



นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

การระบุเชื้อก่อโรคที่มีปัญหาคือยาในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2557 - 2561

โดยใช้ดัชนีทางเลือกยาปฏิชีวนะ 1

ทวีศักดิ์ มโนมยทิธาณูจน์, นุศราพร เกษสมบุรณ์, แสง อุษาพร

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

กรณีศึกษาการชักจาก ทรานซามิค เอซิด ที่ใช้ในการผ่าตัดหัวใจ 15

วริสสาร กอบเพชรหยก

พิษวิทยา (Toxicology)

กรดกัดแก้ว 28

ธนพล นิมสมบุรณ์, นันทนา นิมสมบุรณ์

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

เบรกซ์พิพราโซล ยาชนิดใหม่ในกลุ่มยารักษาโรคจิตรุ่นที่สาม 39

ธัญรัตน์ เกษสถิตย์, พรชนก สายเชื้อ

เบนราลีซูแมบ ยารักษาโรคหืดรุนแรงชนิดใหม่ 57

รสสุคนธ์ ทาซัด, ทิพย์นภา จารุจิตมณีกุล

คาซิวิรีแมบและอิมตีวีแมบ: แอนติบอดีค็อกเทล สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 75

ทิพย์นภา จารุจิตมณีกุล, ธิดารัตน์ สมานคงศักดิ์

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

กลุ่มโรคควาจรูเรียมกรร่ง 87

รัชสินี กาญจนอลงกรณ์

Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล



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

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเผยแพร่ผลงานวิจัย ผลงานทางวิชาการ และนวัตกรรมที่เกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงานทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลหรือสถานบริการสาธารณสุข ให้กับเภสัชกร บุคลากรสาธารณสุข บุคลากรทางการแพทย์ นักวิจัย อาจารย์ และนักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา
2. เพื่อให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) และผู้สนใจ
3. เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลความรู้ทางวิชาการ และนวัตกรรมด้านเภสัชกรรม ที่สามารถนำไปปฏิบัติได้จริง รวมทั้งสามารถชี้แนะและขับเคลื่อนการพัฒนางานเภสัชกรรมโรงพยาบาลในระดับประเทศและ/หรือนานาชาติ

ที่ปรึกษา

(Consultants)

ผอ.รศ. ธิดา นิงสานนท์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ผอ. ปรานี ภิญโญพัฒน์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ผอ. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ผอ. อำนวย พงษ์ภาคภูมิ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

บรรณาธิการ

(Editor in Chief)

รศ.ดร.ผอ. บุชา จินดาวิจักษ์ณ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

รองบรรณาธิการ

(Associate Editors)

ผอ. วิมล อนันต์สกุลวัฒน์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ผอ. จันทิมา โยธาพิทักษ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี
รศ.ผอ. ธนรัตน์ สรพลเสนห์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

กองบรรณาธิการ

(Editorial Board)

รศ.ดร.ผอ. จีรพงศ์ สุขศิริวรพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผอ.ผอ. เจนนิษฐ์ มินวัฒนา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผอ.ผอ. ศยามล สุขชา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผอ.ผอ. ศุภทัต ชุมชุมวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผอ.ผอ. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
รศ.ดร.ผอ. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผอ.ผอ. สิริพรรณ พัฒนาฤดี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผอ.ผอ. นฤมล เจริญศิริพรกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.ผอ. ชีระ ฤทธิรอด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

รศ.ดร.ภญ. วีรวรรณ อุทัยภักดี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
 ผศ.ดร.ภก. เชิดชัย สุนทรภาส คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
 ผศ.ดร.ภญ. พัทธวิภา สุวรรณพรหม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
 ผศ.ภญ. เรวดี เจนร่วมจิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
 ผศ.ดร.ภญ. ภูวัญ อรุณมานะกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
 ผศ.ดร.ภญ. ศิริตรี สุทธิจิตต์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
 ผศ.ภก. ทวนธน บุญลือ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
 ผศ.ภก. พีรวัฒน์ จินาทองไทย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
 ผศ.ดร.ภก. แสงว วัชรชนกิจ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
 รศ.ดร.ภญ. จุราพร พงศ์เวชรัักษ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
 ผศ.ดร.ภก. คณินท์ รังสาดทอง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
 รศ.ดร.ภญ. พรวิทย์ บุญเมือง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
 ผศ.ดร.ภญ. สุวิมล ยี่ภู่ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
 รศ.ดร.ภญ. โปยม วงศ์ภูวรักษ์ ผู้ทรงคุณวุฒิ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
 ภญ. นวกรณ์ วิมลสาระวงศ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
 ภญ. มณวรรตน์ เลหาจิรพันธ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
 ภญ. อัมพร อยู่บาง สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ผู้จัดการวารสาร
 (TJHP Manager) ภญ. มยุรี องค์กรเจริญ

ฝ่ายศิลป์
 (Graphic & Design) ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ

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

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

Website วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล: <http://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/>

ลิขสิทธิ์: ข้อความภายในบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาลทั้งหมด รวมถึงรูปภาพประกอบ ตาราง เป็นลิขสิทธิ์ของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) การนำเนื้อหา ข้อความหรือข้อคิดเห็น รูปภาพ ตาราง ของบทความไปจัดพิมพ์เผยแพร่ในรูปแบบต่าง ๆ เพื่อใช้ประโยชน์ในเชิงพาณิชย์ ต้องได้รับอนุญาตจาก บรรณาธิการวารสารฯ หรือนายกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) อย่างเป็นลายลักษณ์อักษร

สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) อนุญาตให้สามารถนำไฟล์บทความไปใช้ประโยชน์และเผยแพร่ต่อได้ โดยอยู่ภายใต้เงื่อนไข สัญญาอนุญาตครีเอทีฟคอมมอน (Creative Commons License: CC) โดย ต้อง แสดงที่มาจากวารสาร – ไม่ใช่เพื่อการค้า – ห้ามแก้ไขดัดแปลง, Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)

คำแนะนำแก่ผู้ nộpบทความสำหรับส่งตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล เป็นวารสารระบบเปิด (open access) ที่รวบรวมและเผยแพร่ตีพิมพ์บทความที่ได้รับการกลั่นกรองและประเมินจากผู้ทรงคุณวุฒิพิจารณาบทความ (peer review) ที่มีความรู้ ความชำนาญ และมีประสบการณ์ และไม่มีส่วนได้ส่วนเสียกับผู้เขียนบทความ จำนวน 3 ท่าน โดยในกระบวนการประเมินจะปกปิดข้อมูลของผู้เขียนบทความและผู้ทรงคุณวุฒิพิจารณาบทความ (double blinded peer review) ผลการประเมินมี 4 แบบ คือ ตีพิมพ์ได้โดยไม่ต้องแก้ไข (accept submission) ตีพิมพ์ได้แต่ต้องแก้ไขตามคำแนะนำ (revision re-required) ต้องแก้ไขตามคำแนะนำและผ่านการพิจารณาใหม่จากผู้ทรงคุณวุฒิพิจารณาบทความ (resubmit for re-view) และไม่ตีพิมพ์บทความ (decline submission)

หากผลการประเมิน คือ “ตีพิมพ์ได้แต่ต้องแก้ไขตามคำแนะนำ” ผู้แต่งจะต้องแก้ไขบทความให้เสร็จสิ้นภายใน 2 สัปดาห์ และส่งกลับมายังวารสารฯ หลังจากนั้นกองบรรณาธิการจะตรวจสอบบทความฉบับแก้ไข พร้อมทั้งจัดหน้าให้อยู่ในรูปแบบที่พร้อมที่จะเผยแพร่

ขอบเขตสาขาวิชา (Scope)

บทความที่รับตีพิมพ์ ได้แก่ บทความที่เกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงานบริหารทางเภสัชกรรม เภสัชกรรมปฏิบัติ เภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร เภสัชเศรษฐศาสตร์ ระบบการจัดการด้านยา เภสัชสาธารณสุข เภสัชกรรมสมุนไพร พืชวิทยา การคุ้มครองผู้บริโภคด้านยาและสุขภาพ นโยบายด้านยาและสุขภาพ การประยุกต์ใช้ศาสตร์ต่าง ๆ ในการปฏิบัติงานเภสัชกรรม และสาขาที่เกี่ยวข้อง

ประเภทบทความที่รับตีพิมพ์ (Type of Article)

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article) : เป็นบทความผลงานวิจัย หรือ นวัตกรรม ที่ผู้เขียนได้ดำเนินการอย่างมีแบบแผน และได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยแล้ว ความยาวทั้งบทความประมาณ 12 หน้ากระดาษ A4 หรือไม่เกิน 4,000 คำ เนื้อเรื่องเขียนเป็นภาษาไทย หรือ ภาษาอังกฤษ

บทความรายงานผู้ป่วย (Case Report) : เป็นบทความที่เขียนในรูปแบบรายงานผู้ป่วยที่เขียนพบการเกิดปัญหาเกี่ยวกับยา เช่น แพ้ยา (drug allergy) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction) อาการไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาระหว่างยา (adverse drug interaction) เป็นต้น ความยาวทั้งบทความประมาณ 4 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยาและศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

บทความความปลอดภัยทางยา (Medication Safety) : เป็นบทความปริทัศน์ (review article) ร่วมกับรายงานผู้ป่วย (case report) โดยมีการทบทวนความรู้ทางเภสัชวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ยา อาการข้างเคียงของยา และการแก้ไขรวมทั้งป้องกันอาการ/เหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ที่ทำให้เกิดความไม่ปลอดภัย ร่วมกับมีรายงานผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ความไม่ปลอดภัย เพื่อให้ผู้อ่านได้รับความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วย อันจะนำไปสู่ความปลอดภัยทางยา (medication safety) ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยาและศัพท์เทคนิค สามารถใช้ภาษาอังกฤษได้)

บทความพิษวิทยา (Toxicology) : เป็นบทความปริทัศน์ (review article) ร่วมกับรายงานผู้ป่วย (case report) โดยมีการทบทวนความรู้ด้านพิษวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ และอาการพิษของยา สารพิษ พืชพิษ หรือสัตว์พิษ ตลอดจนการแก้ไขเหตุการณ์ที่เกิดความเป็นพิษนั้น ร่วมกับมีรายงานผู้ป่วยที่เกิดอาการพิษ เพื่อให้ผู้อ่านได้รับความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วย ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยา สารพิษ พืชพิษ สัตว์พิษ และศัพท์เทคนิค สามารถใช้ภาษาอังกฤษได้)

บทความข้อมูลยา (Drug Monograph) : เป็นบทความปริทัศน์ (review article) ที่ผู้เขียนเรียบเรียงจากการรวบรวมความรู้ทางวิชาการหรืองานวิจัย ของยาที่จำหน่ายในประเทศไทย แล้วนำมาอธิบาย หรือเปรียบเทียบคุณสมบัติของยา โดยผ่านการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์ ของผู้เขียน ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อโรค ชื่อยา ชื่อรายงานการศึกษาทางคลินิก (clinical trial) และศัพท์เทคนิค สามารถใช้ภาษาอังกฤษได้)

บทความปริทัศน์ (Review Article) เป็นบทความที่ผู้เขียนเรียบเรียงขึ้นใหม่จากการรวบรวมความรู้ทางวิชาการหรืองานวิจัยของตนเองหรือของผู้อื่น แล้วนำมาอธิบาย โดยผ่านการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์ ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยาและศัพท์เทคนิค สามารถใช้ภาษาอังกฤษได้)

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education; CPE) : เป็นบทความปริทัศน์ (review article) พร้อมแบบทดสอบ ที่ผู้เขียนเรียบเรียงจากการรวบรวมความรู้ทางวิชาการหรืองานวิจัย แล้วนำมาอธิบาย โดยผ่านการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์ ของผู้เขียน เพื่อให้เภสัชกรได้ทบทวนความรู้ทางยาและ/หรือได้ความรู้ใหม่ๆ ทางยา และสามารถเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ตามระบบของสภาเภสัชกรรม

ขั้นตอนการส่งบทความ

ก่อนส่งบทความ ขอให้ผู้เขียนอ่านหัวข้อ “เกี่ยวกับวารสาร (about the journal)” แล้วดำเนินการตามขั้นตอนต่อไปนี้

1. พิจารณาและระบุประเภทของบทความที่ต้องการส่ง ทั้งนี้วารสารฯ รับผิดชอบบทความ 7 ประเภท ได้แก่ บทความนิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

บทความรายงานผู้ป่วย (Case Report)

บทความความปลอดภัยทางยา (Medication Safety)

บทความพิษวิทยา (Toxicology)

บทความข้อมูลยา (Drug Monograph)

บทความปริทัศน์ (Review Article)

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education; CPE)

2. จัดเตรียมต้นฉบับบทความตามรูปแบบที่วารสารฯ กำหนด โดยจำนวนเอกสารอ้างอิงไม่ควรเกิน 30 รายการ หากมีรูป ไดอะแกรม หรือ ตาราง ผู้เขียนจะต้องทำขึ้นเองหรือขออนุญาตเจ้าของรูป ไดอะแกรม หรือ ตาราง เหล่านั้น และส่งหลักฐานการอนุญาตพร้อมบทความ

3. ส่งบทความมายังวารสารฯ ทางระบบออนไลน์ ที่เว็บไซต์วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/about/submissions> โดยดำเนินการดังนี้

- ผู้เริ่มใช้งานครั้งแรกต้องลงทะเบียนเข้าเว็บไซต์วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาลก่อนจึงจะส่งบทความได้ ทั้งนี้ ศึกษารายละเอียดได้จาก “คู่มือ-คำแนะนำ” | “Manual and Guideline” อยู่บริเวณด้านขวามือของหน้าเว็บไซต์วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

กระบวนการ submission บนเว็บไซต์มีทั้งหมด 5 ขั้นตอน

- บันทึกชื่อ-นามสกุล หมายเลขโทรศัพท์ และเลขสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล(ประเทศไทย) ของผู้ นิพนธ์หลัก (corresponding author) ลงในช่อง “Comments for the Editor” (ข้อความถึงบรรณาธิการ) ในขั้นตอนที่ 1.(Start)
- ส่งไฟล์ให้ครบถ้วนในขั้นตอนที่ 2. (Upload Submission) ซึ่งมีประเภทไฟล์ (Article Components) ดังนี้

Article Text = ไฟล์บทความต้นฉบับที่เป็นรูปแบบ Microsoft Word และ PDF

Other = ไฟล์สำเนาหนังสือรับรองการได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย (Ethic Committee) ใช้เฉพาะบทความ นิพนธ์ต้นฉบับ (original article)

- ในบางกรณี อาจมีการร้องขอไฟล์ของบทความเอกสารอ้างอิงทุกฉบับ (Full paper หรือ Abstract) หรือ URL ที่ใช้อ้างอิงในบทความ

4. เมื่อบทความได้รับการกลั่นกรองและประเมินจากคณะกรรมการพิจารณาบทความแล้ว หากผลการประเมินคือการรับตีพิมพ์แต่ต้องแก้ไขตามคำแนะนำ ผู้เขียนต้องดำเนินการแก้ไขและส่งกลับมายังบรรณาธิการวารสารฯ ภายในเวลาที่วารสารได้แจ้งไป

การเตรียมต้นฉบับ

1. พิมพ์ด้วย Microsoft Word ใช้ font “TH Sarabun New” ขนาด 16 และพิมพ์เป็นคอลัมน์เดียว (download font “TH Sarabun New” ได้จาก <https://www.f0nt.com/release/th-sarabun-new/>)
2. ต้นฉบับต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือเผยแพร่ที่ไหนมาก่อนและไม่อยู่ระหว่างการพิจารณาของวารสารอื่น จัดพิมพ์ในรูปแบบตามที่กำหนด หากไม่ถูกต้องต้นฉบับจะถูกส่งคืนผู้นิพนธ์หลักเพื่อแก้ไข หลังจากแก้ไขแล้วบทความนั้นจะเข้าสู่กระบวนการทบทวนและประเมินคุณภาพ (peer review) โดยผู้ทรงคุณวุฒิ
3. ชื่อผู้นิพนธ์ ให้ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้นิพนธ์ทุกคนเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author) และเลขสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ของผู้นิพนธ์หลัก
สมัครสมาชิกได้ที่ https://thaihp.org/extend.php?option=seminar_memberform&seminar=126
4. ชื่อเรื่อง ต้องมีชื่อเรื่องภาษาไทยและภาษาอังกฤษ มีความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร และไม่ใส่ชื่อสถานที่ทำการวิจัย เช่น ชื่อโรงพยาบาล/จังหวัด ไว้ในชื่อเรื่อง
5. ทุกประเภทบทความ ต้องมีบทคัดย่อ และ abstract ไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ และ keywords ไม่เกิน 5 คำ
6. ภาษาที่ใช้ในบทความ เป็นได้ทั้งภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ โดย
7. กรณีนิพนธ์ต้นฉบับ ต้องระบุในต้นฉบับด้วยว่าได้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย (Ethic Committee) ให้ดำเนินการวิจัยได้ พร้อมแนบภาพ scan หนังสือรับรองที่ได้รับอนุญาตนั้น
8. บทความทุกประเภทรวมทั้งนิพนธ์ต้นฉบับที่ได้รับทุนสนับสนุน ให้ระบุแหล่งเงินทุนไว้ด้วย และผู้นิพนธ์ต้องเปิดเผยว่ามีผลประโยชน์ทับซ้อนหรือไม่
9. คำย่อและคำศัพท์ทางวิทยาศาสตร์ที่ใช้ในบทความ ให้ใช้คำย่อที่เป็นสากล และต้องใส่คำเต็มไว้ครั้งแรกก่อน ส่วนคำศัพท์ทางวิทยาศาสตร์ให้ใช้ตามที่บัญญัติโดยสำนักงานราชบัณฑิตยสภา ชื่อวิทยาศาสตร์ของเชื้อจุลินทรีย์และพืช ให้ใช้ตัวเอน
10. รูปภาพ ตาราง ไดอะแกรม ให้เขียนขึ้นเอง หากไม่ได้เขียนขึ้นเอง ให้อ้างอิงแหล่งที่มาและทำหนังสือขออนุญาตเจ้าของรูปภาพ ตาราง ไดอะแกรมนั้น และแนบสำเนาหนังสืออนุญาตนั้นมาพร้อมบทความ (scan ได้)
11. เอกสารอ้างอิงไม่ควรเกิน 30 รายการ เขียนตามแบบ Vancouver Style โดยในเนื้อเรื่องให้อ้างอิงด้วยตัวเลขอารบิกที่เป็นตัวยกขึ้น (superscript) เรียงเป็นลำดับเลขที่จากหน้าเรื่องไปจนจบบทความ กรณีอ้างอิงเอกสารหลายรายการในเนื้อหาเดียวกันและรายการอ้างอิงต่อเนื่องกันให้ใช้ hyphen (-) ระหว่างตัวเลข เช่น 1-3 แต่หากรายการอ้างอิงไม่ต่อเนื่องให้ใช้ comma (,) ระหว่างตัวเลข เช่น 1-3,5

รูปแบบของบทความ

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

เป็นบทความผลงานวิจัย หรือ นวัตกรรม ที่ดำเนินการอย่างมีแบบแผน และได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัย แล้ว ความยาวทั้งบทความประมาณ 12 หน้ากระดาษ A4 หรือไม่เกิน 4,000 คำ

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **ชื่อผู้พิมพ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้พิมพ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (corresponding author) เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ ในบทคัดย่อแสดงหัวข้อย่อ ได้แก่
 - ความเป็นมา (Background)
 - วัตถุประสงค์ (Objectives)
 - วิธีวิจัย (Method)
 - ผลการวิจัย (Results)
 - สรุปผล (Conclusion)
- **เนื้อเรื่อง:** เขียนเป็นภาษาไทย หรือ ภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยหัวข้อย่อ ได้แก่
 - บทนำ (Introduction)
 - วัตถุประสงค์ (Objectives)
 - วัสดุและวิธีการศึกษา/วิจัย (Materials and Methods) พร้อมทั้งระบุว่าได้ผ่านการพิจารณาจาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย (Ethic Committee) ในคนหรือสัตว์ทดลองแล้ว ระบุเลขที่ใบอนุญาต และแนบสำเนาหนังสือที่ได้รับอนุญาตนั้นมาพร้อมกับต้นฉบับ (scan ได้)
 - ผลการศึกษา/วิจัย (Results)
 - วิจารณ์ผล/อภิปรายผล (Discussion)
 - สรุปผลการวิจัย (Conclusion)
 - ข้อเสนอแนะ (ถ้ามี) (Suggestion)
- **กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement):** เขียนเป็นภาษาไทย หรือ ภาษาอังกฤษ หากได้รับทุนสนับสนุน ให้เปิดเผยชื่อทุน พร้อมทั้งเปิดเผยว่าผู้พิมพ์มีผลประโยชน์ทับซ้อนหรือไม่
- **เอกสารอ้างอิง (References):** เขียนตามแบบ Vancouver โดยในเนื้อเรื่องให้อ้างอิงด้วยตัวเลขอารบิกที่เป็นตัวยกขึ้น (superscript) เรียงเป็นลำดับเลขที่จากบทนำเรื่อยไปจนจบบทความ

บทความรายงานผู้ป่วย (Case Report)

เป็นบทความที่เขียนในรูปแบบรายงานผู้ป่วยที่เภสัชกรพบการเกิดปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา เช่น แพ้ยา (drug allergy) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction) อาการไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาระหว่างยา (adverse drug interaction) เป็นต้น ความยาวทั้งบทความประมาณ 4 หน้ากระดาษ A4

