไซม์ carbamoyl phosphate synthetase และกระบวนการใช้แอมโมเนีย รวมถึงการสร้างยูเรียได้

ส่วนที่บริเวณ cytoplasm จะมีการสังเคราะห์ยูเรียจากการเปลี่ยน ornithine เป็น citrulline ผ่านเอนไซม์ ornithine carbomoyl transferase หรือ ornithine transcarbamylase (OTC) จากนั้นยูเรียจะถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไต นอกจากนี้ ไตยังสามารถสังเคราะห์ยูเรียได้เองด้วย โดยคิดเป็นประมาณร้อยละ 25 ของระดับแอมโมเนียทั้งหมดในเลือด

สำหรับการเกิด VHE จากยา valproate นั้นพบว่า valproate สามารถทำให้เกิดภาวะแอมโมเนียสูงได้โดยผ่าน metabolic pathways ทั้งที่ตับและไต (รูปที่ 1) ในส่วนของไตนั้น พบว่ายา valproate สามารถกระตุ้นเอนไซม์ glutaminase ให้ทำงาน จึงทำให้เกิดการเปลี่ยน glutamine ไปเป็น glutamate และแอมโมเนียเพิ่มขึ้นได้

ในส่วนผลของยา valproate ต่อ metabolic pathway ที่ตับนั้น พบว่า ยา valproate ทำให้เกิดแอมโมเนียในเลือดสูงผ่าน 2 กลไก กลไกแรก เป็นผลโดยตรงจากการที่ valproate สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) ในวงจรยูเรียที่ mitochondria

ของเซลล์ตับ จึงมีผลลดการเปลี่ยนแอมโมเนียไปเป็นยูเรีย ทำให้มีระดับแอมโมเนียสูงขึ้นในเลือด ส่วนอีกกลไกหนึ่งเป็นผลโดยอ้อม จากการที่ยา valproate ไปลดระดับ carnitine แล้วไปมีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CPS1

ผลของยา valproate ต่อการทำงานของเอนไซม์ CPS1 สามารถอธิบายผ่านการลดปริมาณ carnitine ได้ดังนี้ กระบวนการเมแทบอลิซึมกรดไขมัน (fatty acid) ของร่างกายจะเกิดขึ้นที่ตับ โดยอาศัย carnitine ในการขนส่งกรดไขมัน (fatty acid) เข้าสู่ mitochondria ในขณะที่ยา valproate ก็มีโครงสร้างเป็น short-chain fatty acid จึงสามารถจับกับ carnitine ได้ โดยเมื่อยา valproate จับกับ carnitine จะเปลี่ยนเป็น valproylcarnitine ซึ่งเป็นสารที่ละลายน้ำได้และจะถูกขับออกทางปัสสาวะ ส่งผลให้มีปริมาณ carnitine ลดลง นอกจากนี้ยา valproate ยังมีผลลดการดูดกลับของ carnitine และ acylcarnitine ที่ไตด้วย อีกทั้งยังมีรายงานว่ายา valproate สามารถลดการสังเคราะห์ carnitine ผ่านทางที่ยับยั้งเอนไซม์ butyrobenezene hydroxylase รวมถึงสามารถยับยั้ง carnitine transporter ที่ใช้ในการนำ carnitine เข้าเซลล์ได้อีกด้วย นอกจากนี้ ยา valproate ยังมีผลลดระดับ free coenzyme A ในเซลล์ จึงลดกระบวนการ β -oxidation และการสร้าง ATP รวมไปถึงการเปลี่ยน acylcarnitine กลับไปเป็น free carnitine ซึ่งจากผลของยา valproate ดังกล่าวข้างต้นทั้งหมดนี้ ทำให้มีการลดลงของระดับ carnitine ได้