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ

- **ชื่อผู้พิมพ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้พิมพ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (corresponding author) เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **วัตถุประสงค์:** แสดงวัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ เขียนเป็นภาษาไทย
- **บทนำ:** ความยาวไม่เกิน 1 หน้ากระดาษ A4 แสดงเนื้อหาอย่างย่อของยา ประกอบด้วย เกสัชวิทยาของยา กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ยา และอาการข้างเคียง เขียนเป็นภาษาไทย
- **เนื้อเรื่อง:** เขียนเป็นภาษาไทย แสดงข้อมูลที่เบ็นสาเหตุนำผู้ป่วยมาโรงพยาบาล ประกอบด้วย
 - ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย และประวัติการใช้ยา
 - อาการสำคัญ
 - ผลการตรวจร่างกาย
 - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
 - ยาที่ได้รับก่อนเข้าโรงพยาบาล
 - การรักษาที่ได้รับในโรงพยาบาล
- **อภิปราย:** เขียนเป็นภาษาไทย แสดงการวิเคราะห์ปัญหาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยและนำผู้ป่วยมาโรงพยาบาล สาเหตุหรือกลไกการเกิดปัญหานั้น การคัดเลือกการรักษา และสรุปผลที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์ โดยผู้เขียน พร้อมเหตุผลประกอบ
- **บทสรุป:** เขียนเป็นภาษาไทย โดยเขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- **เอกสารอ้างอิง:** เขียนตามแบบ Vancouver โดยในเนื้อเรื่องให้อ้างอิงด้วยตัวเลขอารบิกที่เป็นตัวยกขึ้น (superscript) เรียงเป็นลำดับเลขที่จากบทนำเรื่อยไปจนจบบทความ

บทความความปลอดภัยทางยา (Medication Safety)

เป็นบทความปริทัศน์ (review article) ร่วมกับรายงานผู้ป่วย (case report) เกี่ยวกับเหตุการณ์ความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยา โดยมีการทบทวนความรู้ทางเภสัชวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ยา อาการข้างเคียง และการแก้ไข/ป้องกันเหตุการณ์ที่เกิดความไม่ปลอดภัย โดยมีรายงานผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ความไม่ปลอดภัยนั้น เพื่อให้ความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วย อันจะนำไปสู่ความปลอดภัยทางยา (medication safety) ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยาและศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **ชื่อผู้พิมพ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้พิมพ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (corresponding author) เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **วัตถุประสงค์:** แสดงวัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ เขียนเป็นภาษาไทย
- **บทนำ:** เขียนเป็นภาษาไทย ความยาวไม่เกิน 3 หน้ากระดาษ A4 แสดงเนื้อหาอย่างย่อของยา ประกอบด้วย เกสัชวิทยาของยา กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ยา และอาการข้างเคียง

- **เนื้อเรื่อง:** เขียนเป็นภาษาไทย ประกอบด้วย
 - ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย และประวัติการใช้ยา
 - อาการ/เหตุการณ์ที่แสดงถึงความปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยานั้น
 - ผลการตรวจร่างกาย
 - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
 - ยาที่ได้รับก่อนเข้าโรงพยาบาล
 - การรักษา/การจัดการแก้ไข ที่ได้รับในโรงพยาบาล
- **อภิปราย:** เขียนเป็นภาษาไทย แสดงการวิเคราะห์เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย สาเหตุหรือกลไกการเกิดเหตุการณ์นั้น การคัดเลือกการรักษา/การจัดการแก้ไข และสรุปผลที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน พร้อมเหตุผลประกอบ
- **บทสรุป:** เขียนเป็นภาษาไทย โดยเขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- **เอกสารอ้างอิง:** เขียนตามแบบ Vancouver โดยในเนื้อเรื่องให้อ้างอิงด้วยตัวเลขอารบิกที่เป็นตัวยกขึ้น (superscript) เรียงเป็นลำดับเลขที่จากบนลงล่างไปจนจบบทความ

บทความพิษวิทยา (Toxicology)

เป็นบทความปริทัศน์ (review article) ร่วมกับรายงานผู้ป่วย (case report) โดยมีการทบทวนความรู้ด้านพิษวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ และอาการพิษ ของยา สารพิษ พืชพิษ หรือสัตว์พิษ ตลอดจนการแก้ไขเหตุการณ์ที่เกิดความเป็นพิษนั้น ร่วมกับมีรายงานผู้ป่วยที่เกิดอาการพิษนั้นและการแก้ไข เพื่อให้ความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยา สารพิษ พืชพิษ สัตว์พิษ และศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **ชื่อผู้พิมพ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้พิมพ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (corresponding author) เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **วัตถุประสงค์:** แสดงวัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ เขียนเป็นภาษาไทย
- **บทนำ:** เขียนเป็นภาษาไทย ความยาวไม่เกิน 3 หน้ากระดาษ A4 แสดงเนื้อหาอย่างย่อทางพิษวิทยาของ ยา สารพิษ สัตว์พิษ หรือพืชพิษ อาการพิษ และกลไกการเกิดพิษ
- **เนื้อเรื่อง:** เขียนเป็นภาษาไทย ประกอบด้วย
 - ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย และประวัติการได้รับยา สารพิษ พืชพิษ หรือสัตว์พิษ
 - อาการที่แสดงถึงความเป็นพิษ
 - ผลการตรวจร่างกาย
 - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
 - การรักษา และการแก้พิษ/การจัดการแก้ไข ที่ได้รับในโรงพยาบาล
- **อภิปราย:** เขียนเป็นภาษาไทย แสดงการวิเคราะห์เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยนั้น การคัดเลือกการรักษา และ

การแก้พิษ/การจัดการแก้ไข และสรุปผลที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน พร้อมเหตุผลประกอบ

- **บทสรุป:** เขียนเป็นภาษาไทย โดยเขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- **เอกสารอ้างอิง:** เขียนตามแบบ Vancouver โดยในเนื้อเรื่องให้อ้างอิงด้วยตัวเลขอารบิกที่เป็นตัวยกขึ้น (superscript) เรียงเป็นลำดับเลขที่จากบนหน้าเรื่อยไปจนจบบทความ

บทความข้อมูลยา (Drug Monograph)

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

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **ชื่อผู้พิมพ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้พิมพ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (corresponding author) เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **วัตถุประสงค์:** แสดงวัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ เขียนเป็นภาษาไทย
- **บทนำ:** เขียนเป็นภาษาไทยความยาวไม่เกิน 3 หน้ากระดาษ A4 แสดงข้อมูลอย่างย่อเกี่ยวกับโรคที่มีการรักษาด้วยยาที่ต้องการเขียน สาเหตุของโรค อาการของโรค การรักษา กลุ่มยาที่ใช้ ข้อจำกัดของยาที่มีอยู่ แนวคิดในการพัฒนายาที่ต้องการเขียน
- **เนื้อเรื่อง:** เขียนเป็นภาษาไทย ความยาว 3-5 หน้ากระดาษ A4 แสดงข้อมูลยาในเชิงเปรียบเทียบกับยาที่มีอยู่เดิม (อาจเป็นยาอื่น ๆ ในกลุ่มเดียวกัน/ต่างกลุ่ม) ประกอบด้วย
 - ข้อมูลทั่วไป (ชื่อสามัญ ชื่อทางเคมี สูตรโมเลกุล รูปแบบยา)
 - เภสัชพลศาสตร์ (กลไกการออกฤทธิ์ และ ผลต่อระบบของร่างกาย)
 - เภสัชจลนศาสตร์ (การดูดซึมยา การกระจายยา การเปลี่ยนแปลงสภาพยา การกำจัดยา)
 - ปฏิกริยาระหว่างยา
 - การศึกษาทางคลินิก
 - ข้อบ่งใช้
 - คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา
 - ขนาดยาและวิธีการให้ยา (ขนาดยาในเด็ก ผู้ใหญ่ ผู้ที่มีภาวะตับ/ไตบกพร่อง)
 - อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ
 - ข้อห้ามใช้ (ข้อห้ามใช้ในเด็ก สตรีตั้งครรภ์และมารดาที่ให้นมบุตร)
 - อื่นๆ เช่น การเก็บรักษายา การละลายยา ความคงตัวหลังการเปิดใช้หรือหลังการละลายยา
- **อภิปราย:** เขียนเป็นภาษาไทย แสดงการวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างยา และสรุปผลพร้อมเหตุผลประกอบที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน

- **บทสรุป:** เขียนเป็นภาษาไทย โดยเขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- **เอกสารอ้างอิง:** เขียนตามแบบ Vancouver โดยในเนื้อเรื่องให้อ้างอิงด้วยตัวเลขอารบิกที่เป็นตัวยกขึ้น (superscript) เรียงเป็นลำดับเลขที่จากบทนำเรื่อยไปจนจบบทความ

บทความปริทัศน์ (Review Article)

เป็นบทความที่เรียบเรียงขึ้นใหม่จากการรวบรวมความรู้ทางวิชาการหรืองานวิจัยของตนเองหรือของผู้อื่น แล้วนำมาอธิบาย โดยผ่านการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์ ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **ชื่อผู้พิมพ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้พิมพ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (corresponding author) เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **วัตถุประสงค์:** แสดงวัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ เขียนเป็นภาษาไทย
- **เนื้อเรื่อง:** : เขียนเป็นภาษาไทย ประกอบด้วย บทนำ เนื้อหา อภิปรายและข้อเสนอแนะที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน
- **บทสรุป:** เขียนเป็นภาษาไทย โดยเขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- **เอกสารอ้างอิง:** เขียนตามแบบ Vancouver โดยในเนื้อเรื่องให้อ้างอิงด้วยตัวเลขอารบิกที่เป็นตัวยกขึ้น (superscript) เรียงเป็นลำดับเลขที่จากบทนำเรื่อยไปจนจบบทความ

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education; CPE)

เป็นบทความที่ให้ความรู้เรื่องยาแก่เภสัชกร เพื่อให้เภสัชกรได้ทบทวนความรู้และ/หรือได้ความรู้ใหม่

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **ชื่อผู้พิมพ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้พิมพ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (corresponding author) เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ เขียนเป็นภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ
- **วัตถุประสงค์:** แสดงวัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ เขียนเป็นภาษาไทย
- **เนื้อเรื่อง:** เขียนเป็นภาษาไทย ประกอบด้วย
 - o บทนำ
 - o เนื้อหา
 - o บทสรุป
- **เอกสารอ้างอิง:** เขียนตามแบบ Vancouver โดยในเนื้อเรื่องให้อ้างอิงด้วยตัวเลขอารบิกที่เป็นตัวยกขึ้น (superscript) เรียงเป็นลำดับเลขที่จากบทนำเรื่อยไปจนจบบทความ

- **แบบทดสอบ:** เขียนเป็นภาษาไทย เป็นแบบทดสอบแบบ 4 ตัวเลือก จำนวน 15 ข้อ ให้ผู้อ่านทำเพื่อเก็บคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

แนวทางการเขียนเอกสารอ้างอิง

การเขียนเอกสารอ้างอิงระบบ Vancouver Style มีหลักเกณฑ์ ดังนี้

1. การอ้างอิงบทความจากวารสาร

รูปแบบพื้นฐาน: (^ หมายถึงเคาะเว้นระยะ 1 ครั้ง)

ชื่อผู้แต่ง.^ชื่อบทความ.^ชื่อวารสาร.^ปีพิมพ์;ปีที่(Volume)(เล่มที่(IssueNumber))ของวารสาร:หน้าแรก-หน้าสุดท้าย.

ตัวอย่าง เช่น

1. Durongpisitkul K, Pornrattanarungsri S, Panjasamanvong P, Chungsomprasong P. Efficacy and safety of high dose generic sildenafil in Thai patients with pulmonary arterial hypertension. J Med Assoc Thai. 2011;94(4):421-6.
2. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Goulet O, Iacobelli S, et al.; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. Clin Nutr. 2018;37(6 Pt B):2344-53.
3. ปารยะ อาศนะเสน, ฉวีวรรณ บุณนาค. โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้. วารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก. 2552;7(1):71-83.
4. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. Int J Mol Sci. 2017;18(2):441.
5. วัชรีย์ สายสงเคราะห์, วิมล เพชรกาญจนางค์, ชลลดา มีทรัพย์, ศุภลักษณ์ ยะแสง, วันวิสา โกลาหล, ภาณุ วัฒนผุดผ่อง, และคณะ. การพัฒนาวิธีและประเมินชุดทดสอบโรคติดต่อจากสัตว์สู่คน. วารสารวิชาการสาธารณสุข. 2560;26(3):621-32.

คำอธิบายข้อมูลในรูปแบบพื้นฐาน

ก. ชื่อผู้แต่ง อาจหมายถึง ผู้เขียน ผู้แปล ผู้รวบรวม บรรณาธิการ หรือหน่วยงาน

- ผู้แต่งที่เป็นชาวต่างประเทศ ให้เขียนชื่อสกุลขึ้นก่อน ตามด้วยอักษรย่อของชื่อต้นและชื่อกลาง(ถ้ามี) โดยไม่ต้องมีเครื่องหมายใด ๆ คั่น
- ชื่อผู้แต่งเป็นคนไทย ให้เขียนแบบภาษาไทย โดยการเขียนชื่อและนามสกุลเป็นคำเต็ม แต่ถ้าเป็นบทความภาษาอังกฤษ ก็ใช้แบบเดียวกับเอกสารที่ผู้แต่งเป็นชาวต่างประเทศ
- ถ้าผู้แต่งมีหลายคนแต่ไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อทุกคน โดยใช้เครื่องหมายจุลภาค (comma “,”) คั่นระหว่างแต่ละคน และเคาะเว้นระยะ 1 ครั้ง และหลังชื่อสุดท้ายใช้เครื่องหมายมหัพภาค (full stop “.”) กรณีผู้แต่งเกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อผู้แต่ง 6 คนแรกคั่นด้วยเครื่องหมายจุลภาค (comma “,”) และตามด้วย et al. และภาษาไทยใช้คำว่า “และคณะ”
- ผู้เขียนที่เป็นนิติบุคคล ได้แก่ หน่วยงาน องค์กร บริษัท สถาบัน มหาวิทยาลัย เป็นต้น ให้ใส่ชื่อหน่วยงานใหญ่ ตามด้วยหน่วยงานรอง ตามลำดับ ระหว่างชื่อหน่วยงานตามด้วยเครื่องหมายมหัพภาค (full stop “.”) และเคาะเว้นระยะ 1 ครั้ง

ข. ชื่อบทความ

- บทความเป็นภาษาอังกฤษ ชื่อบทความใช้อักษรตัวใหญ่เฉพาะตัวแรก นอกจากนั้นใช้อักษรตัวเล็กทั้งหมด ยกเว้นคำเฉพาะ เช่น ชื่อคน ชื่อหน่วยงาน หรือชื่อสถานที่ เมื่อจบชื่อบทความให้ใช้เครื่องหมายมหัพภาค (full stop “.”)

- บทความภาษาไทย ให้เขียนแบบคำไทย

ค. ชื่อวารสาร

- ใช้ชื่อย่อตามมาตรฐานสากลที่กำหนดไว้ใน Index Medicus โดยตรวจสอบได้จาก Journals in NCBI Databases จัดทำโดย National Library of Medicine (NLM) ซึ่งคำย่อเหล่านี้ได้ยึดตามกฎการเขียนคำย่อของ American National Standard for Information Sciences - Abbreviation of Titles of Publications.
- สำหรับวารสารภาษาไทยยังไม่มีชื่อย่ออย่างเป็นทางการ ให้ใช้ชื่อเต็มปรากฏที่หน้าปก เช่น วารสารวิชาการสาธารณสุข พุทธชินราชเวชสาร จดหมายเหตุทางการแพทย์ จุฬาลงกรณ์เวชสาร เชียงใหม่เวชสาร ฯลฯ

ง. ปี (year) เดือน (month) ปีที่ (Volume) และฉบับที่ (Number/Issue)

- ใช้ปี พ.ศ. สำหรับวารสารภาษาไทย หรือ ค.ศ. สำหรับวารสารภาษาอังกฤษ การลงรายการแบบ Vancouver ให้ใส่เฉพาะ ปี (year) และปีที่ (volume) ฉบับที่ (number/issue) เท่านั้น ไม่ต้องใส่เดือน วันที่พิมพ์ ตัวอย่าง เช่น 2021;32(2):10-23 [อธิบาย 2021 => year, 32 => volume, 2 => number/issue, 10-23 => pages]

จ. เลขหน้า (Page)

- ใส่เลขหน้าแรก-หน้าสุดท้าย โดยใช้ตัวเลขเต็มสำหรับหน้าแรก และตัดตัวเลขซ้ำออกสำหรับเลขหน้าสุดท้าย เช่น
หน้า 10-18 ใช้ 10-8
หน้า 198-201 ใช้ 198-201
หน้า S104-S111 ใช้ S104-11
หน้า 104S-111S ใช้ 104S-11S

2. การอ้างอิงเอกสารที่เป็นหนังสือหรือตำรา แบ่งเป็น 2 ลักษณะ

2.1 การอ้างอิงหนังสือทั้งเล่ม

รูปแบบพื้นฐาน: (^ หมายถึงเคาะเว้นระยะ 1 ครั้ง)

ชื่อผู้แต่ง.^ชื่อหนังสือ.^ครั้งที่พิมพ์ (edition).^เมืองที่พิมพ์:^สำนักพิมพ์.^ปีที่พิมพ์.

ตัวอย่าง เช่น

1. The United States Pharmacopeial Convention Inc. The United States Pharmacopeia and the National Formulary (USP 41-NF 36). Maryland: The United States Pharmacopeial Convention; 2017.
2. สมาคมการศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท. 1st edition. กรุงเทพฯ: ปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์; 2551.
3. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข. เหตุพิษที่พบบ่อยในประเทศไทย. นนทบุรี: สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; มิถุนายน 2560
4. กรมอนามัย. รายงานประจำปี กรมอนามัย 2562. นนทบุรี: กลุ่มประเมินผลและนิเทศติดตาม กองแผนงาน กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข; ธันวาคม 2562.

คำอธิบายข้อมูลในรูปแบบพื้นฐาน

- ก. ชื่อผู้แต่ง อาจจะเป็นบุคคล หน่วยงาน บรรณาธิการ (editor) หรือคณะบรรณาธิการ (editors) ให้ใช้ข้อกำหนดเดียวกันกับชื่อผู้แต่งในการอ้างอิงบทความจากวารสาร
- ข. ชื่อหนังสือ ให้ใช้ตัวอักษรตัวใหญ่เฉพาะอักษรตัวแรกของชื่อหนังสือและชื่อเฉพาะ นอกนั้นใช้ตัวเล็กทั้งหมด แล้วตามด้วยเครื่องหมายมหัพภาค (full stop “.”)
- ค. ครั้งที่พิมพ์ (Edition) ถ้าเป็นการพิมพ์ครั้งที่ 1 ไม่ต้องใส่ส่วนนี้ ปิดท้ายด้วยเครื่องหมายมหัพภาค (full stop “.”)

เช่น 2nd ed.

- ง. **เมืองที่พิมพ์หรือสถานที่พิมพ์ (Place of publication)** ให้ใส่ชื่อเมืองที่สำนักพิมพ์ตั้งอยู่ ถ้ามีหลายเมืองให้ใช้เมืองแรก ถ้าเมืองไม่เป็นที่รู้จักให้ใส่ชื่อย่อของรัฐหรือประเทศ ถ้าหากไม่ปรากฏเมืองที่พิมพ์ให้ใช้คำว่า n.p. ซึ่งย่อมาจาก no place of publication และภาษาไทยใช้ คำว่า ม.ป.ท. ย่อมาจากคำว่า ไม่ปรากฏสถานที่พิมพ์ แล้วตามด้วยเครื่องหมายทวิภาค (colon “:”)
- จ. **สำนักพิมพ์** ให้ใส่เฉพาะชื่อสำนักพิมพ์ตามที่ปรากฏในหนังสือ โดยไม่ต้องระบุสถานะว่าเป็น ห้างหุ้นส่วนจำกัด บริษัท.....จำกัด Publisher, Co., Inc., Limited ยกเว้น โรงพิมพ์ของหน่วยงาน ส่วนราชการ ให้ใส่คำว่า โรงพิมพ์หรือสำนักพิมพ์ด้วย เช่น โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แต่หากหนังสือเล่มนั้นเป็นสิ่งพิมพ์รัฐบาล ให้ลงชื่อหน่วยราชการที่รับผิดชอบการจัดทำหนังสือนั้นเป็นผู้พิมพ์แทนชื่อสำนักพิมพ์/โรงพิมพ์ โดยใส่ชื่อหน่วยงานรองและตามด้วยชื่อหน่วยงานใหญ่ตามลำดับ ระหว่างชื่อหน่วยงานเคาะเว้นระยะ 1 ครั้ง แล้วตามด้วยเครื่องหมายอัฒภาค (semi-colon “;”)
- ฉ. **ปีพิมพ์ (Year)** ให้ใส่เฉพาะตัวเลข ปี พ.ศ. ถ้าเป็นหนังสือภาษาไทย หรือ ค.ศ. ถ้าเป็นหนังสือภาษาต่างประเทศ แล้วจบด้วยเครื่องหมายมหัพภาค (full stop “.”)

2.2 การอ้างอิงบทหนึ่งของหนังสือที่มีผู้เขียนเฉพาะบท และมีบรรณาธิการของหนังสือ (Chapter in a book)

รูปแบบพื้นฐาน: (^ หมายถึงเคาะเว้นระยะ 1 ครั้ง)

ชื่อผู้เขียน.^ชื่อบท.^ใน/In.^ชื่อบรรณาธิการ.^บรรณาธิการ/editor(s).^ชื่อหนังสือ.^ครั้งที่พิมพ์.^เมืองที่พิมพ์.^สำนักพิมพ์.^ปีพิมพ์.^หน้า/p.^หน้าแรก-หน้าสุดท้าย.