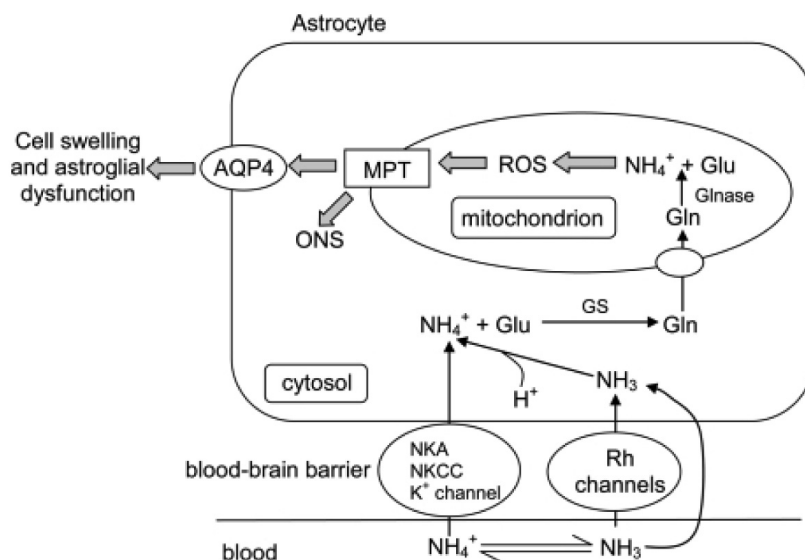
นอกจากตัวยา valproate แล้ว เมแทบอลิต์ของยา valproate ยังมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับแอมโมเนียในเลือดได้ด้วย โดยยา valproate จะถูกเมแทบอลิซึมที่ตับผ่าน 3 pathway ได้แก่ glucuronidation (ร้อยละ 50) ได้ valproate glucu-

ronide, β -oxidation ที่ mitochondria (ร้อยละ 40) ได้ 2-propyl-2-pentenoic acid (2-ene-VPA), 3-oxo-2-propylpentanoic acid) และ 3-oxo-VPA 3-hydroxy-2-propylpentanoic acid (3-OH-VPA) และ hydroxylation ด้วย cytochrome P450 (CYP 2C9, 2A6 และ 2B6) ที่ cytosol (ร้อยละ 10) ได้ 4-ene-VPA โดย 4-ene-VPA จะถูกนำเข้าไปเปลี่ยนแปลงใน mitochondria โดยอาศัย acetyl CoA ทำให้การสร้าง NAG ลดลง และส่งผลต่อการลดการกระตุ้นเอนไซม์ carbamoyl phosphate synthetase ในการเปลี่ยนแอมโมเนียไปเป็นยูเรีย จึงทำให้มีการคั่งของแอมโมเนีย

เมื่อมีปริมาณแอมโมเนียในเลือดเพิ่มขึ้น แอมโมเนียซึ่งเป็นสารที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก สามารถผ่านเข้าสมองผ่าน blood brain barrier ได้รวดเร็วอยู่แล้ว จะผ่านเข้าสมองได้มากขึ้น แอมโมเนียซึ่งมี

ฤทธิ์ยับยั้งการกักเก็บ (reuptake) สาร glutamate เข้าสู่ตัวเซลล์ประสาท จึงทำให้มี glutamate คั่งอยู่ในปริมาณมากที่บริเวณจุดประสานประสาท (synapse) ส่งผลทำให้ glutamate ไปกระตุ้น NMDA receptor ได้มากขึ้น เกิดภาวะ encephalopathy และลด seizure threshold ขึ้นได้

นอกจากนี้แอมโมเนียยังมีผลเพิ่มการสังเคราะห์ glutamine ในเซลล์ astrocyte ได้อีกด้วย (glutamate + NH_4^+ $\rightarrow$ glutamine) ทำให้มีการสะสมของ glutamine ภายในเซลล์ โดยแอมโมเนียและ glutamine ที่เพิ่มขึ้นนี้จะส่งผลเพิ่ม osmolarity ภายในเซลล์ ทำให้เกิดการกระตุ้นให้มีน้ำเคลื่อนที่เข้ามาภายในเซลล์ผ่านทาง aquaporin channel (AQP4) ส่งผลต่อให้เซลล์ astrocyte บวม และสูญเสียการทำงาน (รูปที่ 2) ซึ่งในท้ายสุดอาจทำให้เกิดภาวะ cerebral edema ได้



รูปที่ 2 ผลของแอมโมเนียต่อการทำงานของเซลล์ astrocyte ในระบบประสาทส่วนกลาง⁹

AQP4: aquaporin channel, Gln: glutamine, Glnase: glutaminase, Glu: glutamate, GS: glutamine synthetase, H^+ : proton, MPT: mitochondrial permeability transition, NH_3 : ammonia, NH_4^+ : ammonium, NKA: Na^+/K^+ ATPase, NKCC: $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ cotransporter, ONS: oxidative/nitrosative stress, Rh channels: Rhesus glycoprotein channels, ROS: reactive oxygen species

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินภาวะ VHE^{9,11-13}

ยา valproate สามารถทำให้เกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง (hyperammonemia) ได้ทั้งในผู้ที่มีหรือไม่มีการทำงานของตับบกพร่อง โดยมักพบการเพิ่มขึ้นของระดับแอมโมเนียในเลือดจากค่าปกติ (คือ 15-45 $\mu\text{mol/L}$) ส่วนระดับยา valproate ในเลือดจะไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง หมายความว่า สามารถเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงได้ทั้งที่ระดับยา valproate ในเลือดยังคงอยู่ในช่วงการรักษา (therapeutic range คือ 50-100 $\mu\text{g/mL}$) รวมถึงสามารถตรวจพบระดับ glutamate สูงทั้งในเลือดและใน cerebrospinal fluid

สำหรับการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองนั้น จะไม่พบลักษณะ electroencephalogram (EEG) ที่จำเพาะต่อการเกิดแอมโมเนียในเลือดสูงจากยา valproate โดยที่ตรวจพบมักมีลักษณะเป็น diffuse slowing wave มักเจอ theta, delta wave และ triphasic wave เด่น อีกทั้งยังสามารถพบ rhythmic bursts ของ slow frontal waveforms หรือ frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA) ซึ่ง EEG สามารถกลับมาเป็นปกติได้ภายหลังหยุดยา valproate นอกจากนี้ เมื่อตรวจด้วยเครื่อง proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) มักพบรอยโรคในสมองส่วน cortical brain area บริเวณ insula, frontal และ temporal lobes โดยพบเป็นลักษณะ increase T2 signal อีกทั้งพบว่าที่ cerebellar white matter และ globus pallidus มีลักษณะเป็น bilateral T2-hyperintense

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ VHE^{9,11,13}

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ใช้ยา valproate ได้แก่

- ภาวะ catabolic state ได้แก่ ภาวะติดเชื้อ ภาวะบาดเจ็บ การตั้งครรภ์ และน้ำหนักลด

- ความบกพร่องของเอนไซม์ OTC ในวงจรยูเรีย

- การทำงานของตับ และ/หรือไตบกพร่อง

- ภาวะ albumin ในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia)

- การขาดสาร carnitine ทั้งที่เกิดจากพันธุกรรมหรือจากรับประทานอาหาร (ระดับ carnitine ในเลือด <20 $\mu\text{mol/L}$)

- การได้รับยา valproate ทางหลอดเลือดดำ (intravenous administration)

- การได้ยาหลายตัว (polypharmacy) เช่น valproate ร่วมกับยา phenytoin, phenobarbital โดยยากันชัก phenytoin หรือ phenobarbital มีฤทธิ์กระตุ้นการเปลี่ยนแปลงยา valproate ไปเป็น 4-ene-VPA ได้มากขึ้น หรือการได้รับยา valproate ร่วมกับยา topiramate ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ carbonic anhydrase จึงส่งผลให้มีระดับ ammonia ใน mitochondria เพิ่มขึ้น รวมถึงยับยั้งการสร้าง glutamate ในสมอง ที่ใช้ในการจับกับแอมโมเนีย หรือการใช้ยา risperidone ร่วมกับยา valproate ซึ่งพบว่า ยา risperidone สามารถไปแย่งจับกับ plasma protein ของยา valproate ส่งผลให้มีระดับ free valproate เพิ่มขึ้น