ตัวอย่าง เช่น

1. วินัย วานานุกูล. Toluene และ Xylene. ใน: ธีระศิษฐ์ เฉินบำรุง, อมรรัตน์ สุขปั้น, บรรณาธิการ. การรักษาภาวะพิษสารเคมี 1. กรุงเทพมหานคร: วิ พลัสกรุ๊ป (ไทยแลนด์); 2559. หน้า 116-21.
2. Wiener SW, Goldfarb DS. Toxic alcohols. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, Flomenbaum N, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 2304-22.
3. Wong J. Naloxone and nalmefene. In: Olson KR, editor. Poisoning & drug overdose. 6th ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2012. p. 514-7.

3. เอกสารอ้างอิงที่เป็นหนังสือประกอบการประชุม/รายงานการประชุม (Conference proceeding)

รูปแบบพื้นฐาน: (^ หมายถึงเคาะเว้นระยะ 1 ครั้ง)

ชื่อบรรณาธิการ.^บรรณาธิการ.^ชื่อเรื่อง.^ชื่อการประชุม.^ปีเดือนวันปีที่ประชุม.^สถานที่จัดประชุม.^เมืองที่พิมพ์.^สำนักพิมพ์.^ปีพิมพ์.

ตัวอย่าง เช่น

1. Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

4. การอ้างอิงบทความที่นำเสนอในการประชุม หรือ สรุปผลการประชุม (Conference paper)

รูปแบบพื้นฐาน: (^ หมายถึงเคาะเว้นระยะ 1 ครั้ง)

ชื่อผู้เขียน.^ชื่อเรื่อง.^ใน/In.^ชื่อบรรณาธิการ,^บรรณาธิการ/editor.^ชื่อการประชุม.^ปีเดือนวันที่ประชุม;
^สถานที่จัดประชุม.^เมืองที่พิมพ์.^ปีที่พิมพ์.^หน้า/p.^หน้าแรก-หน้าสุดท้าย.

ตัวอย่าง เช่น

1. Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

5. เอกสารอ้างอิงที่เป็นวิทยานิพนธ์

รูปแบบพื้นฐาน: (^ หมายถึงเคาะเว้นระยะ 1 ครั้ง)

ชื่อผู้นิพนธ์.^ชื่อเรื่อง.^[ประเภท/ระดับปริญญา].^เมืองที่พิมพ์:^มหาวิทยาลัย.^ปีที่ได้รับปริญญา.

ตัวอย่าง เช่น

1. ณัฐพันธ์ รัตนจารัสกุล. ผลของการปรับยาขับปัสสาวะฟูโรซีไมด์โดยผู้ป่วยเองเปรียบเทียบกับ การให้แพทย์ปรับยาขับปัสสาวะฟูโรซีไมด์ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายน้อยกว่าปกติ [วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2556.
2. Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis, MO: Washington University; 1995.

6. เอกสารที่เป็นกฎหมาย

รูปแบบพื้นฐาน:

- กรณีเป็นพระราชบัญญัติ

ชื่อของพระราชบัญญัติ.^รายละเอียดของแหล่งเผยแพร่ในราชกิจจานุเบกษา

- กรณีที่เป็นกฎกระทรวง

กระทรวงที่ออกกฎนั้นและระบุชื่อของกฎหมายที่ออก.^รายละเอียดของแหล่งเผยแพร่ในราชกิจจานุเบกษา

ตัวอย่าง เช่น

1. พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) พ.ศ. 2562 [สืบค้นเมื่อ 2 กรกฎาคม 2562]. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 136 ตอนที่ 19 ก (ลงวันที่ 17 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2562). สืบค้นจาก: http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2562/A/019/T_0001.PDF
2. กระทรวงศึกษาธิการ. กฎกระทรวงกำหนดประเภทของสถานศึกษาและการดำเนินการของสถานศึกษาในการป้องกันและแก้ไขปัญหาการตั้งครรภ์ในวัยรุ่น พ.ศ. 2561. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 135 ตอนที่ 81ก (ลงวันที่ 12 ตุลาคม 2561).

7. สิทธิบัตร (Patent)

ให้เขียนรูปแบบตามตัวอย่าง

1. Pagedas AC, inventor; Ancel Surgical R&D Inc., assignee. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. 2002 Aug 1.

8. บทความในหนังสือพิมพ์

รูปแบบพื้นฐาน: (^ หมายถึงเคาะเว้นระยะ 1 ครั้ง)

ชื่อผู้เขียน.^ชื่อเรื่อง.^ชื่อหนังสือพิมพ์.^ปี^เดือน^วันที่.^เลขหน้า^(เลขคอลัมน์).

ตัวอย่าง เช่น

1. Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution; study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post. 1996 Jun 21; Sect. A: 3 (col. 5).
2. ซี 12. ตุลาการศาล ปค, เข้ารอบ. ไทยรัฐ. 2543 พ.ย. 20; ข่าวการศึกษา ศาสนา สาธารณสุข: 12 (คอลัมน์ 1).

9. การอ้างอิงเอกสารที่ยังไม่ได้ตีพิมพ์หรือกำลังรอตีพิมพ์

รูปแบบพื้นฐาน: ใช้รูปแบบการอ้างอิงตามประเภทของเอกสารดังกล่าวข้างต้น (เช่น บทความในวารสารหรือหนังสือ) และระบุว่า “In press” หรือ “รอตีพิมพ์” เช่น

1. Leshner AL. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Eng J Med. In press 1996.

อาจใช้คำว่า “forthcoming” ถ้าไม่แน่ว่าเอกสารนั้น ๆ จะได้รับการตีพิมพ์หรือไม่

10. การอ้างอิงเอกสารอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Material)

- การเขียนรายการอ้างอิงเอกสารอิเล็กทรอนิกส์ จากเว็บไซต์บางครั้งจะมีปัญหาเรื่องความไม่ถาวรของ URL หรือการเปลี่ยนแปลงเนื้อหาบางส่วน ทำให้การเชื่อมโยงไปสู่เอกสารเพื่อตรวจสอบหรือค้นคว้าเพิ่มเติมในภายหลังทำได้ยากหรือทำไม่ได้เลย ดังนั้นเพื่อแก้ปัญหาดังกล่าว ในการลงรายการอ้างอิงเอกสารจากเว็บไซต์ จึงต้องลงวันที่เข้าใช้ (cited) เว็บไซต์นั้น ๆ และให้พิมพ์หรือทำสำเนาเอกสารเก็บไว้ทุกครั้ง
- การอ้างอิงเอกสารอิเล็กทรอนิกส์ ให้ใช้รูปแบบตามประเภทของเอกสารดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น แต่เพิ่มข้อมูลบอกประเภทของวัสดุหรือเอกสารที่น่าอ้างอิง วันที่สืบค้นข้อมูล และแหล่งที่มาของข้อมูล ดังนี้

10.1 วารสารอิเล็กทรอนิกส์

รูปแบบพื้นฐาน: (^ หมายถึงเคาะเว้นระยะ 1 ครั้ง)

ชื่อผู้แต่ง.^ชื่อบทความ.^ชื่อวารสาร^ประเภทของสื่อ.^ปีพิมพ์^[สืบค้นเมื่อ/cited ปี เดือน วันที่];^ปีที่(vol-ume):หน้า.^สืบค้นจาก/Available from:^http://

ตัวอย่าง เช่น

1. Annas GJ. Resurrection of a stem-cell funding barrier-Dickey-Wicker in court. N Engl J Med [Internet]. 2010 [cited 2011 Jun 15];363:1687-9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1010466>
2. งาม รังสินธุ์, ปิยทัศน์ ทศนาวิวัฒน์. การประเมินผลการดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และความดันโลหิตสูงของโรงพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุขและโรงพยาบาลในสังกัดกรุงเทพมหานคร ประจำปี 2555 [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 20 ก.ย. 2559]. สืบค้นจาก: <http://www.tima.or.th/index.php/component/attachments/downloads/24>

- บทความที่มีหมายเลขเอกสารอิเล็กทรอนิกส์

เป็นบทความที่สืบค้นได้จากฐานข้อมูล PubMed จะมีเลข PMID (PubMed Identifier) ตัวอย่าง เช่น

1. Williams JS, Brown SM, Conlin PR. Videos in clinical medicine. Blood-pressure measurement. N Engl J Med. 2009 Jan 29;360(5):e6. PMID: 19179309.

- บทความที่มีหมายเลข Digital Object Identifier (DOI)

เป็นหมายเลขมาตรฐานประจำเอกสารที่เผยแพร่บนบนอินเทอร์เน็ต ช่วยให้สืบค้นสารสนเทศอิเล็กทรอนิกส์ได้อย่างถาวร และช่วยแก้ปัญหาการเปลี่ยนแปลงแหล่งที่อยู่หรือเว็บไซต์ของสารสนเทศนั้นถูกยกเลิก ตัวอย่าง เช่น

1. Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ 2009;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752.

10.2 หนังสือหรือบทความอิเล็กทรอนิกส์

รูปแบบพื้นฐาน: (^ หมายถึงเคาะเว้นระยะ 1 ครั้ง)

ชื่อผู้แต่ง.^ชื่อเรื่อง^[ประเภทของสื่อ].^เมืองที่พิมพ์:^สำนักพิมพ์:^วันที่พิมพ์^[สืบค้นเมื่อ/cited ปี เดือน วันที่].^จำนวนหน้า.^สืบค้นจาก/Available from:^http://

ตัวอย่าง เช่น

1. Matteucci MJ. Chapter 89. Isopropyl Alcohol. In: Olson KR, eds. Poisoning & drug overdose, [Internet]. [cited 2021 March 9]. 6e. McGraw-Hill; Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391§ionid=42069903>
3. IBM Micromedex® POISINDEX®: (Ethanol). In: IBM Micromedex® POISINDEX® [electronic version]. IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited: 2020 April 30]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/>

10.3 เอกสารจากอินเทอร์เน็ต

เป็นรูปแบบที่สามารถประยุกต์ใช้ได้ตามข้อมูลที่จะนำมาอ้างอิง นิยมใช้กันมากในการอ้างอิงข้อมูลต่าง ๆ ที่สืบค้นได้จากอินเทอร์เน็ต

รูปแบบพื้นฐาน: (^ หมายถึงเคาะเว้นระยะ 1 ครั้ง)

ชื่อผู้เขียนผู้จัดทำหรือชื่อหน่วยงาน.^ชื่อเรื่อง^[อินเทอร์เน็ต/Internet].^เมือง:^ชื่อหน่วยงาน:^ปีที่เผยแพร่^[สืบค้นเมื่อ/cited ปี เดือน วันที่].^สืบค้นจาก/Available from:^http://

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for Revatio. International non-proprietary name: sildenafil. Procedure No. EMEA/H/C/000638/II/0028 [Internet]. London: EMA; updated 2011; [cited 2018 Dec 1]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000638/WC500107804.pdf
2. Assessment Report for RoActemra [Internet]. 1st ed. London: European Medicines Agency; 2009 [cited 2020 May 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/roactemra-epar-public-assessment-report_en.pdf
3. Clinical key. Drug monograph ethanol [Internet]. [cited 2021 March 9]. Available from: <https://www.clinicalkey.com#!/content/drugmonograph/6-s2.0-233>
4. Soghoian S, Diaz-Alcala JE. Disulfiram toxicity clinical presentation [Internet]. New York: Medscape; 2019 Nov 1 [cited 2020 April 30]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/814525-clinical>

5. IBM Corporation. DRUGDEX [database on the Internet]. Greenwood Village, Colorado: IBM Corporation; 2017 [cited 2020 Dec 5]. Available from: www.micromedexsolutions.com (Subscription required to view)
6. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ตรวจสอบการอนุญาตข้อมูลผลิตภัณฑ์ [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2562 [สืบค้นเมื่อ 4 เมษายน 2564]. สืบค้นจาก: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1012620004511C
7. พิมลรัตน์ ไทยธรรมยานนท์. การดูแลทารกแรกเกิดก่อนกำหนดและทารกน้ำหนักตัวน้อย [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 5 พฤษภาคม 2563]. สืบค้นจาก: <http://www.thaipediatrics.org/pages/Doctor/Detail/44/185>

Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ปีที่ 32 ฉบับที่ 1 มกราคม - เมษายน 2565

Vol 32 No 1 Jan - Apr 2022

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

การระบุเชื้อก่อโรคที่มีปัญหาต่อยาในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2557 - 2561

โดยใช้ดัชนีทางเลือกยาปฏิชีวนะ 1

ทวิศักดิ์ มโนมยิทธิกาญจน์, นุศราพร เกษสมบูรณ์, แสง อุษาพร

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

กรณีศึกษาการชักจาก ทรานซามิค เอซิด ที่ใช้ในการผ่าตัดหัวใจ 15

วริศสาร กอบเพ็ชรหยก

พิษวิทยา (Toxicology)

กรดกัดแก้ว 28

ชนพล นิ่มสมบูรณ์, นันทนา นิ่มสมบูรณ์

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

เบรกซ์พิฟราโซล ยาชนิดใหม่ในกลุ่มยารักษาโรคจิตรุ่นที่สาม 39

ธัญรัตน์ เกษสถิตย์, พรชนก สายเชื้อ

เบนราลีซูแมบ ยารักษาโรคหืดรุนแรงชนิดใหม่ 57

รสสุคนธ์ ทาซัด, ทิพย์นภา จารุจิตมณีกุล

คาซิวิแมบและอิมติวิแมบ: แอนติบอดีคือกเทล สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 75

ทิพย์นภา จารุจิตมณีกุล, ธิติรัตน์ สมานคงศักดิ์

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

กลุ่มโรควงจรรูปร่าง 87

ธัชสินี กาญจนอลงกรณ์

บทบรรณาธิการ

วารสารฉบับแรกของปี พ.ศ. 2565 ประกอบด้วยบทความจำนวน 7 เรื่อง เรื่องแรก เป็นบทความวิจัย เรื่อง การระบุเชื้อก่อโรคที่มีปัญหาดี้อย่าในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2557 - 2561 โดยใช้ดัชนีทางเลือกยาปฏิชีวนะ สารสำคัญและประโยชน์ที่ได้จากบทความนี้ คือสามารถคาดการณ์สถานการณ์การดื้อยาด้านจุลชีพจากเชื้อก่อโรคที่เลือกมาเป็นตัวแทน 8 ชนิด ซึ่งประเมินด้วยค่าดัชนีทางเลือกยาปฏิชีวนะ

บทความเรื่องที่สอง เป็นบทความรายงานผู้ป่วย เรื่อง กรณีศึกษาการชักจาก ทรานซามิค เอซิด ที่ใช้ในการผ่าตัดหัวใจ สารสำคัญในบทความแสดงถึงการใช้อย่างไม่ปลอดภัยซึ่งจำเป็นในการผ่าตัดหัวใจ แล้วผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในรูปแบบของการชัก ซึ่งพบว่าการชักเกิดขึ้นเพราะใช้ยาในขนาดสูงประกอบกับผู้ป่วยเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร่วมด้วย จึงควรระมัดระวังการใช้ยาให้มีขนาดยาที่เหมาะสมและต้องเฝ้าติดตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วย

บทความเรื่องที่สามเป็นบทความพิษวิทยา เรื่อง กรดกัดแก้ว ซึ่งผู้ป่วยเกิดอุบัติเหตุสัมผัสผิวหนังกัดแก้วในขณะที่ทำงาน มีอาการปวดภายในมือ เนื่องจากฟลูออไรด์ไอออนในกรดกัดแก้วที่ซึมเข้าไป จับกับแคลเซียมไอออนในเซลล์แล้วเกิดการกระตุ้นเส้นประสาท ให้การรักษาโดยแช่มือใน 2.5% แคลเซียมกลูโคเนต ซึ่งเป็นการ decontaminate

บทความเรื่องที่สี่ ห้า และหก เป็นบทความข้อมูลยาของ brexpiprazole, benralizumab และ casirivimab/imdevimab ซึ่งใช้ในการรักษาโรคจิตเภท โรคหืดรุนแรง และ โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ตามลำดับ

บทความเรื่องสุดท้ายเป็นบทความการศึกษาต่อเนื่อง เรื่อง กลุ่มโรคจรรยาบรรณแพทย์ เภสัชกรสามารถอ่านและเข้าไปที่ www.ccpe.pharmacycouncil.org ตอบคำถามเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิตได้

รองศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรหญิง บุษบา จินดาวิจักขณ์

บรรณาธิการ

การระบุเชื้อก่อโรคที่มีปัญหาตัวยาในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2557 - 2561 โดยใช้ดัชนีทางเลือกยาปฏิชีวนะ

Identifying Problematic Pathogens in Thailand From 2014 to 2018 Using Antibiotic Options Index

ทวีศักดิ์ มโนมยธิกาญจน์, ภ.บ., ประด.(เภสัชกรรมและ
ระบบสุขภาพ)

ฝ่ายเภสัชกรรม ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: tawtan@kku.ac.th

นุศราพร เกษสมบูรณ์, ภ.บ., ประด.

สาขาวิชาเภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

e-mail: nustat@kku.ac.th

แสง อุษาพร, ภ.บ., B.C.I.D.P.

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

e-mail: Sang.U@pharm.chula.ac.th

Taweasuk Manomayitthikan, B.Sc. (Pharm),

Ph.D. (Pharmacy and Health System)

Pharmacy Department,

Queen Sirikit Heart Center of the Northeast,

Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Corresponding author e-mail: tawtan@kku.ac.th

Nusaraporn Kessomboon, B.Sc. (Pharm), Ph.D.

Social and Administrative Pharmacy Department,

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

e-mail: nustat@kku.ac.th

Sang Usayaporn, B.Sc. (Pharm), B.C.I.D.P.

Department of Pharmacy Practice,

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

e-mail: Sang.U@pharm.chula.ac.th

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: สถานการณ์การดื้อยาด้านจุลชีพของเชื้อก่อโรคชนิดหนึ่ง ๆ มักเกี่ยวข้องกับยาปฏิชีวนะหลายชนิดเสมอ ซึ่งยาปฏิชีวนะบางชนิดอาจมีความไวลดลง ในขณะที่ยาปฏิชีวนะชนิดอื่นอาจมีความไวเพิ่มขึ้น ทำให้ยากต่อการประเมินภาพรวมของสถานการณ์การดื้อยา ดัชนีทางเลือกยาปฏิชีวนะ (antibiotic options index, AOI) สามารถแสดงสถานการณ์นี้ในรูปแบบความน่าจะเป็นของการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ

วัตถุประสงค์: เพื่อระบุเชื้อก่อโรคที่เป็นปัญหาโดยใช้ดัชนีทางเลือกยาปฏิชีวนะจากเชื้อก่อโรคที่พบบ่อย 8 ชนิดที่แยกได้จากตัวอย่างเลือดในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2557 - 2561

วิธีวิจัย: รวบรวมข้อมูลความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อก่อโรคทั้ง 8 ชนิดที่แยกได้จากตัวอย่างเลือด จาก

Abstract

Background: The antimicrobial resistance status of one pathogen is always involved with many antibiotics. Some antibiotics may have decreased susceptibility while increased susceptibility in others, making it difficult to quantify the overview of resistance situation. The antibiotic options index (AOI) can present this status as the probability of effective antibiotic treatment.

Objectives: This study aimed to identify problematic pathogens using the antibiotic options index among 8 commonly found pathogens isolated from blood specimens in Thailand from 2014 to 2018.

รับบทความ: 18 มิถุนายน 2564

แก้ไข: 19 มกราคม 2565

ตอบรับ: 6 กุมภาพันธ์ 2565

แอนติไบโอแกรมระหว่างปี พ.ศ. 2557 - 2561 ซึ่งเผยแพร่โดยเว็บไซต์ของศูนย์เฝ้าระวังการดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ หลังจากนั้นนำมาสร้างดัชนีทางเลือกยาปฏิชีวนะซึ่งแทนด้วยสัญลักษณ์ AOI_{m2} หมายถึงความน่าจะเป็นที่จะมียาปฏิชีวนะที่มีประสิทธิภาพอย่างน้อย 2 ชนิดจากตัวเลือกยาปฏิชีวนะทั้งหมด m ชนิด ทั้งนี้ กำหนดให้เชื้อก่อโรคที่เป็นปัญหาคือ เชื้อก่อโรคที่มีค่า AOI_{m2} ของกลุ่มยาปฏิชีวนะหลัก ($1^\circ AOI_{m2}$) หรือกลุ่มยาปฏิชีวนะรอง ($2^\circ AOI_{m2}$) ต่ำกว่าร้อยละ 80

ผลการวิจัย: ระหว่างปี พ.ศ. 2557-2560 พบว่าเชื้อก่อโรคที่มีค่า $1^\circ AOI_{m2}$ ต่ำกว่าร้อยละ 80 มี 5 ชนิด ได้แก่ *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, และ *Streptococcus pneumoniae* ส่วนใน พ.ศ. 2561 มีเชื้อก่อโรคที่เป็นปัญหาเช่นเดียวกับปี พ.ศ. 2557-2560 ยกเว้น *A. baumannii* ช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2557-2561 เชื้อก่อโรคที่มี $2^\circ AOI_{m2}$ ต่ำกว่าร้อยละ 80 มีเพียงชนิดเดียวคือ *A. baumannii*

สรุปผล: เชื้อก่อโรคที่มีค่า $1^\circ AOI_{m2}$ ต่ำกว่าร้อยละ 80 มี 5 ชนิด ระหว่างปี พ.ศ. 2557 - 2560 และ 4 ชนิดในปี พ.ศ. 2561 ส่วนเชื้อก่อโรคที่มีค่า $2^\circ AOI_{m2}$ ต่ำกว่าร้อยละ 80 มีเพียงหนึ่งชนิดระหว่างปี พ.ศ. 2557 - 2561

Materials and Methods: The antibiotic susceptibilities of the 8 commonly found pathogens isolated from blood specimens were collected from the national antibiogram 2014 - 2018 published by the NARST official website. The antibiotic options index was generated and presented as AOI_{m2} , which refers to the probability of having at least 2 effective antibiotics out of m antibiotic options. The AOI of the primary ($1^\circ AOI_{m2}$) or secondary antibiotic options ($2^\circ AOI_{m2}$) lower than 80% has been defined as a problematic pathogen.

Results: During 2014 - 2017, 5 problematic pathogens had $1^\circ AOI_{m2}$ below 80% were *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, and *Streptococcus pneumoniae*; while in 2018, it had the same problematic pathogens as in 2014-2017 except *A. baumannii*. During 2014 - 2018, a problematic pathogen that had $2^\circ AOI_{m2}$ below 80% was *A. baumannii*.

Conclusions: During 2014-2017 there were 5 problematic pathogens had $1^\circ AOI_{m2}$ below 80%, whereas there were 4 pathogens in 2018. One problematic pathogen that had $2^\circ AOI_{m2}$ below 80% was found during 2014 - 2018.

คำสำคัญ: ดัชนีทางเลือกยาปฏิชีวนะ, การดื้อยาต้านจุลชีพ, เชื้อก่อโรคที่พบบ่อย, ประเทศไทย

การอ้างอิงบทความ:

ทวีศักดิ์ มโนมยิตธิกาญจน์, นุศราพร เกษสมบุญ, แสง อุษยาพร. การระบุเชื้อก่อโรคที่มีปัญหาดื้อยาในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2557 - 2561 โดยใช้ดัชนีทางเลือกยาปฏิชีวนะ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2565;32(1):1-14.

Keyword: antibiotic options index, antimicrobial resistance, commonly found pathogens, problematic pathogen, Thailand

Citation:

Manomayitthikan T, Kessomboon N, Usayaporn S. Identifying problematic pathogens in Thailand from 2014 to 2018 using antibiotic options index. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(1):1-14.

Introduction

Antimicrobial resistance decreases the effectiveness of antibiotic treatment, leading to an increase in mortality rates, length of hospital stay, and associated healthcare costs.^{1,2} Tackling the impact of emerging antimicrobial resistance requires several key strategies,³ including optimizing antibiotic use,⁴ preventing the spread of resistant strains,^{5,6} supporting the creation of new drugs,⁷ and increasing the efficiency of resistance status monitoring.^{8,9} Managing antimicrobial resistance requires cooperation from all stakeholders, including government, private, and civil society sectors. Therefore, it is essential to communicate a simplified message regarding the antimicrobial resistance status. At present, the antimicrobial resistance situation is generally presented as the susceptibility to individual antibiotics. However, the antimicrobial resistance status always involves several antibiotics. It is difficult to quantify the overview of resistance status because some antibiotics show a decrease in susceptibility over time while others increase. The antibiotic options index (AOI) can solve this limitation by presenting the resistance situation as the probability of effective antibiotic treatment.¹⁰

Objectives

Our study aimed to use AOI to identify the problematic pathogens from eight commonly found pathogens isolated from blood specimens in Thailand during 2014 - 2018.

Materials and Methods

Data collection

Antibiotic susceptibilities of eight commonly found pathogens isolated from blood specimens were collected from the national antibiogram 2014 - 2018 published by the NARST official website.¹¹ Then AOI trends were generated for *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pneumoniae*. If susceptibility data is missing in some years, we substituted it with data of the new-nearest year. The Khon Kaen University Research Ethics Committee has confirmed that no ethical approval is required.

Antibiotic options index calculation

Antibiotic options index (AOI) calculation method was published in 2016, the reader can explore more detail from this article.¹⁰ The AOI calculation in this study was performed by the AOI calculation program, which can request via e-mail: tawtan@kku.ac.th. AOI calculation is created based on the probabilistic theory of multiple independent events. In an antibiogram, antibiotic susceptibility testing results can be either susceptible (*S*) or resistant (*R*); intermediate susceptibility is assumed to be resistant. When two antibiotics are tested, there will be four possible susceptibility patterns: *SS*, *SR*, *RS*, or *RR*. The total number of possible susceptibility patterns from testing multiple antibiotics can be calculated by 2^m , where m is the number of antibiotics. For instance, if three antibiotics were tested, there would be eight possible susceptibility patterns, as shown in Table 1. According to the principle of independent events, one antibiotic susceptibility is assumed to be inde-

pendent of the other one. As a result, we can calculate the probability of a susceptibility pattern by multiplying possibility proportions altogether. As in Table 1, we assumed susceptible proportions of three antibiotics to be 0.3, 0.4, and 0.8. The resistant proportions can be calculated by subtracting the susceptible proportion from 1, which are 0.7, 0.6, and 0.2, respectively. Probability of susceptibility pattern 1 (SSS) is 0.096, come from $0.3 \times 0.4 \times 0.8$. For the other patterns, do similarly. AOI presents as a probability of having antibiotic options that can effectively treat a given pathogen. At its most basic, the workable pattern should have at least one effective antibiotic (AOI_{m1} , the probability of at least one effective antibiotic out of m antibiotic options). The eligible patterns are the ones with at least one susceptible result, patterns 1 - 7. AOI_{31} can be calculated by aggregating eligible pattern's probabilities, which is 0.914 or 91.4% (Table 1). However, some patients may have clinical limitations, such as a severe drug allergy or a failure of responding to the drug, causing

a restriction of antibiotic treatment choices. To ensure having sufficient treatment choices, we defined an eligible pattern as a pattern with at least two effective antibiotics. As a result, the patterns that meet the criteria are patterns 1 (SSS), 2 (SSR), 3 (SRS), and 5 (RSS). AOI_{32} is a sum of these probabilities, which is 0.488 or 48.8% (Table 1).

In conclusion, the antibiotic options index is denoted by AOI_{m2} , representing the treatment probability of at least two effective antibiotics out of m antibiotic options. Besides, we classified the severity of situation into three zones based on the AOI_{m2} value: safe zone ($AOI_{m2} \geq 90\%$), warning zone ($AOI_{m2} \geq 80\%$ and $< 90\%$), and unacceptable zone ($AOI_{m2} < 80\%$). AOI_{m2} of primary or secondary antibiotic options lower than 80% is determined as a problematic pathogen.

Antibiotic options

We classified antibiotic options into primary and secondary options by following the guidance of suggested groupings of antimicrobial

Table 1. Antibiotic Options Index (AOI) calculation for three antibiotics

Pattern no.	Susceptibility patterns	Probability for AOI_{31}	Probability for AOI_{32}
1	SSS	$0.3 \times 0.4 \times 0.8 = 0.096$	$0.3 \times 0.4 \times 0.8 = 0.096$
2	SSR	$0.3 \times 0.4 \times 0.2 = 0.024$	$0.3 \times 0.4 \times 0.2 = 0.024$
3	SRS	$0.3 \times 0.6 \times 0.8 = 0.144$	$0.3 \times 0.6 \times 0.8 = 0.144$
4	SRR	$0.3 \times 0.6 \times 0.2 = 0.036$	$0.3 \times 0.6 \times 0.2 = 0.036$
5	RSS	$0.7 \times 0.4 \times 0.8 = 0.224$	$0.7 \times 0.4 \times 0.8 = 0.224$
6	RSR	$0.7 \times 0.4 \times 0.2 = 0.056$	$0.7 \times 0.4 \times 0.2 = 0.056$
7	RRS	$0.7 \times 0.6 \times 0.8 = 0.336$	$0.7 \times 0.6 \times 0.8 = 0.336$
8	RRR	$0.7 \times 0.6 \times 0.2 = 0.084$	$0.7 \times 0.6 \times 0.2 = 0.084$
		$AOI_{31} = 0.914$	$AOI_{32} = 0.488$

agents for testing and reporting on organisms published by the Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), 2018¹² as follows: 1) Primary antibiotic options were selected from group A antimicrobial agents, considered appropriate for routine reporting of results for the specific organism. 2) Secondary antibiotic options were chosen from group B and C antimicrobial agents, reserved for use when the organism is resistant or fails to respond to agents in group A. 3) The selected antibiotic options must be existing in the NARST's antibiogram to ensure that the susceptibility rates are available. 4) According to the probabilistic theory of multiple independent events, one antibiotic susceptibility result is assumed independent of another. Therefore, if more than one choice is in the same antibiotic class, we selected either one with the highest susceptibility rate to represent the class. The primary and secondary antibiotic options are shown in Table 2.

Results

National trends of the antibiotic options index during 2014 - 2018

During 2014 – 2017, we found that 1° AOI_{m2} identified five problematic pathogens including *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecium*, and *S. pneumoniae*, whereas, in 2018, *A. baumannii* was not. When considered by 2° AOI_{m2}, only *A. baumannii* was a problematic pathogen during the study time (Table 3).

Acinetobacter baumannii

1° AOI₅₂ (ampicillin-sulbactam, ceftazidime, gentamicin, levofloxacin, and imipenem) was 72.9% in 2014 stayed in the unaccepta-

ble zone, and 81.6% in 2018 was placed in the warning zone (Fig. 1). 2° AOI₄₂ (amikacin, cefepime, cotrimoxazole, and piperacillin-tazobactam) was 58.5% in 2014 and 72.9% in 2018; both had stayed in the unacceptable zone. An uptrend of 1° AOI₅₂ and 2° AOI₄₂ during 2014 – 2018 resulted from all susceptibilities increasing. Primary option susceptibilities included ampicillin-sulbactam, ceftazidime, gentamicin, levofloxacin, and imipenem increased from 40.9% to 45.4%, 43.2% to 46.5%, 46.4% to 53.9%, 44.6% to 54.8%, and 44.8% to 50.2%, respectively. Secondary option susceptibilities included amikacin, cefepime, cotrimoxazole, and piperacillin-tazobactam raised from 53.3% to 60.1%; 42.0% to 50.6%; 36.8% to 54.3%; and 41.9% to 45.7%, respectively. In 2018, ranking from the highest antibiotic susceptibility were amikacin (60.1%), levofloxacin (54.8%), cotrimoxazole (54.3%), gentamicin (53.9%), cefepime (50.6%), imipenem (50.2%), ceftazidime (46.5%), piperacillin-tazobactam (45.7%) and ampicillin-sulbactam (45.4%) (Fig.1).

Escherichia coli

1° AOI₃₂ (ampicillin, cefazolin, and gentamicin) was 33.1% in 2014, and 36.4% in 2018 both had stayed in the unacceptable zone (Fig. 2). 2° AOI₆₂ (amikacin, ceftazidime, cotrimoxazole, levofloxacin, meropenem, and piperacillin-tazobactam) was 99.9% in 2014, and 2018 placed in the safe zone. In 2018, ranking from the highest antibiotic susceptibility were meropenem (98.6%), amikacin (98.3%), piperacillin-tazobactam (93.6%), ceftazidime (71.3%), gentamicin (70.7%), levofloxacin (59.2%), cotrimoxazole (45.9%), cefazolin (38.8%), and ampicillin (16.0%) (Fig.2).

Table 2 Primary and secondary antibiotic options for eight common pathogens

Pathogens	Primary antibiotic options	Secondary antibiotic options
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Ampicillin-sulbactam, ceftazidime, gentamicin, fluoroquinolones ^a , carbapenems ^b .	Amikacin, cefepime, cotrimoxazole, piperacillin-tazobactam.
<i>Escherichia coli</i>	Ampicillin, cefazolin, gentamicin.	Amikacin, fluoroquinolones ^a , carbapenems ^b , beta-lactam plus beta-lactam inhibitor ^c , cephalosporins ^d , cotrimoxazole.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefazolin, gentamicin.	Amikacin, fluoroquinolones ^a , carbapenems ^b , beta-lactam plus beta-lactam inhibitor ^c , cephalosporins ^d , cotrimoxazole.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidime, gentamicin, piperacillin-tazobactam.	Amikacin, cefepime, fluoroquinolones ^a , carbapenems ^b .
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ampicillin, gentamicin (120 mcg), vancomycin ^e .	-
<i>Enterococcus faecium</i>	Ampicillin, gentamicin (120 mcg), vancomycin ^e .	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	Clindamycin, cotrimoxazole, erythromycin, ceftazidime (oxacillin).	Gentamicin, fluoroquinolones ^a , tetracycline, vancomycin.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cotrimoxazole, erythromycin, penicillin.	Clindamycin, levofloxacin, tetracycline, vancomycin.

Note: ^a Fluoroquinolones: ciprofloxacin or levofloxacin; ^b Carbapenems: imipenem or meropenem; ^c Beta-lactam plus beta-lactam inhibitor: amoxicillin-clavulanate or ampicillin-sulbactam or piperacillin-tazobactam; ^d Cephalosporins: cefuroxime or ceftriaxone or ceftazidime or cefepime. If more than one choice is in the same class, we select either one with the highest susceptibility rate to represent the class. ^e For *E. faecalis* and *E. faecium*, ampicillin was merely an option in group A. As the AOI_{m2} principle needs at least two antibiotic choices; therefore, we included antibiotic choices in groups B and C as the primary option.

Klebsiella pneumoniae

1^o AOI₂₂ (cefazolin and gentamicin) was 50.0% in 2014, and 51.6% in 2018 both stayed in the unacceptable zone (Fig. 3). *K. pneumoniae* has intrinsic resistance to ampicillin; hence ampicillin cannot be used as the primary option. 2^o AOI₆₂ (amikacin, ceftazidime, cotrimoxazole, levofloxacin, meropenem, and piperacillin-tazobactam) was 99.9% both in 2014, and 2018

placed in the safe zone. In 2018, ranking from the highest antibiotic susceptibility were amikacin (94.0%), meropenem (89.6%), gentamicin (86.0%), levofloxacin (78.8%), piperacillin-tazobactam (77.4%), cefepime (70.6%), cotrimoxazole (66.8%), cefazolin (59.8%) (Fig.3).

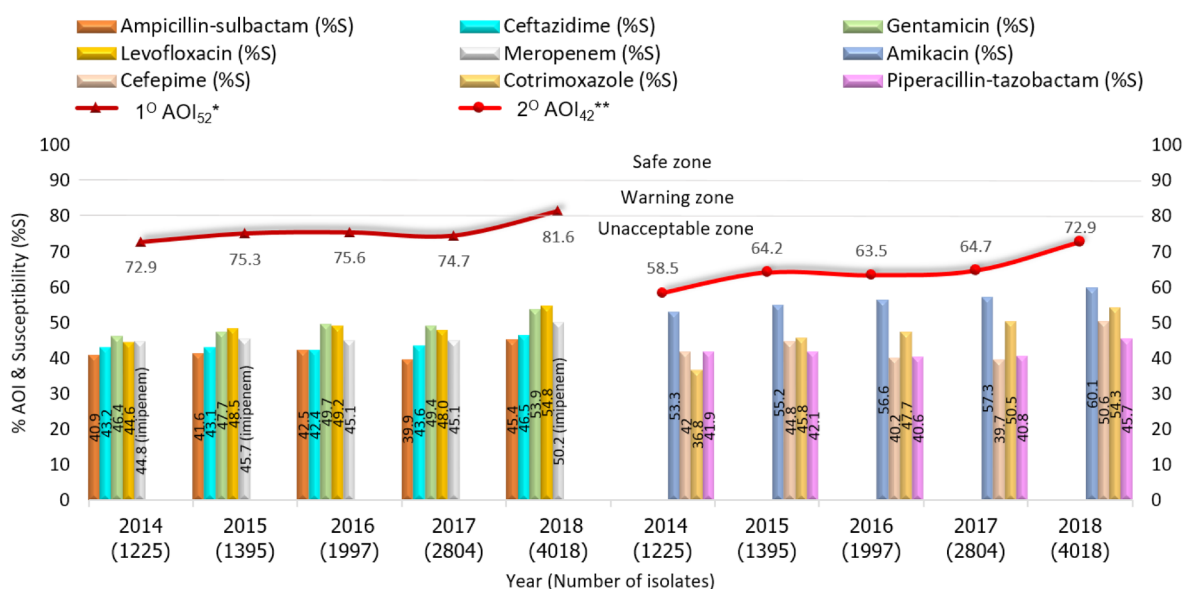
Pseudomonas aeruginosa

1^o AOI₃₂ (ceftazidime, gentamicin, and piperacillin-tazobactam) was 90.2% in 2014 and

Table 3 Problematic pathogens identified by 1° and 2° AOI_{m2} during 2014 - 2018

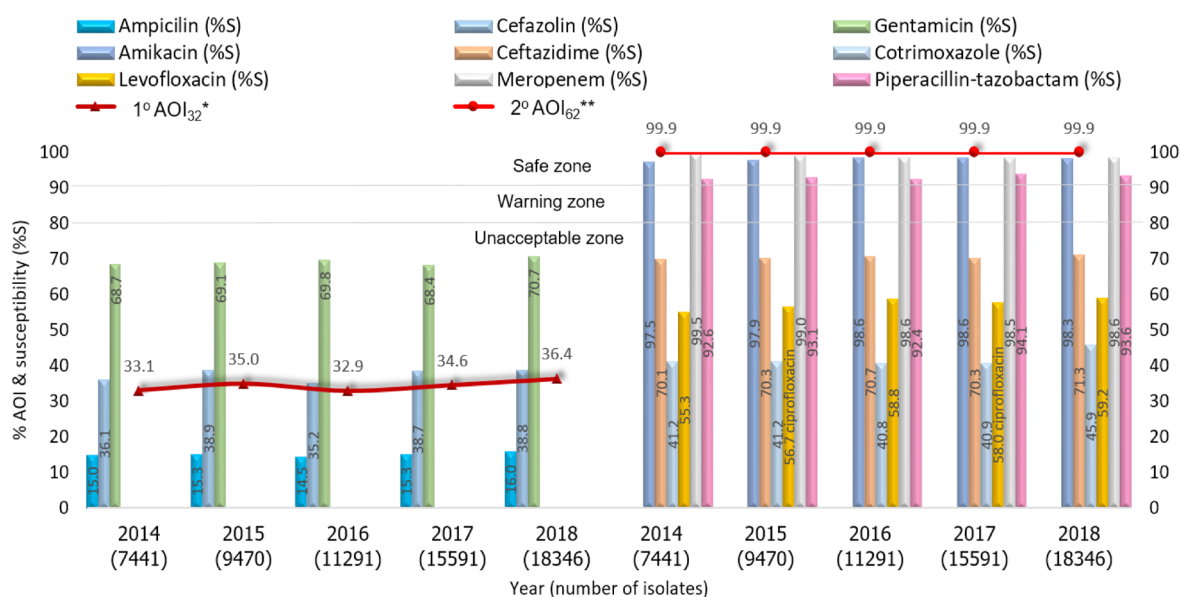
Pathogens	1° AOI _{m2}					2° AOI _{m2}				
	2014	2015	2016	2017	2018	2014	2015	2016	2017	2018
<i>Acinetobacter baumannii</i>	X	X	X	X	/	X	X	X	X	X
<i>Escherichia coli</i>	X	X	X	X	X	/	/	/	/	/
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	X	X	X	X	X	/	/	/	/	/
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
<i>Enterococcus faecalis</i>	/	/	/	/	/	-	-	-	-	-
<i>Enterococcus faecium</i>	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	X	X	X	X	X	/	/	/	/	/

Note: X refers to AOI_{m2} lower than 80% identified as a problematic pathogen; / refers to AOI_{m2} more than 80%;
- refers to the 2° AOI_{m2} were not calculated because there were a few antibiotic choices. We included all choices into the primary option.



Note: * 1° AOI₅₂ refers to the probability of having at least 2 effective antibiotics out of 5 antibiotic options (ampicillin-sulbactam, ceftazidime, gentamicin, levofloxacin, and meropenem or imipenem (either one with the highest %S);
** 2° AOI₄₂ the antibiotic options includes amikacin, cefepime, cotrimoxazole, and piperacillin-tazobactam.

Fig.1 1° and 2° AOI_{m2} for *Acinetobacter baumannii*, 2014 – 2018



Note: * 1° AOI₃₂ refer to the probability of having at least 2 effective antibiotics out of 3 antibiotic options (ampicillin, cefazolin, and gentamicin); ** 2° AOI₆₂ The 6 antibiotic options include amikacin, ceftazidime, cotrimoxazole, levofloxacin or ciprofloxacin (either one with the highest %S), meropenem, and piperacillin-tazobactam.

Fig.2 1° and 2° AOI_{m2} for *Escherichia coli*, 2014 – 2018

94.2% in 2018; both located in the safe zone (Fig. 4). 2° AOI₄₂ (amikacin, cefepime, levofloxacin (in 2014) or ciprofloxacin (in 2018), and meropenem) was 98.3% in 2014 and 99.2% in 2018; both stayed in the safe zone. In 2018, ranking from the highest antibiotic susceptibility were amikacin (90.5%), ciprofloxacin (87.2%), piperacillin-tazobactam (86.1%), gentamicin (85.9%), cefepime (84.4%), ceftazidime (84.2%), meropenem (84.0%) (Fig.4).