สำหรับระยะเวลาการใช้ยา valproate, ขนาดยา valproate, ระดับยา valproate ในเลือด, อายุ และเพศ ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์และเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ VHE

การรักษาภาวะ VHE⁸⁻⁹

การแก้ไขภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงจากยา valproate มีคำแนะนำให้จัดการคล้ายกับภาวะ hepatic encephalopathy กล่าวคือ

● ผู้ที่มีระดับแอมโมเนียในเลือดสูงจากค่าปกติ แต่ไม่มีอาการแสดง แนะนำให้ลดขนาดยา valproate ลง ร่วมกับติดตามอาการแสดงที่อาจเกิดขึ้น

● ผู้ที่มีระดับแอมโมเนียในเลือดสูงจากค่าปกติ ร่วมกับมีอาการแสดง แนะนำให้หยุดการใช้ยา valproate และเปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่น นอกจากนี้ ในผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทต่อเนื่อง แนะนำให้ใช้ยา lactulose ที่ออกฤทธิ์เป็นยาระบาย ซึ่งสามารถลด pH ในลำไส้ มีผลรบกวนการกักเก็บของ glutamine ที่ทางเดินอาหาร อีกทั้งยังสามารถลดการสร้างและดูดซึมของแอมโมเนียเข้าสู่กระแสเลือดได้ด้วย โดยแนะนำให้ใช้ยาในขนาด 15-30 มิลลิกรัม ทางปาก หรือทาง nasogastric tube แต่หากกรณีที่อยู่ในภาวะ coma แนะนำให้ยา lactulose ด้วยการสวนทางทวารหนักแทน

● ผู้ที่มีระดับแอมโมเนียในเลือดสูงมาก (400 $\mu\text{mol/L}$ หรือ 560.30 $\mu\text{g/dL}$) ร่วมกับมีอาการแทรกซ้อนที่รุนแรงมาก แนะนำให้แก้ไขด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) เพื่อขับแอมโมเนียในเลือดรวมถึงเมแทบอไลต์ที่เป็นพิษของยา valproate ออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว

นอกจากนี้พบว่า การให้ carnitine ในขนาด 50-100 mg/kg/day โดยการรับประทานหรือให้ทางหลอดเลือดดำ จะช่วยบรรเทาอาการได้ ทั้งนี้แนะนำให้บริหารยาทางหลอดเลือดดำในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องจากภาวะดังกล่าว หรือมีระดับยา valproate ในเลือดสูงมากกว่าช่วงการรักษา และมีอาการแสดงที่รุนแรง (coma) ทั้งนี้ปัจจุบันในประเทศไทยยังไม่มี carnitine รูปแบบยานีตทาง

หลอดเลือดดำ มีเพียงในรูปแบบผลิตภัณฑ์เสริมอาหารชนิดยาเม็ดเท่านั้น

การป้องกัน^๑

การป้องกันภาวะ VHE สามารถทำได้โดยการลดปัจจัยเสี่ยงที่กล่าวมาข้างต้น กล่าวคือ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากันชักหลายตัวร่วมกัน รวมไปถึงยาจิตเวชที่อาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยา valproate และระมัดระวังการใช้ยา valproate ในผู้ที่มีความผิดปกติของตับและไต ในส่วนของการให้ carnitine เสริม นั้น จะแนะนำเฉพาะในผู้ที่มีอาการแสดงถึงภาวะการขาด carnitine เช่น hypotonia, lethargy หรือมีระดับ free carnitine ในเลือดต่ำ หรือมีการทำงานของตับที่บกพร่องเท่านั้น