Enterococcus faecalis

1° AOI₃₂ (ampicillin, gentamicin 120 mcg, and vancomycin) was 93.9% in 2014 and 97.9% in 2018; both located in the safe zone (Fig.5). In 2018, ranking from the highest antibiotic susceptibility were vancomycin (97.8%), ampicillin (94.9%), and gentamicin 120 mcg (69.5%) (Fig.5).

Enterococcus faecium

1° AOI₃₂ (ampicillin, gentamicin 120 mcg, and vancomycin) was 70.9% in 2014 and 69.1% in 2018; both located in the unacceptable zone (Fig. 5). In 2018, ranking from the highest antibiotic susceptibility were vancomycin (91.1%), gentamicin 120 mcg (70.1%), and ampicillin (16.3%) (Fig.5).

Staphylococcus aureus

1° AOI₄₂ (cefoxitin, clindamycin, cotrimoxazole, and erythromycin) was 98.7% in 2014 and 99.7% in 2018; both located in the safe zone (Fig. 6). 2° AOI₄₂ (gentamicin, levofloxacin, tetracycline, and vancomycin) was 97.6% in 2014 and 99.6% in 2018; both stayed in the safe zone. In 2018, seven antibiotic options that have susceptibility rates more than 80% were

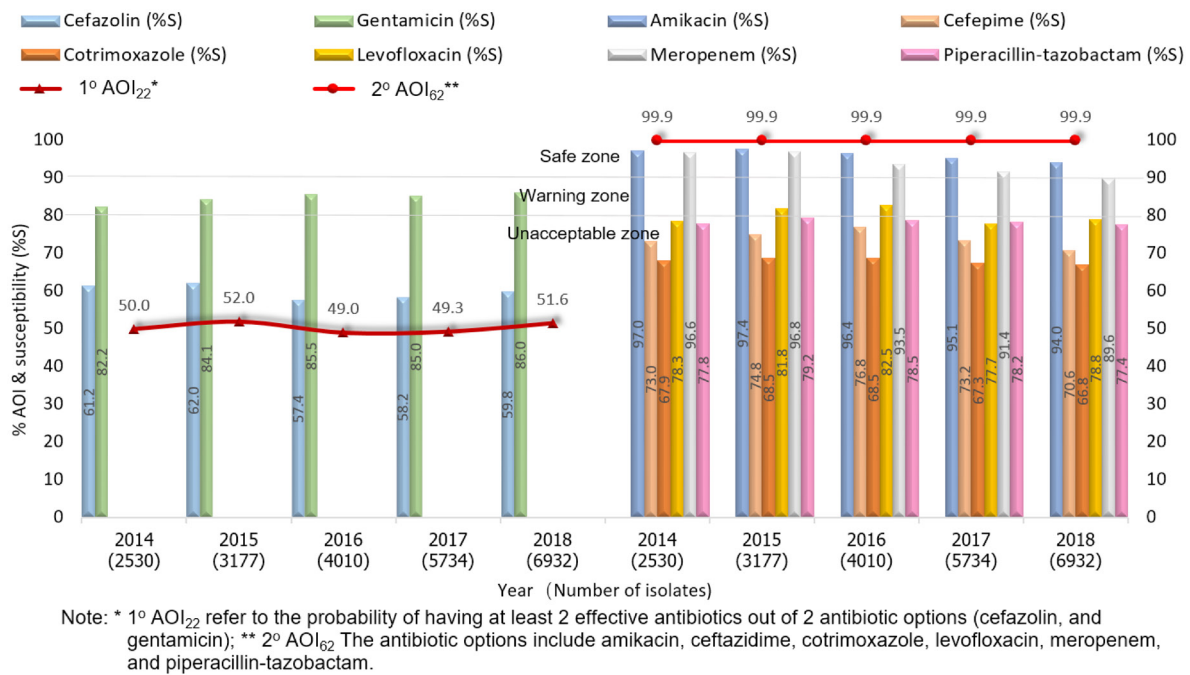


Fig.3 1° and 2° AOI_{m2} for *Klebsiella pneumoniae*, 2014 – 2018

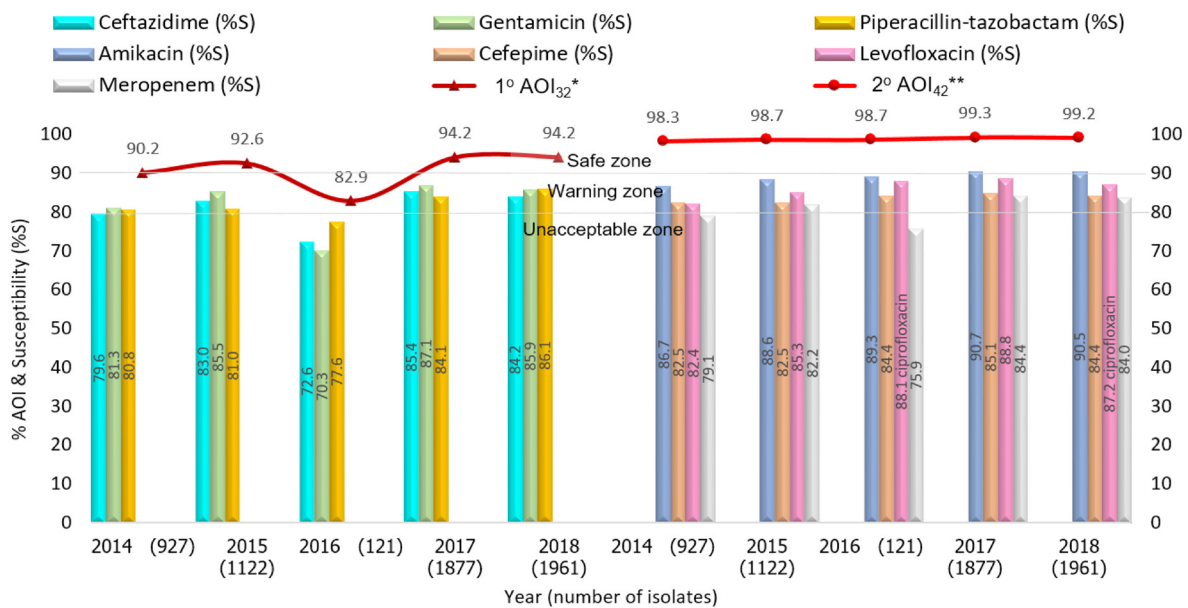


Fig.4 1° and 2° AOI_{m2} for *Pseudomonas aeruginosa*, 2014 – 2018

cefoxitin (91%), clindamycin (86.1%), cotrimoxazole (96.7%), erythromycin (82.5%), gentamicin (92.8%), levofloxacin (87.9), and vancomycin (99.7%). Tetracycline showed the lowest susceptibility rate of 63.5% (Fig.6).

Streptococcus pneumoniae

1° AOI₃₂ (cotrimoxazole, erythromycin, and penicillin) was 74.8% in 2014 and 73.1% in 2018; both located in the unacceptable zone (Fig.7). 2° AOI₄₂ (clindamycin, levofloxacin, tetracycline, and vancomycin) was 99.7% in 2014 and 99.4% in 2018; both stayed in the safe zone. In 2018, the susceptibilities ranked from the highest were vancomycin (99.8%), levofloxacin (98.3%), penicillin (74.0%), clindamycin (71.9%), erythromycin (68.9%), cotrimoxazole (54.2%), and tetracycline (28.6%) (Fig.7).

Discussion

The study results showed the problem of insufficient primary antibiotic options in five problematic pathogens including *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecium*, and *S. pneumoniae*. However, these problems were alleviated with sufficient secondary antibiotic options, except for *A. baumannii* and *E. faecium*. 1° AOI₃₂ of *A. baumannii* was under 80% during 2014 – 2017; however, it began moving a little above 80% in 2018 (81.6%). The problematic situation was 2° AOI₄₂ which was under 80% through the study period (58.5% in 2014 to 72.9% in 2018) reflecting that there might not be enough secondary antibiotic options for the treatment of *A. baumannii* infection after primary options failed. Carbapenems had a high susceptibility

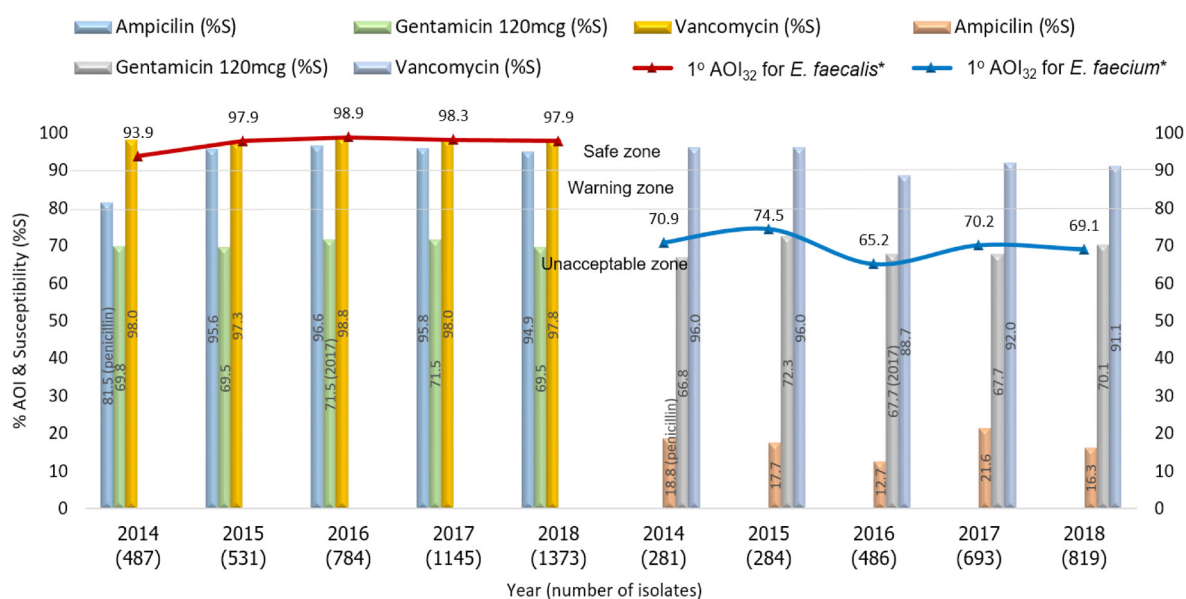
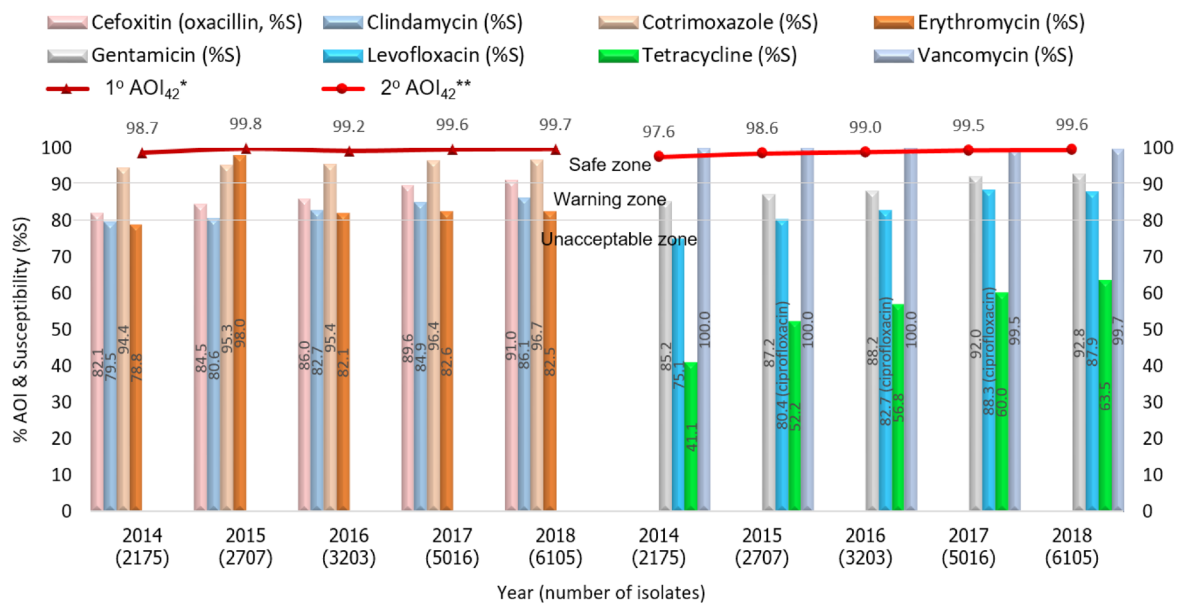
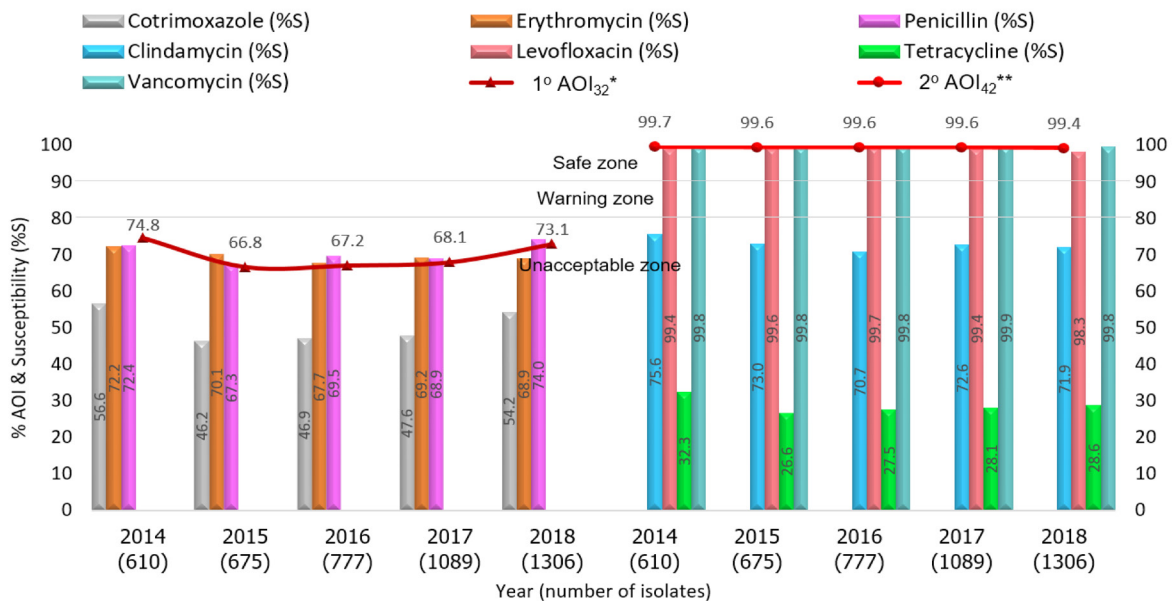


Fig.5 1° AOI_{m2} for *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*, 2014 – 2018



Note: * 1° AOI₄₂ refer to the probability of having at least 2 effective antibiotics out of 4 antibiotic options (cefoxitin (oxacillin), clindamycin, cotrimoxazole, and erythromycin); ** 2° AOI₄₂ the antibiotic options include gentamicin, levofloxacin or ciprofloxacin (either one with the highest %S), tetracycline, and vancomycin.

Fig.6 1° and 2° AOI_{m2} for *Staphylococcus aureus*, 2014 – 2018



Note: * 1° AOI₃₂ refer to the probability of having at least 2 effective antibiotics out of 3 antibiotic options (cotrimoxazole, erythromycin, and penicillin); ** 2° AOI₄₂ the antibiotic options include clindamycin, levofloxacin, tetracycline, and vancomycin.

Fig.7 1° and 2° AOI_{m2} for *Streptococcus pneumoniae*, 2014 – 2018

(95%) for the treatment of *A. baumannii* infection since 2000 in Thailand.¹³ The susceptibility continuously fell to around 50% during 2014 – 2018, as demonstrated in this study; these phenomena were possibly induced by a natural selective pressure related to the tremendous increased use of carbapenem.¹⁴⁻¹⁶ In this study, since there were only three antibiotic options for *E. faecium*, they were classified as the primary options (not enough antibiotic choices to be classified as the secondary options). 1° AOI_{32} for *E. faecium* was lower than 80% (70.9 in 2014 and 69.1% in 2018). These presented a worrying situation when primary options failed.

AOI is associated with two key factors, the antibiotic susceptibility rate and the number of antibiotic options (Fig. 8). The more number of both factors, the more we gain AOI value. This knowledge point to the minimum requirement of antibiotic susceptibility relates to the num-

ber of antibiotic options. For instance, if there are five antibiotic options and the needed target of AOI_{52} is greater than 90%, each antibiotic's minimum required susceptibility proportion is 0.6 or 60%; these will provide AOI_{52} of 91.3% (Fig. 8, point A). Again, if there are three antibiotic options, each antibiotic's minimum required susceptibility proportion is 0.8 or 80%; these will provide AOI_{32} of 89.6% (Fig. 8, point B).

AOI represents an alternative way to present an overview of antibiotic resistance situations by summarizing a set of antibiotic susceptibilities into a definite index, presented as a percentage of treatment probability. Since the AOI calculation only requires the antibiotic susceptibility rates provided in an antibiogram, commonly available in most hospitals, the AOI can be generated and applied at multiple organizational levels, including local, regional, and national levels. We hope that the AOI will sim-

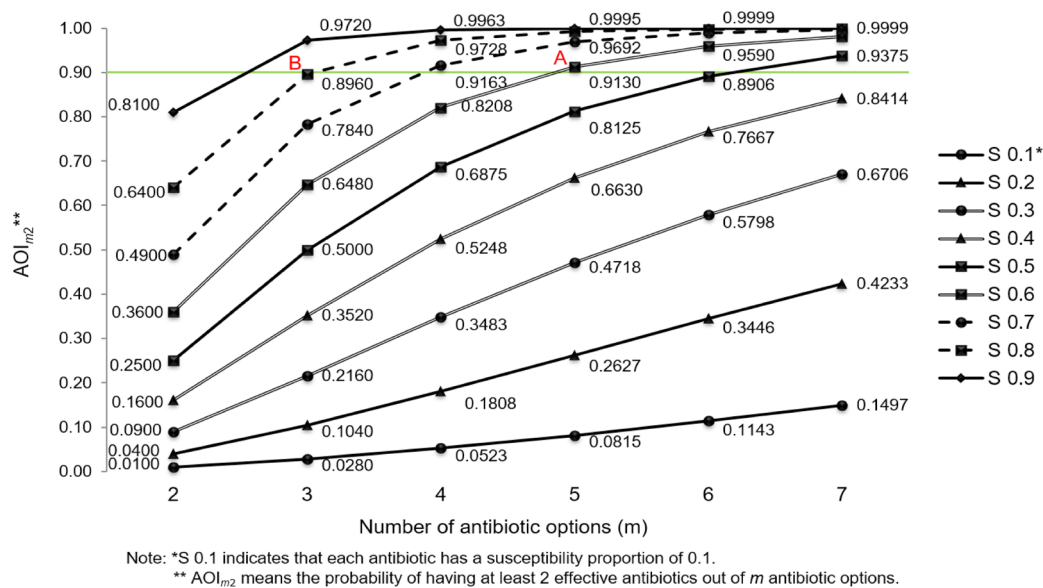


Fig.8 Sensitivity analysis of the number of antibiotic options (m) and susceptibility proportions

plify the communication of antimicrobial resistance status, set a clear antibiotic susceptibility target, and help staff assesses an appropriate hospital antibiotic formulary.

Conclusion

There were five problematic pathogens with 1° AOI_{m2} below 80% during 2014 – 2017 and 4 in 2018. One problematic pathogen with 2° AOI_{m2} below 80% was found during 2014 – 2018. The index identifies the overview of the antimicrobial resistance situation involved

with a set of antibiotics, presenting as the probability of effective antibiotic treatment. It is a promising alternative way to communicate and monitor the antimicrobial resistance situation.

Declarations

Funding:

No funding was obtained for this study.

Conflicts of Interest:

There are no potential conflicts of interest to declare.

References

1. Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Grundmann H. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: Excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(4):1598–605.
2. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006;42(Suppl 2): S82-9.
3. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):159–77.
4. Timsit JF, Harbarth S, Carlet J. De-escalation as a potential way of reducing antibiotic use and antimicrobial resistance in ICU. *Intensive Care Med*. 2014;40:1580–2.
5. Munoz-Price LS, Quinn JP. Deconstructing the infection control bundles for the containment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(4):378–87.
6. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, Angelis GD, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 (Suppl 1):1–55.
7. Doshi P. Speeding new antibiotics to market: A fake fix? *BMJ*. 2015;350:h1453.
8. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance - the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1057–98.
9. Centers for Disease Control and Prevention. US CDC report on antibiotic resistance threats in the United States, 2013 [Internet]. [cited 2020 January 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
10. Manomayitthikan T, Borlace GN, Kessomboon N. Development of an antibiotic options index for antibiotic resistance monitoring. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2016;47(6):1288–97.
11. National Antimicrobial Resistance Surveillance Cen-

- ter of Thailand. Antibigram [Internet]. [cited 2020 February 10]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/antibiograms.html>
12. Clinical and laboratory standards institute. M100 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [Internet]. [cited 2020 January 15]. Available from: <https://file.qums.ac.ir/repository/mmrc/CLSI-2018-M100-S28.pdf>
13. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center of Thailand. Antibigram [Internet]. [cited 2020 February 10]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/antibiograms/anti2000.pdf>
14. Malathum K. Antibiotic resistance crisis and antibiotic use in Thailand. The report of the situation of drug system 2010:11-15 (in Thai). Available from: http://www.thaidrugwatch.org/download/other-print/2010_drug_system_report.pdf
15. Cao J, Song W, Gu B, Mei Y, Tang J, Meng L, et al. Correlation between carbapenem consumption and antimicrobial resistance rates of *Acinetobacter baumannii* in a university-affiliated hospital in China. J Clin Pharmacol. 2013;53:96-102.
16. Yang P, Chen Y, Jiang S, Shen P, Lu X, Xiao Y, et al. Association between antibiotic consumption and the rate of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria from China based on 153 tertiary hospitals data in 2014. Antimicrob Resist Infect Control. 2018;7:137.