บทสรุป

แม้ว่าโรคทางสมองที่เกี่ยวข้องกับภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงจากยา valproate มีโอกาสเกิดขึ้นได้น้อย แต่เป็นภาวะที่รุนแรงซึ่งอาจทำให้เสียชีวิตได้ การตระหนักและให้ความสำคัญในการค้นหาอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว รวมถึงทำการติดตามอาการแสดงที่เกิดขึ้นด้วยการตรวจระดับแอมโมเนียในเลือดของผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะ VHE, ผู้ที่ใช้ยาหลายชนิดและอาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับ valproate หรือมีแนวโน้มที่จะขาดสาร carnitine จะช่วยป้องกันการเกิด VHE หรือทำให้สามารถตรวจพบภาวะนี้ได้เร็วขึ้น ซึ่งจะทำให้สามารถให้การรักษาได้อย่างรวดเร็ว อันจะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้

เอกสารอ้างอิง

1. Marson AG. and Sills GJ. Valproate. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J, editors. The treatment of epilepsy. 4th ed. West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd; 2016;652-66.
2. Calabresi P1, Galletti F, Rossi C, Sarchielli P, Cupini LM. Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms. Trends Pharmacol Sci 2007;28:188-95.

3. Schloesser RJ, Huang J, Klein PS, et al. Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:110-33.
4. Zarate CA, Singh J, Manji HK. Cellular plasticity cascades: targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:1006-20.
5. Rosenberg G. The mechanisms of action of valproic acid in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? *Cell Mol Life Sci* 2007;64: 2090-103.
6. Valproic acid. Drug information handbook, a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals. 22th ed. Lexi-Comp, Inc. Ohio. 2013; 1677-80.
7. Truven Health Analytics. Valproate Sodium [Internet]. July 10, 2015 [cited July 18, 2015]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch#>.
8. Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, Netzel P, Frye MA. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:290-8.
9. Lewis C, Deshpande A, Tesar GE, Dale R. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: a brief review. *Curr Med Res Opin* 2012; 28:1039-42.
10. Hawkes ND, Thomas GA, Jurewicz A, Williams OM, Hillier CE, McQueen IN, Shortland G. Non-hepatic hyperammonaemia: an important, potentially reversible cause of encephalopathy. *Postgrad Med J* 2001;77:717-22.
11. Fernandez Colomer B, Rekarte Garcia S, Garcia Lopez JE, Perez Gonzalez C, Montes Granda M, Coto Cotallo GD. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in a neonate: treatment with carglumic acid. *An Pediatr (Barc)* 2014;81:251-5.
12. Vossler DG, Wilensky AJ, Cawthon DF, Kraemer DL, Ojemann LM, Caylor LM, Morgan JD. Serum and CSF glutamine levels in valproate-related hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsia* 2002;43:154-9.
13. Ziyeh S, Thiel T, Spreer J, Klisch J, Schumacher M. Valproate-induced encephalopathy: assessment with MR imaging and ¹H MR spectroscopy. *Epilepsia* 2002;43:1101-5.
14. Fan CC, Huang MC, Liu HC. Lamotrigine might potentiate valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1747-8.