กรณีศึกษาการชักจาก ทรานซามิค เอซิด ที่ใช้ในการผ่าตัดหัวใจ

A Case Study of Seizure Induced by Tranexamic Acid Used in Cardiac Surgery

วริสสาร์ กอบเพชรหยก ภ.บ.
ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: warissa.kob@gmail.com

Warissa Kobpetchyok, B.Sc. in Pharm.
Pharmacy Department, Faculty of Medicine
Ramathibodi Hospital, Mahidol University
e-mail: warissa.kob@gmail.com

บทคัดย่อ

ทรานซามิค เอซิด เป็นยาที่มีข้อบ่งใช้สำหรับห้ามเลือดในการผ่าตัดใหญ่หลายชนิด ซึ่งรวมถึงการผ่าตัดหัวใจที่มีการใช้ยาในขนาดสูงกว่าการผ่าตัดชนิดอื่น ๆ พบรายงานการเกิดอาการชักชนิดเกร็งกระตุกของกล้ามเนื้อได้ ปัจจัยเสี่ยงเกิดจากการที่มีระดับ ทรานซามิค เอซิดในเลือดและน้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลังสูง ร่วมกับมีปัจจัยอื่นที่ทำให้มีการขจัดยาออกจากร่างกายลดลงสามารถป้องกันโดยการเลือกใช้ขนาดยาต่ำที่สุดที่มีประสิทธิภาพในการห้ามเลือดจากการผ่าตัด สำหรับการรักษาอาการชักที่เกิดจาก ทรานซามิค เอซิด ในปัจจุบันเป็นแบบประคับประคอง

กรณีศึกษาเป็นผู้ป่วยชายไทย อายุ 60 ปี มีโรคประจำตัวเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย เข้ารับการผ่าตัดลิ้นหัวใจและได้รับ ทรานซามิค เอซิด ชนิดฉีดในระหว่างการผ่าตัดรวมทั้งหมด 104 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หลังออกมาจากห้องผ่าตัด 6 ชั่วโมง ผู้ป่วยมีอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว จากผลตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง และติดตามตรวจวัดคลื่นไฟฟ้าสมอง 24 ชั่วโมง แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นอาการชักจากการได้รับ ทรานซามิค เอซิด ขนาดสูง ทำให้เกิดอาการชักในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

จากกรณีศึกษา แสดงให้เห็นว่าการใช้ ทรานซามิค เอซิด ในการผ่าตัดหัวใจโดยใช้ขนาดยาที่เหมาะสมมีความสำคัญ ดังนั้น ควรมีการปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตเพื่อป้องกันอาการชักจากยา และเภสัชกรมี

Abstract

Tranexamic acid is indicated for prevention of blood loss in a variety of major surgeries, including cardiac surgery which greater dosage of tranexamic acid is used. Cases of tonic-clonic seizure in patients undergoing cardiac surgery were reported. High drug levels in plasma and cerebrospinal fluid were possible cause along with other factors that could impair drug elimination from the body. Tranexamic acid-induced seizure can be prevented by using the lowest effective dose to control surgical bleeding. So far, there is no specific treatment and patient management has primarily been supportive.

This report shows a case study of a 60-year-old Thai male patient with an underlying disease of end-stage renal disease. He underwent heart valve surgery and received a total dosage of 104 mg/kg of tranexamic acid intravenously. Six hours after surgery, he developed a generalized tonic-clonic seizure. After physical examination, laboratory tests, brain computed tomography and electroencephalography monitoring for 24 hours, tranexamic acid induced-seizure caused by high dose used in patients with renal impairment was diagnosed.

รับบทความ: 16 กรกฎาคม 2564

แก้ไข: 4 พฤศจิกายน 2564

ตอบรับ: 6 กุมภาพันธ์ 2565

บทบาทสำคัญในการช่วยสืบค้นสาเหตุและปัจจัยด้านยา
ที่อาจทำให้เกิดอาการชักหลังผ่าตัดหัวใจ

According to the case study, proper tranexamic acid dose is important in cardiac surgery. To avoid drug-induced seizures, the dose should be appropriately adjusted based on renal function. Pharmacists should involve in determining the causes and medication variables that may lead to seizures following cardiac surgery.

คำสำคัญ: ชัก; ทรานซามิก เอซิด; ผ่าตัดหัวใจ

Keyword: cardiac surgery; seizure; tranexamic acid

การอ้างอิงบทความ:

วริสสาร กอบเพชรหยก. กรณีศึกษาการชักจาก ทรานซามิก เอซิด
ในการผ่าตัดหัวใจ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(1):
15-27.

Citation:

Kobpetchyok W. A case study of seizure induced by
tranexamic acid used in cardiac surgery. Thai J Hosp
Pharm. 2022;32(1):15-27.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

เพื่อเพิ่มความตระหนักเกี่ยวกับอาการชักจาก ทรานซามิก เอซิด (tranexamic acid) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด
สูงเมื่อเข้ารับการผ่าตัด และผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

บทนำ

ทรานซามิก เอซิด (tranexamic acid) จัดเป็น
ยาในกลุ่ม antifibrinolytic agents โดยเป็น synthetic
lysine analogue ออกฤทธิ์จับกับ lysine-binding site
แบบแข่งขัน (competitive inhibitor) บน plasmino-
gen ทำให้ยับยั้งการเปลี่ยน plasminogen เป็น plas-
min โดย plasmin มีหน้าที่ย่อย fibrin ให้เป็น fibrin
degradation product ทำให้เกิดการละลายลิ่มเลือด
ดังนั้น เมื่อยาสามารถยับยั้งการเกิด plasmin จึงส่งผล
ให้ลดการเกิดกระบวนการละลายลิ่มเลือด (fibrinolysis)
และทำให้ลิ่มเลือดคงตัว¹⁻³

สำหรับกระบวนการละลายลิ่มเลือดในการผ่าตัด
หัวใจเกิดได้จากแผลผ่าตัดและการใช้เครื่องปอดและ
หัวใจเทียม (cardiopulmonary bypass: CPB) ใน
ระหว่างการผ่าตัด กล่าวคือ การบาดเจ็บจากการผ่าตัด

(surgical trauma) และการเกิดเลือดออก ทำให้เกิด
การกระตุ้นกลไกการแข็งตัวของเลือดทั้ง extrinsic
pathway และ intrinsic pathway เพื่อสร้างลิ่มเลือด
สำหรับหยุดเลือดออกและซ่อมแซมหลอดเลือดที่ได้รับ
บาดเจ็บ ขณะเดียวกันนั้นร่างกายจะมีการกระตุ้น plas-
minogen ให้เปลี่ยนเป็น plasmin เพื่อละลายลิ่มเลือด
ที่เกิดขึ้น ในกรณีการผ่าตัดหัวใจที่ใช้ CPB เพื่อทำหน้าที่
แทนหัวใจและปอดของผู้ป่วยชั่วคราว จะมีการนำเลือด
ออกจากร่างกายและสัมผัสกับวงจรของ CPB ซึ่งไม่ใช่พื้น
ผิวของหลอดเลือด เช่น สายยาง อากาศ เป็นต้น ทำให้
กระตุ้นกลไกการแข็งตัวของเลือดและเกิดกระบวนการ
ละลายลิ่มเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งสามารถ
กระตุ้นกระบวนการอักเสบของร่างกาย ส่งผลให้กลไก
การแข็งตัวของเลือดบกพร่อง^{4,5}

Tranexamic acid มีข้อบ่งใช้ในการห้ามเลือดและ

มีการใช้อย่างกว้างขวางในการผ่าตัดหลายชนิด เนื่องจากเป็นยาที่ปลอดภัย ราคาไม่แพง และมีประสิทธิภาพดี สำหรับการผ่าตัดหัวใจในปัจจุบันมีแนวทางจากสมาคม EACTS/EACTA/EBCP ปี ค.ศ. 2019 ซึ่งเป็นสมาคม การผ่าตัดหัวใจและทรวงอกของยุโรป แนะนำให้ใช้ tranexamic acid เพื่อช่วยลดการเกิดเลือดออก ลดการ ให้เลือด และลดความเสี่ยงในการผ่าตัดซ้ำจากการเกิด เลือดออกหลังผ่าตัด (class I level A) อย่างไรก็ตาม ขนาดยาที่เหมาะสมในระหว่างการผ่าตัดหัวใจยังมีข้อมูล ไม่ชัดเจน^{6,7} โดยมีรายงานขนาดยารวมตั้งแต่เริ่มต้นจน กระทั่งสิ้นสุดการผ่าตัดประมาณ 10-259 mg/kg จาก งานวิจัยมีการจัดจำแนกขนาดยาเป็นระดับต่ำและสูง ซึ่ง ขนาดยา 10-50 mg/kg จัดเป็นขนาดยาระดับต่ำ และ ขนาดยาที่มากกว่า 80 mg/kg จัดเป็นขนาดยาระดับ สูง โดยพบว่าประสิทธิภาพในการห้ามเลือดรวมทั้งอุบัติ การณ์การเกิดอาการข้างเคียงมีความสัมพันธ์กับขนาด ยา⁸⁻¹¹

ตัวอย่างขนาดยา tranexamic acid ในการผ่าตัด หัวใจซึ่งจัดเป็นขนาดยาระดับสูง คือ ให้ขนาดยา 30 mg/kg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบ IV bolus ตามด้วย 16 mg/kg/hr จนกระทั่งสิ้นสุดการผ่าตัดหัวใจ จะทำให้ได้ ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงประมาณ 100 mcg/mL และสามารถยับยั้งกระบวนการสลายลิ่มเลือดได้ร้อยละ 98-100 อย่างไรก็ตาม พบว่า การให้ขนาดยาระดับต่ำ คือ 10 mg/kg IV bolus ตามด้วย 1 mg/kg/hr จนกระทั่ง สิ้นสุดการผ่าตัดหัวใจ จะทำให้ได้ความเข้มข้นของยาใน เลือดประมาณ 10-20 mcg/mL ซึ่งจะสามารถยับยั้ง กระบวนการสลายลิ่มเลือดได้ประมาณร้อยละ 80 ซึ่ง ถือว่าเพียงพอในการยับยั้งกระบวนการสลายลิ่มเลือด และทำให้ลิ่มเลือดคงตัวในทั้งผู้ใหญ่และเด็กที่เข้ารับการ ผ่าตัดหัวใจ^{6,12,13,14}

Tranexamic acid มีชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (bioavailability) ร้อยละ 30-50 สามารถจับกับโปรตีน เพียงร้อยละ 3 โดยส่วนใหญ่จับกับ plasminogen ยามี ปริมาตรการกระจาย (volume of distribution: Vd) สูง มีค่า 9-12 L/kg สามารถกระจายไปทั้ง intracellu-

lar และ extracellular compartment ผ่านเข้าน้ำใน ข้อ (joint fluid) รก และตัวกั้นระหว่างหลอดเลือดและ เซลล์ระบบประสาท (blood-brain barrier: BBB) ได้ ดี พบว่า ระดับยาในน้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid: CSF) จะสูงขึ้นหลังจากได้รับยา ไปแล้ว 5-6 ชั่วโมง และมีความเข้มข้นร้อยละ 10 เมื่อ เทียบกับในเลือด ยามีค่าครึ่งชีวิตนานประมาณ 2 ชั่วโมง ถูกขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 95 ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง โดยกระบวนการ glomerular filtration ที่ไต ดังนั้น จึง มีคำแนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของ ไตบกพร่อง^{2,9,13}

อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงพบน้อยกว่าร้อยละ 0.2 ซึ่งมักสัมพันธ์กับการได้ยาในขนาดสูง ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องเสีย ง่วงซึม นอกจากนี้ ยังพบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงซึ่งพบได้น้อย ได้แก่ อาการชักในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ และผู้ป่วยที่มี การทำงานของไตบกพร่อง⁵ จากงานวิจัยมีรายงานอุบัติ การณ์ชักในผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจที่ได้รับ tranexamic acid ร้อยละ 0.9-2.5 และพบอุบัติการณ์ชักมากขึ้นหากได้รับ ยาในขนาดสูง^{10,15}

กลไกการเกิดอาการชักจาก tranexamic acid^{9,15-16}

ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดอาการชักจาก tranexamic acid ที่แน่ชัด แต่คาดว่า tranexamic acid มีโครงสร้างโมเลกุลที่คล้ายคลึงกับ γ -amino-butyric acid type A ($GABA_A$) และ glycine จึงออกฤทธิ์โดยการยับยั้งที่ $GABA_A$ และ glycine receptor ใน ระบบประสาทส่วนกลาง โดย tranexamic acid มีความสามารถในการจับ (affinity) glycine receptor มากกว่า glycine ประมาณ 10 เท่า ซึ่ง GABA และ glycine เป็น สารสื่อประสาทชนิดยับยั้ง (inhibitory neurotransmitter) ของระบบประสาทส่วนกลางในสมองและไขสันหลัง เมื่อ tranexamic acid ยับยั้ง receptor ของ neu-rotransmitter ทั้งสองชนิดจึงมีผลทำให้ไม่เกิดการยับยั้ง การส่งสัญญาณระหว่างเซลล์ ส่งผลให้เซลล์ประสาทถูก กระตุ้นมากกว่าปกติ เพิ่ม neuronal excitation และ

แสดงเป็นอาการชัก

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการชักจาก tranexamic acid

1. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งมีค่าอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate: eGFR) ต่ำกว่า 30 mL/min/1.73 m² มีความเสี่ยงในการเกิดอาการชักจาก tranexamic acid มากกว่าผู้ป่วยที่มี eGFR มากกว่า 60 mL/min/1.73 m² เนื่องจากยาถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไต หากอัตราการกำจัดยาลดลงจะทำให้ระดับ tranexamic acid ในเลือดและใน CSF คงอยู่นานขึ้น ดังนั้น จึงมีคำแนะนำให้มีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง¹⁷⁻¹⁸

2. การได้รับ tranexamic acid ขนาดสูงรวมมากกว่า 100 mg/kg ขึ้นไป เช่น การให้ยาขนาด 30 mg/kg IV bolus ตามด้วย 15 mg/kg/hr หรือ 60 mg/kg IV bolus ตามด้วย 5 mg/kg/hr จนกระทั่งสิ้นสุดการผ่าตัด ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการชัก 4.83 เท่าเมื่อเทียบกับการให้ยาขนาดต่ำ เช่น การให้ยาขนาด 10 mg/kg IV bolus ตามด้วย 1 mg/kg/hr จนกระทั่งสิ้นสุดการผ่าตัด ทั้งนี้ จากงานวิจัยพบว่า การได้รับ tranexamic acid ในขนาดทั้งหมดรวมประมาณ 50 mg/kg ซึ่งจัดอยู่ในขนาดยาระดับต่ำ เมื่อวัดระดับ tranexamic acid ในเลือดมีความเข้มข้น 10-15 mcg/mL มีประสิทธิภาพเพียงพอที่จะยับยั้งกระบวนการละลายลิ่มเลือดได้ โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงในการชัก^{8,12,16,19,20}

3. ชนิดและระยะเวลาในการผ่าตัด การทำหัตถการผ่าตัดเปิดหัวใจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการชัก เนื่องจากเป็นหัตถการที่เสี่ยงในการเกิดภาวะฟองอากาศในหลอดเลือด (air embolism) ทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ ซึ่งฟองอากาศในหลอดเลือดสามารถบวกรบกวน BBB ทำให้ tranexamic acid เข้าสู่ CSF มากขึ้นจนส่งผลให้เกิดอาการชักได้ นอกจากนี้ความเสี่ยงยังเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ต้องหยุดระบบไหลเวียนที่อุณหภูมิต่ำ (deep hypothermic circulatory arrest: DHCA)²¹ และในผู้ป่วยที่ต้องใช้ CPB เป็นระยะเวลานานกว่า 150

นาที^{15,17,19}

4. ผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุมากกว่า 70 ปี และมีคะแนน APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) มากกว่า 20 ซึ่งหากมีการประเมินผู้ป่วยด้วยคะแนน APACHE II พบว่า ยิ่งคะแนนสูงแสดงว่าผู้ป่วยมีความรุนแรงของการเจ็บป่วยมาก และเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากขึ้น^{15,17,20} นอกจากนี้ ผู้ป่วยสูงอายุจะมีการกำจัดยาออกจากร่างกายลดลงเนื่องจากการทำงานของไตลดลงเมื่ออายุมากขึ้น²⁰

อาการแสดงทางคลินิก^{15,22}

อาการชักจาก tranexamic acid ในผู้ป่วยหลังผ่าตัดหัวใจ มักเกิดภายใน 5-8 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัดเสร็จ ลักษณะอาการชักเป็นได้หลายแบบ ส่วนใหญ่พบอาการชักชนิดเกร็งกระตุกทั้งตัวซึ่งมีอาการเพียง 2-3 นาที พบอาการชัก ในผู้ป่วยร้อยละ 20 แสดงเป็นการกระตุกสั้น ๆ ไม่เป็นจังหวะเฉพาะส่วน (myoclonic movement) และมีผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยที่อาการชักจะดำเนินต่อเนื่องเป็นภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) นอกจากนี้ พบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30-60 มีชักซ้ำภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังจากผ่าตัดหัวใจ

การวินิจฉัย^{15,16,21,22}

วินิจฉัยจากอาการทางคลินิกของผู้ป่วย การตรวจร่างกาย และติดตามตรวจวัดคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalography: EEG) ซึ่งหากมีการติดตาม EEG ในระยะแรกหลังจากผ่าตัดจะสามารถช่วยแยกแยะระหว่างภาวะหนาวสั่น (shivering) การกระตุกสั้น ๆ ไม่เป็นจังหวะเฉพาะส่วน และอาการชักได้ สำหรับลักษณะคลื่นไฟฟ้าสมองผิดปกติจาก tranexamic acid ที่ตรวจพบอาจเป็นชนิด rhythmic spikes poly-spikes และ poly-spike-wave activity ซึ่งมีลักษณะเร็วและแหลม มักพบอาการชักจาก tranexamic acid เมื่อผู้ป่วยมีระดับยาในเลือดมากกว่า 20 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งจากงานวิจัย พบว่า ระดับยาในเลือดที่ทำให้เกิดอาการชักมีความสัมพันธ์กับการได้ยา tranexamic acid ขนาด

สูงรวมมากกว่า 100 mg/kg ขึ้นไป

แนวทางการรักษา

ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำเรื่องการรักษาอาการชักจาก tranexamic acid อย่างชัดเจน แต่เป็นการรักษาแบบประคับประคองเพื่อให้ผู้ป่วยมีอาการคงที่ โดยมีคำแนะนำในการให้ยาเพื่อรักษาอาการชักจากยา ดังแสดงในตารางที่ 1 นอกจากนี้ เมื่อพิจารณากลไกการเกิดอาการชักจาก tranexamic acid มีงานวิจัยที่แนะนำให้ใช้ยากลุ่มระงับความรู้สึก (anesthetics) ซึ่งออกฤทธิ์เป็น positive allosteric modulator ต่อ glycine receptor ได้แก่ isoflurane, sevoflurane, desflurane และ propofol เพื่อแทนที่ tranexamic acid ที่จับกับ glycine receptor^{15,22}

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 60 ปี น้ำหนัก 47.5 กิโลกรัม ดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI) 18.1 กิโลกรัม/

ตารางเมตร มาด้วยอาการเหนื่อยแน่นหน้าอกมากขึ้น 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติความเจ็บป่วยในปัจจุบัน

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยง่ายเมื่อออกกำลังกาย เจ็บแน่นกลางอก ไม่ร้าวไปไหน เมื่อหยุดพักแล้วอาการดีขึ้น นอนราบได้ ไม่บวม มีความรุนแรงของอาการจำแนกตาม New York Heart Association (NYHA) เพิ่มขึ้นจาก functional class I เป็น II

1 วัน ก่อนมาโรงพยาบาลผู้ป่วยมีอาการเจ็บหน้าอกขณะเดินในบ้าน คะแนนความปวด 7/10 นิ่งพักแล้วอาการดีขึ้น นอนราบได้ NYHA functional class เพิ่มขึ้นจาก II เป็น III

ประวัติความเจ็บป่วยในอดีต

1. ภาวะลิ้นหัวใจไมตรัลและเอออร์ติคตีบ (moderate aortic valve stenosis and moderate mitral valve stenosis) มีค่าการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction: LVEF) 61% เมื่อ 2 ปีก่อน

ตารางที่ 1 รายการและขนาดยาสำหรับผู้ใหญ่ในการรักษาอาการชักจากยาโดยทั่วไป²³

ยา	ขนาดยาเริ่มต้น	ขนาดยาให้แบบต่อเนื่อง
First line drugs		
Diazepam	5-10 mg IV bolus นาน 2-5 นาที (ขนาดยาสูงสุด 10 mg/dose) สามารถให้ซ้ำได้ทุก 5-20 นาที	-
Midazolam	0.05-0.2 mg/kg IV bolus นาน 20-30 วินาที (ขนาดยาสูงสุด 10 mg/dose) หรือ 0.1-0.2 mg/kg IM (ขนาดยาสูงสุด 10 mg/dose)	0.05-2 mg/kg/hr ปรับยาตาม EEG
Second line drugs		
Phenobarbital	15-20 mg/kg IV ไม่เกิน 1 mg/kg/min สามารถให้ยาเพิ่ม 5-10 mg/kg/dose หลังจากได้ยา dose แรกไปแล้ว 10 นาที	-
Propofol	1-2 mg/kg IV	1.5-10 mg/kg/hr ปรับยาตาม EEG
Thiopental	2-7 mg/kg IV ไม่เกิน 1 mg/kg/min	0.5-5 mg/kg/hr ปรับยาตาม EEG

EEG = electroencephalography

2. ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease: ESRD) ฟอกไต 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และเป็นผู้ป่วยรอปปลูกถ่ายไต

3. ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบตติยภูมิ (tertiary hyperparathyroidism)

รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล

1. Alfacalcidol (0.5 mcg)	2x1 po pc
2. Calcium carbonate (600 mg)	1x3 po pc
3. Enalapril (20 mg)	1x1 po pc
4. Amlodipine (5 mg)	1x1 po pc
5. Isosorbide mononitrate (20 mg)	1x2 po ac
6. Sodium bicarbonate (300 mg)	1x1 po pc
7. Aspirin (81 mg)	1x1 po pc
8. Atorvastatin (40 mg)	1x1 po pc
9. Erythropoietin alpha	3,000 IU SC weekly

ประวัติทางสังคม ปฏิเสธประวัติการดื่มสุราและสูบบุหรี่

ประวัติการแพทย์ ปฏิเสธการแพ้ยาและอาหาร

หลังจากแพทย์ได้ตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiogram: ECHO) วินิจฉัยเป็นภาวะโรคลิ้นหัวใจไมตรัลและเอออร์ติคตีบ และลิ้นหัวใจไตรคัสปิดรั่ว (severe mitral valve stenosis, moderate aortic valve stenosis, moderate tricuspid valve regurgitation) มี LVEF 50% ซึ่งลดลงจากเดิม แพทย์จึงวางแผนเปลี่ยนลิ้นหัวใจไมตรัลและเอออร์ติค รวมทั้งซ่อมแซมลิ้นหัวใจไตรคัสปิด

ก่อนผ่าตัด ผู้ป่วยได้รับการตรวจการไหลเวียนของหลอดเลือดในสมองและหลอดเลือดแดงใหญ่ที่คอ (carotid duplex ultrasonography and transcranial doppler ultrasonography: CDUS and TCD) เนื่องจากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันหลังผ่าตัด ซึ่งไม่พบความผิดปกติใด ๆ

ระหว่างเข้าห้องผ่าตัดผู้ป่วยได้รับการทำ CPB เป็นระยะเวลา 4 ชั่วโมง 11 นาที ใช้ระยะเวลาผ่าตัดรวมทั้งหมด 8 ชั่วโมง 30 นาที ได้รับ tranexamic acid 30

mg/kg IV bolus ตามด้วย 5 mg/kg/hr ขนาดยารวมทั้งหมด 104 mg/kg ตั้งแต่วินิจฉัยจนกระทั่งสิ้นสุดการผ่าตัด และได้รับยา 16 mg/kg/hr ในหอผู้ป่วยวิกฤตต่ออีก 20 นาที

ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อบริเวณแผลผ่าตัดเป็น cefuroxime 750 mg IV จำนวน 2 ครั้ง โดยได้รับยาก่อนเริ่มผ่าตัด 1 ชั่วโมง เป็นครั้งที่ 1 เวลา 9.10 น. และครั้งที่ 2 เวลา 13.10 น. ซึ่งห่างกัน 4 ชั่วโมงในห้องผ่าตัด สำหรับยาในกลุ่มอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับขณะผ่าตัด ได้แก่

1. ยานำสลบ (general anesthetic) คือ sevoflurane ซึ่งเป็นยาสลบสูดดมชนิดไอระเหย (inhalational anesthetic) และ etomidate ซึ่งเป็นยาระงับความรู้สึกชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยได้รับในช่วงต้นของการนำสลบ จากนั้นผู้ป่วยได้รับ propofol IV ต่อเนื่องจนกระทั่งสิ้นสุดการผ่าตัด เพื่อรักษาระดับการระงับความรู้สึก (maintenance of anesthesia)

2. ยาหย่อนกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking drug) คือ rocuronium

3. ยาเสริม (adjunct) ร่วมกับการให้ยาระงับความรู้สึก เพื่อคงระดับการสลบ คือ fentanyl และ midazolam

4. ยากระตุ้นหัวใจและหดกล้ามเนื้อหลอดเลือด (inotrope and vasopressor) เพื่อเพิ่มความดันโลหิตและรักษาสัญญาณชีพของผู้ป่วยให้คงที่ระหว่างผ่าตัด คือ adrenaline, noradrenaline และ milrinone

หลังจากออกจากห้องผ่าตัด 6 ชั่วโมงขณะอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต ผู้ป่วยมีอาการชักเกร็งกระตุก มีศีรษะกระตุกหันไปทางขวา แขนและขาทั้ง 2 ข้างเกร็งกระตุก นานประมาณ 45 วินาที จากนั้นหยุดเอง การรักษาให้ diazepam 10 mg IV หลังจากนั้นผู้ป่วยมีแขนและขาทั้ง 2 ข้างกระตุกเช่นเดิมอีกทุก 1 ชั่วโมง จำนวนทั้งหมด 4 ครั้ง อาการชักหยุดเอง แพทย์ให้ยา levetiracetam 1,000 mg IV ตามด้วย 500 mg IV once daily และให้ยาเพิ่ม 500 mg IV post HD นอกจากนี้ มีการตรวจติดตาม EEG ภายหลังจากการชักครั้งสุดท้ายประมาณ 6 ชั่วโมง

ผลการตรวจร่างกาย

Vital signs: T 37.8° C, BP 94/44 mmHg, P 82/min, RR 20/min

General appearance: comatose, on endotracheal tube (ETT)

HEENT: not pale conjunctiva

Lung: clear

Abdomen: soft, not tender

Extremities: no edema

Lymph node: not palpable all cervical, axilla, groin

Neurological sign: stupor, not follow command, pupil 2 mm reactive to light both eyes, Doll's eye intact, Gag reflex positive, motor power grade 2+ all

ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

Computerized tomography (CT) บริเวณสมอง: ไม่พบเลือดออกและไม่พบลิ่มเลือดอุดตันในสมอง

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

Electrolyte: Na 143 mEq/L, K 3.93 mEq/L, Cl 103 mEq/L, HCO₃ 20.9 mEq/L, Mg 2.97 mg/dL, Ca 9 mg/dL

Complete blood count: RBC 4.06×10³/cumm, Hb 11 g/dL, Hct 35.3%, Platelet 113×10³/mm³, WBC 11.20×10³/mm³ (Neutrophil 88%, Lymphocyte 9%)

Arterial blood gas during ETT: pH 7.322, PCO₂ 41.5 mmHg, PO₂ 100.7 mmHg, HCO₃ 21.7 mEq/L

Blood sugar: 100 mg/dL

การวินิจฉัย

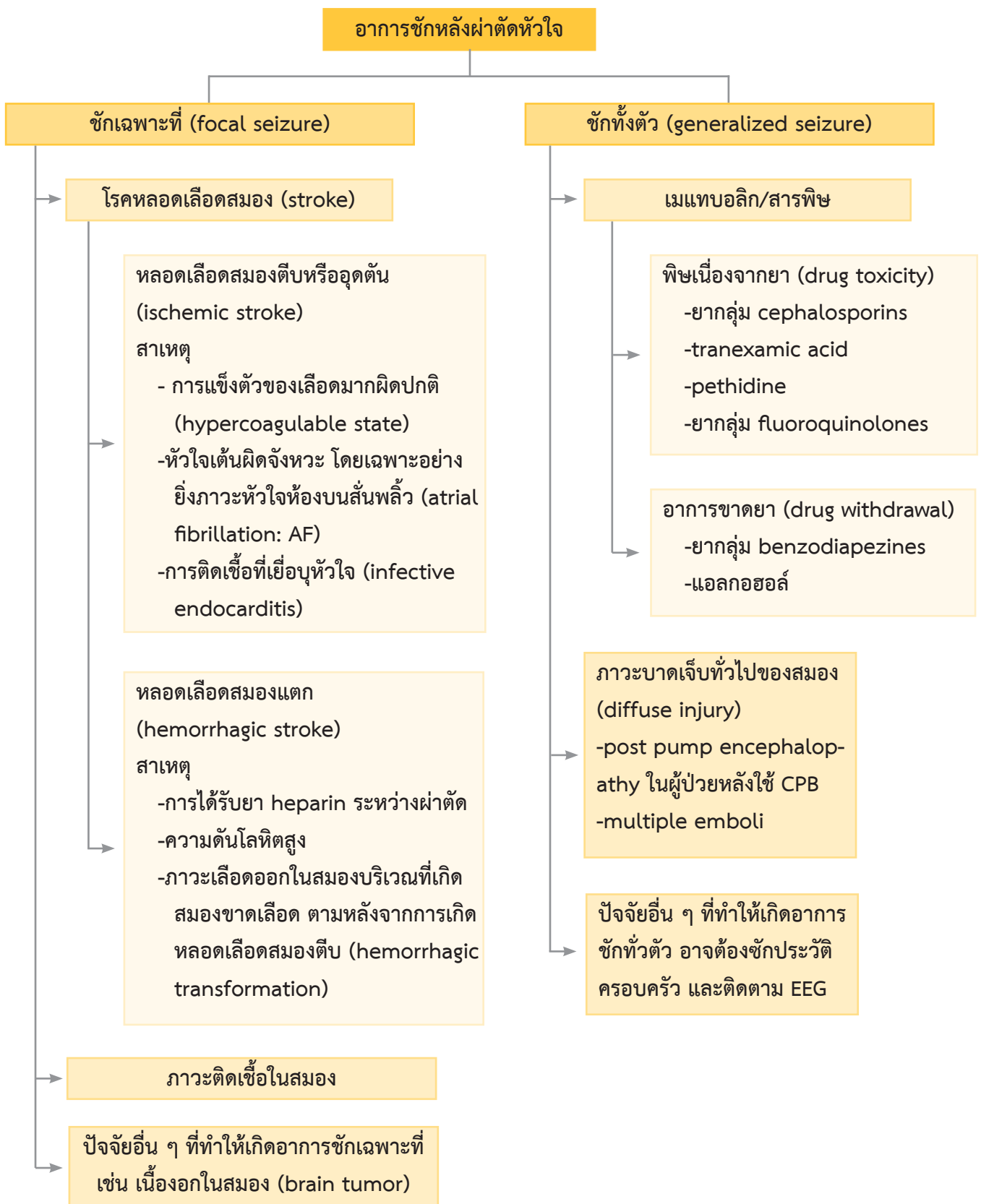
แพทย์อายุรกรรมทางระบบประสาทวินิจฉัย generalized tonic-clonic seizure จากอาการแสดงทางคลินิก ผลการตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาทอย่างชัดเจนที่อาจเป็นรอยโรคในสมอง ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณสมองไม่พบโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ผลการติดตามคลื่นไฟฟ้าสมองของ

ผู้ป่วยตลอด 24 ชั่วโมง ไม่พบคลื่นชัก (epileptiform discharges) ดังนั้น อายุรแพทย์ทางระบบประสาทจึงคิดถึงสาเหตุการชักจาก non-structural causes เช่น พิษจากยามากที่สุด เมื่อพิจารณาจากประวัติการได้รับยา onset ของอาการชัก และอาการแสดงทางคลินิก เภสัชกรและอายุรแพทย์ทางระบบประสาทคิดถึง tranexamic acid-induced seizure มากที่สุด เภสัชกรทำการประเมินตาม Naranjo's algorithm ได้ในระดับอาจจะใช่ (possible)

อภิปราย

ผู้ป่วยชายอายุ 60 ปี มีโรคประจำตัวเป็น ESRD ต้องบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เข้ารับการผ่าตัดเพื่อเปลี่ยนและซ่อมแซมลิ้นหัวใจหลังจากออกจากห้องผ่าตัด 6 ชั่วโมง ผู้ป่วยมีอาการชักชนิดเกร็งกระตุกทั่วตัวเป็นระยะเวลา 45 วินาที และมีอาการชักซ้ำอีก 4 ครั้ง ทุก 1 ชั่วโมง สำหรับการวินิจฉัยอาการชักหลังผ่าตัดหัวใจควรทำการแยกชนิดของอาการชักเป็น 2 ประเภท ดังแผนภาพที่ 1 คือ อาการชักเฉพาะที่ (focal seizure) และอาการชักทั้งตัว (generalized seizure) เนื่องจากมีความสำคัญในการแยกสาเหตุของอาการชักได้ โดยผู้ป่วยที่มีอาการชักเฉพาะที่มักมีสาเหตุจากโรคหลอดเลือดสมองชนิดเฉียบพลัน (acute stroke) และการติดเชื้อในสมอง ส่วนอาการชักทั้งตัวมักมีสาเหตุจากความผิดปกติทางเมแทบอลิกหรือพิษจากยา เช่น ยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporins, tranexamic acid และ pethidine เป็นต้น หรืออาจเกิดจากการขาดยา (drug withdrawal) เช่น แอลกอฮอล์ และยากลุ่ม benzodiazepines²² นอกจากนี้ ในผู้ป่วยหลังใช้ CPB อาจทำให้เกิดภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราวหรือเกิดการบาดเจ็บทั่วไปของเนื้อสมองจึงส่งผลให้เกิดอาการชักทั้งตัว²⁴

จากรายงานการตรวจร่างกายของแพทย์ พบว่าผู้ป่วยหลักก็ยังสามารถตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่รุนแรงและกระตุ้นซ้ำ ๆ กันหลายครั้งได้ เช่น deep pain เป็นต้น แต่เมื่อหยุดกระตุ้นผู้ป่วยจะหลับตาลงไปอีก (stupor) ไม่พบความผิดปกติของรูม่านตาซึ่งสามารถแปลผลได้



แผนภาพที่ 1 แนวทางการหาสาเหตุอาการชักหลังการผ่าตัดหัวใจ²²

ว่า ไม่มีความผิดปกติของสมองระหว่าง thalamus และ pons ซึ่งเป็นประสาทสมองคู่ที่ 3 (oculomotor nerve: CNIII) สำหรับการตรวจพบ Doll's eye แสดงว่าไม่มีความผิดปกติบริเวณก้านสมอง และการตรวจพบ gag reflex แสดงว่าไม่มีความผิดปกติของก้านสมองรวมทั้งประสาทสมองคู่ที่ 9 (glossopharyngeal nerve: CNIX) และ 10 (vagus nerve: CNX) ซึ่งผลการตรวจร่างกายดังกล่าว สรุปได้ว่า ไม่พบความผิดปกติของระบบประสาทเฉพาะที่ (focal neurological deficit) อย่างชัดเจน

จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการผู้ป่วยมีค่า electrolyte ปกติ จึงไม่คิดถึงสาเหตุของอาการชักจากความผิดปกติของ electrolyte ได้แก่ ภาวะโซเดียมต่ำหรือสูง ภาวะแคลเซียมต่ำหรือสูง ภาวะแมกนีเซียมต่ำ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหรือสูง^{22,23,25} จากการคำนวณ arterial blood gas และ electrolyte แปลผลได้ว่าผู้ป่วยมีภาวะ mixed wide anion gap metabolic acidosis ร่วมกับ metabolic alkalosis โดยพบรายงานของการเกิด metabolic alkalosis ที่ส่งผลให้เกิดอาการชักและ coma ได้ ซึ่งผู้ป่วยโดยทั่วไปมักไม่มีอาการใด ๆ หากระดับ HCO_3^- น้อยกว่า 40 mEq/L แต่พบความสัมพันธ์ระหว่างอาการชักกับระดับ HCO_3^- ที่มากกว่า 50 mEq/L ขึ้นไป²⁶ ในผู้ป่วยรายนี้มีระดับ HCO_3^- 20.9 mEq/L (ค่าปกติ 22-26 mEq/L) จึงคาดว่าไม่ใช่สาเหตุของอาการชัก

ผู้ป่วยรายนี้ประวัติเดิมไม่เคยมีอาการชักหรืออาการผิดปกติทางระบบประสาทมาก่อนเกิดอาการชักเกร็งกระตุกทั่วตัว ผลตรวจร่างกายโดยอายุรแพทย์ระบบประสาทไม่พบความผิดปกติของระบบประสาทอย่างชัดเจนเมื่อเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณสมองไม่พบเลือดออกหรือลิ่มเลือดอุดตันในสมองจึงคิดถึง acute stroke น้อย ผลทางห้องปฏิบัติการไม่พบความผิดปกติทางเคมี-แทบอลิก และไม่สงสัยการติดเชื้อในสมองเนื่องจากมี white cell count ปกติ แพทย์จึงคิดถึงอาการชักจากพิษของยา และปรึกษาเภสัชกรร่วมประเมินเรื่อง drug-induced seizure

เภสัชกรสามารถใช้หลักการประเมินผู้ป่วยโดยทั่วไปในกรณีสงสัยอาการชักจากพิษของยา โดยการตัด

สาเหตุร่วมอื่น ๆ ออก เนื่องจากสาเหตุของอาการชักอาจมาจากหลายปัจจัย เช่น การติดเชื้อ ความผิดปกติของ electrolyte การขจัดยาลดลงจากการทำงานของตับ และไตที่ลดลง เป็นต้น และพิจารณาจากคำถาม 10 ข้อ ดังต่อไปนี้²⁷

1. ผู้ป่วยเริ่มยาเมื่อไร (ระยะเวลาการใช้ยา)
2. ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับคือเท่าไร (ขนาดยาเริ่มต้น ขนาดยาปัจจุบัน และมีการเพิ่มหรือลดขนาดยาหรือไม่)
3. มีการเปลี่ยนแปลงขนาดของยาที่ผู้ป่วยได้รับ โดยแพทย์หรือไม่ และผู้ป่วยใช้ยาในขนาดเท่าไร (ถูกต้องตามคำสั่งแพทย์หรือไม่)
4. ผู้ป่วยรับประทานยาหรือใช้ยาถูกต้องหรือไม่ (มีความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยใช้ยาเกินขนาดที่แพทย์สั่งหรือไม่)
5. ผู้ป่วยใช้ยาร่วมชนิดอื่นใดในขณะนี้บ้างหรือไม่
6. ผู้ป่วยมีการใช้ยาใหม่ที่ไม่เคยใช้มาก่อนเมื่อเร็ว ๆ นี้หรือไม่
7. ผู้ป่วยมีเชื้อยารับประทานเองหรือไม่
8. ผู้ป่วยรับประทานสมุนไพร หรือยาทางเลือก หรือรักษาโดยศาสตร์การแพทย์ทางเลือก (homeopathic) หรือไม่
9. ผู้ป่วยรับประทานวิตามิน หรืออาหารเสริมใดหรือไม่
10. ผู้ป่วยดื่มแอลกอฮอล์ และ/หรือ ใช้สารเสพติดใดหรือไม่

จากการพิจารณาประวัติเดิมของผู้ป่วยปฏิเสธการใช้วิตามิน สมุนไพร อาหารเสริมทุกชนิด ไม่พบประวัติดื่มแอลกอฮอล์หรือการใช้สารเสพติด และไม่เคยรับประทานยากลุ่ม benzodiazepines มาก่อน เภสัชกรจึงไม่คิดถึงอาการขาดยาและทำให้เกิดอาการชัก แต่ระหว่างรับการผ่าตัดเปลี่ยนและซ่อมแซมลิ้นหัวใจมีการใช้ CPB และได้รับยาที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการชัก ได้แก่ tranexamic acid ขนาดสูงรวมทั้งหมด 104 mg/kg เพื่อป้องกันกระบวนการ fibrinolysis และได้รับ cefuroxime ขนาด 750 mg จำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 4

ชั่วโมง ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ จึงมีความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยอาจเกิดอาการชักจากพิษของยา

ยาในกลุ่ม cephalosporins เมื่อมีระดับยาสะสมในระบบประสาทส่วนกลางมาก สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดอาการชักจากกลไกที่ยับยั้งการทำงานของ GABA_A receptor ทำให้เกิดการกระตุ้นกระแสประสาทเพิ่มขึ้นจนกระทั่งแสดงเป็นอาการชัก ยาที่มีรายงานอุบัติการณ์ชักมาก ได้แก่ cefazolin, ceftazidime และ cefepime ลักษณะอาการเป็นชักชนิดต่อเนื่องไร้เกร็งกระตุก (non-convulsive status epilepticus: NCSE) มักมีอาการหลังจากได้รับยาต่อเนื่องประมาณ 4 วัน และอาการดีขึ้นหลังจากหยุดยาประมาณ 2 วัน ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับ cefuroxime ซึ่งจัดเป็นยาในกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 2 (second generation) ที่มีอุบัติการณ์ชักจากยาดำรง เนื่องจากเหตุผลทางโครงสร้างของยาที่เหนี่ยวนำให้เกิดอาการชักได้น้อย²⁸⁻³⁰ นอกจากนี้ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับเป็นขนาดปกติ รวมทั้งระยะเวลาในการให้ยาซ้ำในห้องผ่าตัดมีความเหมาะสมเนื่องจากการให้ยาตามค่าครึ่งชีวิตของยา ผู้ป่วยไม่ได้รับ cefuroxime อีกหลังจากออกจากห้องผ่าตัด โดยผู้ป่วยเกิดอาการชักหลังจากได้รับ cefuroxime ครั้งสุดท้ายไป 12 ชั่วโมง และได้รับยาเพียง 2 dose (ไม่ได้รับยาต่อเนื่อง) เมื่อพิจารณาช่วงเวลาหลังจากได้รับยาจนกระทั่งมีอาการชัก (onset of seizure) รวมถึงลักษณะอาการชัก ยังไม่เข้ากับการชักจากยาในกลุ่ม cephalosporin จึงตัดสาเหตุอาการชักจาก cefuroxime ออกได้