แบบทดสอบบทความการศึกษาต่อเนื่อง

จงเลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงข้อเดียว

- ข้อใด **ไม่ใช่** กลไกการออกฤทธิ์ของยา valproate
 - ปิดกั้น NMDA receptor
 - ปิดกั้น voltage-gated sodium channel
 - ยับยั้ง glycogen synthase kinase-3 beta
 - ปิดกั้น N-type voltage-gated calcium channel
- ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับลักษณะของการเกิดภาวะ valproate-induced hyperammonemic encephalopathy
 - ไม่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ
 - มีความสัมพันธ์กับอาการแพ้ยา
 - มีผลทำให้เกิดภาวะหัวใจวายเฉียบพลันได้
 - ส่วนใหญ่เกิดขึ้นหลังจากใช้ยานานติดต่อกหลายปี
- ข้อใด **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับอาการแสดงของภาวะ valproate-induced hyperammonemic encephalopathy
 - Drowsy Lethargy Coma
 - Ataxia Hepatitis Seizure
 - Vomit Drowsy Disorientation
 - Seizure Coma Behavior change
- ข้อใด **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับกระบวนการสร้างแอมโมเนียในร่างกาย
 - เกิดจากการเปลี่ยนแปลง glutamine เป็น glutamate ที่ไต
 - เกิดจากการย่อย nitrogenous substance ด้วยแบคทีเรียที่ลำไส้
 - เกิดจากเมแทบอลิซึมของโปรตีนที่ได้รับจากภายนอกและภายในร่างกาย
 - เกิดจากการเปลี่ยนแปลงที่ตับด้วยกระบวนการ hepatic transpeptidase
- ข้อใด **ไม่ใช่** กลไกการเกิดภาวะ hyperammonemic encephalopathy จากยา valproate
 - แย่งจับกับ carnitine ที่ตับ
 - กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ glutaminase ที่ไต
 - ยับยั้งเอนไซม์ N-acetylglutamate synthase ที่ตับ
 - กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ carbamoyl phosphate synthetase 1 ที่ตับ
- ข้อใดเป็นผลที่เกิดขึ้นจากระดับแอมโมเนียที่สูงขึ้นในสมอง
 - ทำให้เกิดภาวะ brain atrophy
 - Osmolarity ภายในเซลล์ประสาทที่ระดับลดลง
 - มี aquaporin 4 ที่บริเวณผนังของเซลล์ประสาทเพิ่มขึ้น
 - มีการสังเคราะห์สาร glutamate เพิ่มขึ้นที่เซลล์ประสาท
- ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับบทบาทของ carnitine ในวงจรยูเรียที่ตับ
 - สารตั้งต้นของ acetyl CoA
 - สารยับยั้งเอนไซม์ glutamine synthetase
 - สารที่ช่วยนำ acetyl CoA เข้าสู่ mitochondria
 - สารยับยั้งเอนไซม์ N-acetylglutamate synthase

8. ผู้ป่วยในข้อใดมีความเสี่ยง น้อยที่สุด ต่อการเกิดภาวะ hyperammonemic encephalopathy เมื่อได้รับยา valproate
 - ก. นาย A เป็นโรคจิตเภทที่กำลังรับประทานยา risperidone
 - ข. นาย B มีโรคประจำตัวเป็น cirrhosis Child Pugh class C
 - ค. นาย C มีภาวะบกพร่องของเอนไซม์ ornithine transcarbamylase
 - ง. นาย D เป็นผู้ป่วยติดเตียง มีระดับ albumin ในเลือดเท่ากับ 4.5 g/dL
9. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับยา lactulose กับภาวะ valproate-induced hyperammonemic encephalopathy (VHE)
 - ก. ใช้เป็นยาป้องกันการเกิดภาวะ VHE ได้
 - ข. สามารถทำให้สภาวะภายในลำไส้มีความเป็นกรด
 - ค. มีฤทธิ์เป็นยาระบายจากการกระตุ้นการบีบตัวของลำไส้
 - ง. ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึม valproate จากทางเดินอาหารได้
10. ข้อใด ไม่ใช่ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องในการพิจารณาใช้ยา valproate เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ hyperammonemic encephalopathy
 - ก. มีภาวะตับอักเสบ
 - ข. กำลังการรับประทานยาคุมกำเนิด
 - ค. มีความบกพร่องของเอนไซม์ในวงจรยูเรีย
 - ง. น้ำหนักลดลง 10 กิโลกรัมภายใน 1 เดือน
11. หญิง อายุ 19 ปี น้ำหนัก 45 กิโลกรัม มีประวัติเป็นโรคปวดศีรษะไม่เกรนเรื้อรัง ขณะนี้รับประทานยา topiramate 100 มิลลิกรัม/วัน ต่อมาได้รับการวินิจฉัยเป็น bipolar affective disorder แพทย์จึงเริ่มยา valproate โดยเพิ่มขนาดยาจนได้ 1,500 มิลลิกรัม/วัน ภายใน 1 สัปดาห์ครั้งนี้ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการความคิดการรับรู้ซ้าลง เชื่องซึม โดยตรวจพบวาระดับ ammonia ในเลือดเท่ากับ 124 $\mu\text{mol/L}$, ระดับยา valproate ในเลือดเท่ากับ 87 $\mu\text{g/mL}$ และมีค่า AST/ALT ปกติ ข้อใดเป็นปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ valproate-induced hyperammonemic encephalopathy ขึ้น
 - ก. การได้รับยา topiramate ร่วมด้วย
 - ข. การได้รับยา valproate ในขนาดสูง
 - ค. การปรับขนาดยา valproate ที่รวดเร็ว
 - ง. ถูกทุกข้อ
12. หญิง อายุ 40 ปี มีอาการสับสนเกิดขึ้นหลังจากได้รับยา intravenous valproate ผลทางห้องปฏิบัติการในข้อใดสามารถใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะ valproate-induced hyperammonemic encephalopathy ได้
 - ก. Serum ammonia 35 $\mu\text{g/dL}$ และ serum valproate 150 $\mu\text{g/mL}$
 - ข. Serum ammonia 55 $\mu\text{g/dL}$ และ serum valproate 150 $\mu\text{g/mL}$
 - ค. Serum ammonia 35 $\mu\text{mol/L}$ และ serum valproate 75 $\mu\text{g/mL}$
 - ง. Serum ammonia 55 $\mu\text{mol/L}$ และ serum valproate 75 $\mu\text{g/mL}$

13. ยาในข้อใดที่สามารถทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยา valproate และเพิ่มโอกาสในการเกิดภาวะ valproate-induced hyperammonemic encephalopathy ได้
- ก. Pregabalin
 - ข. Lacosamide
 - ค. Phenobarbital
 - ง. Levetiracetam
14. หญิง อายุ 40 ปี มีอาการสับสนและ coma เกิดขึ้นหลังจากได้รับยา intravenous valproate แพทย์ให้การวินิจฉัยเป็นภาวะ valproate-induced hyperammonemic encephalopathy ข้อใดเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยรายนี้ที่เหมาะสมที่สุด
- ก. หยุดยา valproate และให้ lactulose ทางหลอดเลือดดำ
 - ข. หยุดยา valproate และให้ lactulose ด้วยการสวนทางทวารหนัก
 - ค. ลดขนาดยา valproate และให้ lactulose ทาง nasogastric tube
 - ง. ลดขนาดยา valproate และให้ lactulose ด้วยการรับประทานทางปาก
15. การใช้ carnitine เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ valproate-induced hyperammonemic encephalopathy จะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีสภาวะดังต่อไปนี้
- ก. การทำงานไตผิดปกติ
 - ข. การทำงานของตับบกพร่อง
 - ค. มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด
 - ง. มีระดับ total carnitine ในเลือดต่ำ

กระดาษคำตอบ

เรื่อง Valproate-induced Hyperammonemic Encephalopathy

รหัส 2003-1-000-003-08-2560 จำนวน 2 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

จันทร์นภัสร์ ชะตาคำ

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

เลขที่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) (ถ้ามี)

กรณีที่ท่านไม่เป็นสมาชิก ท่านต้องการ

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

การชำระเงิน

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

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

ท่านต้องการให้แจ้งผลการตรวจข้อสอบไปยัง

- () E-mail ของท่าน คือ
- () ไปรษณีย์บัตรหรือซองเปล่าติดแสตมป์จำนวนหนึ่งถึงตัวท่านเอง 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

Valproate-induced Hyperammonemic Encephalopathy

ใส่เครื่องหมาย (X) ในช่องที่ท่านเลือก

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