เมื่อวิเคราะห์ถึงสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการชักหลังการได้รับ tranexamic acid พบว่า ผู้ป่วยรายนี้มีปัจจัยเสี่ยงหลายประการ ได้แก่ มีการทำงานของไตบกพร่องทำให้อัตราการกำจัดยาออกจากร่างกายทางไตลดลง ได้รับ tranexamic acid ในขนาดสูงรวมมากกว่า 100 mg/kg ระหว่างการผ่าตัด ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ได้รับยารวมทั้งหมด 104 mg/kg และได้รับการผ่าตัดเปิดหัวใจรวมทั้งมีการใช้ CPB นานกว่า 150 นาที ทั้งนี้จากการรายงานผู้ป่วย (case report) ในต่างประเทศ พบว่าอาการชักเกร็งกระตุกทั่วตัวเป็นลักษณะอาการชักที่เด่น

ชัดจากยา tranexamic acid³¹ มักเกิดภายหลังการได้รับยาไปแล้ว 5-6 ชั่วโมง เนื่องจากการเปลี่ยนแปลง BBB หลังทำ CPB จึงส่งผลให้ระดับ tranexamic acid ใน CSF สูงขึ้นได้ ซึ่งพบว่าในผู้ป่วยรายนี้มีลักษณะอาการชักและ onset of seizure เข้าได้กับยา tranexamic acid^{13,15} เมื่อเภสัชกรทำการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยาโดยใช้ Naranjo's algorithm ได้ 3 คะแนน จัดอยู่ในระดับอาจจะใช่ (possible)

แม้ว่า tranexamic acid จะมีมวลโมเลกุลประมาณ 157 Daltons จับโปรตีนต่ำ และถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไตเป็นหลัก แต่ไม่มีข้อมูลว่ายาสารารถถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้มากนักน้อยเพียงใด อย่างไรก็ตาม หลังจากที่ได้รับฟอกเลือดในวันถัดมาด้วยเครื่องไตเทียมเป็นช่วงแบบยี่ดะยะเวลา (sustained low efficiency hemodialysis: SLED) นาน 4.5 ชั่วโมง ผู้ป่วยตื่นดี ไม่มีชักเกร็งกระตุก ไม่มีอ่อนแรง และไม่มีอาการชักซ้ำอีก ผู้ป่วยได้รับการติดตามคลื่นไฟฟ้าสมองนาน 24 ชั่วโมง ไม่พบคลื่นไฟฟ้าสมองที่ผิดปกติใด ๆ หลังจากนั้นผู้ป่วยได้รับการปรับยา levetiracetam เป็นชนิดรับประทาน ก่อนกลับบ้าน และไม่มีอาการผิดปกติทางระบบประสาทหรืออ่อนแรง แพทย์มีแผนนัดตรวจเอ็กซเรย์สมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging: MRI) หลังจากผ่าตัดไป 3 เดือน

เมื่อพิจารณาการให้ยา diazepam 10 mg IV เพื่อรักษาอาการชัก ถือว่ามีความเหมาะสมในด้านข้อบ่งใช้เนื่องจากกลุ่มยา benzodiazepines เป็นยาที่แนะนำเป็นลำดับแรก (first-line drug) ในการรักษาอาการชักจากยาโดยทั่วไป และมีขนาดยาเหมาะสม ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกไต สำหรับกลไกของยาในกลุ่ม benzodiazepines เช่น diazepam และ midazolam สามารถเพิ่มการทำงานของ GABA_A receptor โดยเพิ่มความถี่ในการเปิดของ chloride channel ส่งผลให้เกิด hyperpolarization และยับยั้งการทำหน้าที่ของเซลล์ประสาทได้ ซึ่งหากผู้ป่วยมีอาการชักนานกว่า 5 นาทีขึ้นไป สามารถพิจารณา

ให้ยากันชักดังตารางที่ 1 ร่วมกันได้ 2 ชนิดเพื่อให้ผู้ป่วยหยุดชักโดยเร็วที่สุด เนื่องจากการชักเป็นเวลานาน อาจทำให้เกิดภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด (hypoxia) มีการคั่งของคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด (hypercarbia) เกิดการสูดสำลักสารจากช่องปากหรือทางเดินอาหาร (pulmonary aspiration) เกิด lactic acidosis เกิดภาวะอุณหภูมิร่างกายสูงเกินไป (hyperthermia) และเกิดภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) ได้ สำหรับยาที่แนะนำเป็นลำดับสอง (second-line drug) ได้แก่ phenobarbital²³ กรณีการให้ยากันชักภายหลังจากควบคุมอาการชักและป้องกันชักซ้ำ ในกรณีศึกษา นี้แพทย์เลือกใช้ยา levetiracetam ซึ่งมีรายงานว่าสามารถใช้ในการควบคุมอาการชักจากพิษของยาได้ทั้งกรณีผู้ป่วยมีอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว และกรณีผู้ป่วยมีภาวะชักแบบต่อเนื่อง อาการไม่พึงประสงค์จากยา levetiracetam มีน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งไม่มีรายงานการเกิดพิษต่อหัวใจในขนาดยาที่ให้ผลการรักษา (therapeutic dose)^{23,32} ซึ่งถือว่าเหมาะสมในผู้ป่วยรายนี้ซึ่งเพิ่งผ่าตัดหัวใจ ทั้งในแง่ข้อบ่งใช้และขนาดยาที่ปรับตามการทำงานของไต

ในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจนสำหรับการปรับขนาดยา tranexamic acid ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจและต้องใช้ CPB อย่างไรก็ตาม มี

งานวิจัยแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และใช้ CPB ระหว่างทำการผ่าตัด ซึ่งแนะนำขนาดยา IV bolus และขนาดยา IV infusion ที่ทำให้ผู้ป่วยมีระดับ tranexamic acid ในเลือดประมาณ 100 mcg/mL เพื่อให้สามารถยับยั้งกระบวนการสลายลิ่มเลือดได้ประมาณร้อยละ 100 โดยแบ่งตามระยะของโรคไตเรื้อรังตามนิยามของ Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) ดังตารางที่ 2

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

ผู้ป่วยที่เข้ารับหัตถการผ่าตัดหัวใจและได้รับ tranexamic acid ในขนาดสูง มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการชักชนิดที่มีการเกร็งกระตุกของกล้ามเนื้อได้ แม้ในผู้ที่ไม่มีประวัติความผิดปกติของระบบประสาทมาก่อน โดยผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปิดหัวใจโดยเฉพาะอย่างยิ่งได้รับการทำ CPB เป็นเวลานานกว่า 150 นาที และการได้รับขนาดยา tranexamic acid รวมมากกว่า 50 mg/kg เป็นต้นไป การป้องกันอาการชักจากยาทำได้โดยใช้ยาในขนาดต่ำที่สุดที่มีประสิทธิภาพในการห้ามเลือด

เภสัชกรมีบทบาทในการดูแลผู้ป่วยที่มีอาการชักหลังผ่าตัดหัวใจร่วมกับแพทย์ โดยสามารถช่วยสืบค้น

ตารางที่ 2 ขนาดยา tranexamic acid ที่แนะนำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะต่าง ๆ ตามนิยามของ KDOQI³³

ระยะของโรคไตเรื้อรัง (chronic renal dysfunction stage)	ค่าอัตราการกรองของไต (GFR) (mL/min/1.73 m ²)	ขนาดยา IV bolus ที่แนะนำใน ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการ เกิดเลือดออกหลังผ่าตัดหัวใจ (mg/kg)	ขนาดยา IV infusion ที่ แนะนำสำหรับการให้ยาต่อ เนื่องระหว่างผ่าตัดหัวใจ (mg/kg/hr)
1	≥90	30	16
2	60-89	30	11-16
3	30-59	25-30	5-10
4	15-29	25-30	3-5
5	≤15 หรือต้องการการ รักษาทดแทนไต (dialysis)	25-30	3-5

สาเหตุและปัจจัยด้านยาที่อาจทำให้เกิดอาการชักหลังผ่าตัด แนะนำยากันชักและขนาดยาที่เหมาะสมในการรักษา ติดตามอาการชักในผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ทั้งนี้ หากในอนาคตมีข้อมูลเรื่องการ

ปรับขนาดยา tranexamic acid มากเพียงพอ เกสัชกรอาจแนะนำขนาดยา tranexamic acid ที่เหมาะสมแก่ศัลยแพทย์หัวใจก่อนการผ่าตัดเพื่อป้องกันอาการชักจากยา

เอกสารอ้างอิง

1. Pabinger I, Fries D, Schöchl H, Streif W, Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(9-10):303-16.
2. Earnshaw C, Poole M. Tranexamic acid. *Basic sciences. ATOTW.* 2019;406:1-6.
3. Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia.* 2015;70 Suppl 1:50-e18. doi:10.1111/anae.12910.
4. Habbab LM, Semelhago L, Lamy A. Topical use of tranexamic acid in cardiac surgery: A meta-analysis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68(3):212-8.
5. Braile MCVB, Sabino SB, Sternieri GB, Verdi LB, Mustafa EM, Ferreira VRR, et al. Systematic review of major outcomes of tranexamic acid in cardiac surgery. *Health Sci J.* 2019;13(4:669):1-5.
6. Koster A, Faraoni D, Levy JH. Antifibrinolytic therapy for cardiac surgery: An update. *Anesthesiology.* 2015;123(1):214-21.
7. Wahba A, Milojevic M, Boer C, De Somer FM, Gudbjartsson T, van den Goor J, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;57(2):210-51.
8. Guo J, Gao X, Ma Y, Lv H, Hu W, Zhang S, et al. Different dose regimes and administration methods of tranexamic acid in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized trials. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):129.
9. Levy JH, Koster A, Quinones QJ, Milling TJ, Key NS. Antifibrinolytic therapy and perioperative considerations. *Anesthesiology.* 2018;128(3):657-70.
10. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med.* 2017;376(2):136-48.
11. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):79-111.
12. Picetti R, Shakur-Still H, Medcalf RL, Standing JF, Roberts I. What concentration of tranexamic acid is needed to inhibit fibrinolysis? A systematic review of pharmacodynamics studies. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019;30(1):1-10.
13. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: A review of its use in the management of menorrhagia. *Drugs.* 2003;63(13):1417-33.
14. Sigaut S, Tremey B, Ouattara A, Couturier R, Taberlet C, Grassin-Delye S, et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2014;120(3):590-600.
15. Lecker I, Wang DS, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. *Ann Neurol.* 2016;79(1):18-26.
16. Manji RA, Grocott HP, Leake J, Ariano RE, Manji JS, Menkis AH, et al. Seizures following cardiac surgery: The impact of tranexamic acid and other risk factors. *Can J Anaesth.* 2012;59(1):6-13.
17. Hulde N, Zittermann A, Deutsch MA, von Dossow V, Gummert JF, Koster A. Tranexamic acid and convulsive seizures after isolated coronary artery bypass surgery: The role of cardiopulmonary bypass and renal function. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020;30(4):538-40.

18. Jerath A, Yang QJ, Pang KS, Looby N, Reyes-Garces N, Vasiljevic T, et al. Tranexamic acid dosing for cardiac surgical patients with chronic renal dysfunction: A new dosing regimen. *Anesth Analg.* 2018;127(6):1323-32.
19. Kalavrouziotis D, Voisine P, Mohammadi S, Dionne S, Dagenais F. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(1):148-54.
20. Lin Z, Xiaoyi Z. Tranexamic acid-associated seizures: A meta-analysis. *Seizure.* 2016;36:70-3.
21. Tschernatsch M, Juenemann M, Alhaidar F, El Shazly J, Butz M, Meyer M, et al. Epileptic seizure discharges in patients after open chamber cardiac surgery-a prospective prevalence pilot study using continuous electroencephalography. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1418-24.
22. Hunter GR, Young GB. Seizures after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(2):299-305.
23. Chen HY, Albertson TE, Olson KR. Treatment of drug-induced seizures. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):412-9.
24. Gottesman RF, McKhann GM, Hogue CW. Neurological complications of cardiac surgery. *Semin Neurol.* 2008;28(5):703-15.
25. Nardone R, Brigo F, Trinka E. Acute symptomatic seizures caused by electrolyte disturbances. *J Clin Neurol.* 2016;12(1):21-33.
26. Soifer JT, Kim HT. Approach to metabolic alkalosis. *Emerg Med Clin N Am.* 2014;32(2):453-63.
27. Murphy K, Delanty N. Drug-induced seizures. *CNS drugs.* 2000;14(2):135-46.
28. Wanleenuwat P, Suntharampillai N, Iwanowski P. Antibiotic-induced epileptic seizures: Mechanisms of action and clinical considerations. *Seizure.* 2020;81:167-74.
29. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: Management considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(3):381-93.
30. Arkaravichien T. Cephalosporins induced seizures. *Srinagarind Med J.* 2009;24(2):173-6.
31. Brouwer ME, McMeniman WJ. Seizures following cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol.* 2016;48(3):137-40.
32. Lee T, Warrick BJ, Sarangarm P, Alunday RL, Bussmann S, Smolinske SC, et al. Levetiracetam in toxic seizures. *Clin Toxicol.* 2018;56(3):175-81.
33. Jerath A, Yang QJ, Pang KS, Looby N, Reyes-Garces N, Vasiljevic T, et al. Tranexamic acid dosing for cardiac surgical patients with chronic renal dysfunction: A new dosing regimen. *Anesth Analg.* 2018;127(6):1323-32.

กรดกัดแก้ว

Hydrofluoric Acid

ธนพล นิมสมบุญ, ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมชุมชน)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: thanapon.nim@mahidol.edu

นันทนา นิมสมบุญ, ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมชุมชน)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: nuntana.nim@mahidol.ac.th

Thanapon Nimsomboon, B.Sc. in Pharm.,
M.Pharm. (Community Pharmacy)
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
Corresponding author e-mail: thanapon.nim@mahidol.edu

Nuntana Nimsomboon, B.Sc. in Pharm.,
M.Pharm. (Community Pharmacy)
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
e-mail: nuntana.nim@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

กรดกัดแก้วหรือกรดไฮโดรฟลูออริก เป็นกรดอ่อนที่มีความเป็นพิษที่รุนแรง ผู้ป่วยสัมผัสกรดกัดแก้วได้หลายช่องทาง ได้แก่ ทางผิวหนัง ทางดวงตา ทางทวารหนัก การสูดดม และการรับประทาน พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่สัมผัสกรดกัดแก้วทางผิวหนัง โดยกรดกัดแก้วจะดูดซึมเข้าไปภายในเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง และแตกตัวออกเป็นไฮโดรเจนไอออน และฟลูออไรด์ไอออน ต่อมาฟลูออไรด์ไอออนจะจับกับแคลเซียมไอออนในเลือดอย่างรวดเร็ว ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ และผู้ป่วยจะมีอาการปวดอย่างรุนแรง กรณีที่สัมผัสกรดกัดแก้วที่มีความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 20 เป็นบริเวณกว้างมากกว่าร้อยละ 2.5 ของพื้นที่ผิวกาย อาจเกิดอาการพิษต่อระบบอื่น ๆ ของร่างกายซึ่งมีความรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ ยาที่ใช้เป็นยาด้านพิษ คือ แคลเซียมกลูโคเนต ซึ่งสามารถนำมาเตรียมเป็นแคลเซียมกลูโคเนตที่มีรูปแบบและความแรงที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยที่สัมผัสกรดกัดแก้วผ่านทางช่องทางต่าง ๆ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจดูลักษณะรอยโรค การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และการตรวจระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด โดยเฉพาะผู้ป่วยที่รับประทานกรดกัดแก้ว หรือ ผู้ป่วยที่สัมผัสกรดกัดแก้วที่ผิวหนังเป็นบริเวณกว้าง หรือ ผู้ป่วยที่สูดดมก๊าซไฮโดรเจนฟลูออไรด์ หรือ

Abstract

Hydrofluoric acid (glass etching acid) is a weak acid with a strong toxicity. Patients can be exposed to glass etching acid through various routes, including skin or eye exposure, inhalation and ingestion. Most patients exposed by skin exposure. Hydrofluoric acid is absorbed into the deeper tissues and broken down into hydrogen ions and fluoride ions. Fluoride ions avidly bind to blood calcium ions, resulting in low blood calcium levels and severe pain. The patients who exposed to hydrofluoric acid with a concentration greater than 20% over a wide area (> 2.5% of the body surface area) may develop systemic toxicity, which can be life-threatening. The antidote for treatment of hydrofluoric acid poisoning is calcium gluconate which can be prepared in an appropriate dosage form and strength for individual patient treatment. The skin lesions, electrocardiogram and serum electrolyte should be investigated in patients with hydrofluoric acid ingestion, exten-

รับบทความ: 21 ตุลาคม 2564

แก้ไข: 17 มีนาคม 2565

ตอบรับ: 6 เมษายน 2565

ไอระเหยของกรดกัดแก้วเป็นเวลานาน หากมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติควรให้การรักษาโดยให้แคลเซียมกลูโคเนตทางหลอดเลือดดำทันที โดยไม่ต้องรอผลการตรวจระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด

sive skin exposure and prolonged inhalation of hydrogen fluoride gas or hydrofluoric acid fumes. In the presence of abnormal electrocardiogram, intravenous calcium gluconate should be administered immediately without waiting for the results of blood electrolyte level test.

คำสำคัญ: กรดกัดแก้ว; กรดไฮโดรฟลูออริก; แคลเซียมกลูโคเนต

Keyword: glass etching acid; hydrofluoric acid; calcium gluconate

การอ้างอิงบทความ:

ชนพล นิมสมบุญ, นันทนา นิมสมบุญ. กรดกัดแก้ว. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32 (1):28-38.

Citation:

Nimsomboon T, Nimsomboon N. Hydrofluoric acid. Thai J Hosp Pharm. 2022;32 (1):28-38.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

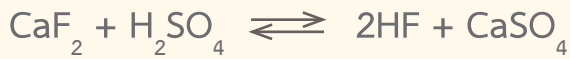
1. มีความรู้เกี่ยวกับภาวะพิษจากกรดกัดแก้ว
2. สามารถให้คำแนะนำเกี่ยวกับแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจากกรดกัดแก้ว

บทนำ

กรดกัดแก้ว หรือ กรดไฮโดรฟลูออริก (hydrofluoric acid, HF) เป็นกรดที่มีความสามารถในการละลาย silica ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของแก้ว จึงเป็นที่มาของชื่อ “กรดกัดแก้ว” จากข้อมูลทางประวัติศาสตร์พบว่า เริ่มมีการใช้กรดกัดแก้วตั้งแต่ปี ค.ศ.1529 โดย Georgius Agricola กล่าวถึงการใช้สินแร่ฟลูออไรต์ (fluorite, fluorospar) ซึ่งมี ฟลูออรีน (fluorine) เป็นส่วนประกอบ เพื่อลดจุดหลอมเหลวของสินแร่อื่นหลายชนิด ทำให้ประหยัดเวลาและเชื้อเพลิงในการถลุงแร่ ต่อมาในปี ค.ศ.1670 Heinrich Schwanhard ซึ่งเป็นศิลปินในเมือง Nuremberg ประเทศเยอรมนี พบว่า เมื่อเติมกรดแก่ลงในสินแร่ฟลูออไรต์จะเกิดก๊าซบางชนิด ซึ่งมีความสามารถในการกัดแก้ว และนำมาสร้างผลงานทางศิลปะเป็นชิ้นงานแก้วที่มีลวดลายต่าง ๆ ต่อมาในปี ค.ศ.1780 Carl Wilhelm Scheele ซึ่งเป็นนักเคมีชาวสวีเดน ได้ศึกษาก๊าซที่มีความสามารถในการกัดแก้วดังกล่าว พบว่ามีคุณสมบัติเป็นกรด จึงตั้งชื่อว่ากรดฟลูออริก (fluoric acid) ต่อมา

ในปี ค.ศ.1810 มีการค้นพบธาตุคลอรีน (chlorine) และฟลูออรีน ซึ่งเป็นธาตุในหมู่แฮโลเจน (halogen) จึงมีการเปลี่ยนชื่อจากกรดฟลูออริกเป็นกรดไฮโดรฟลูออริก ซึ่งใช้กันมาจนถึงปัจจุบัน^{1,2} ปัจจุบันมีการนำกรดกัดแก้วมาใช้ประโยชน์ในอุตสาหกรรมต่าง ๆ ได้แก่ การทำความสะอาดก่อนขึ้นรูป การกัดซิลิกา (silica) ที่เป็นวัตถุดิบในการทำแผงวงจรอิเล็กทรอนิกส์ การชุบโลหะด้วยไฟฟ้า การฟอกหนัง การกัดสนิมโลหะ การทำความสะอาดกระเบื้อง การทำความสะอาดหินอ่อนและหินทราย การให้บริการทำความสะอาดรถยนต์ การผลิตฟีนอลอม สารเคมีในห้องปฏิบัติการ และใช้ในอุตสาหกรรมปิโตรเลียม เป็นต้น^{2,3}

กรดกัดแก้วเป็นกรดอนินทรีย์ที่สังเคราะห์จากปฏิกิริยาทางเคมีระหว่างฟลูออไรต์หรือแคลเซียมฟลูออไรต์ (calcium fluoride, CaF_2) กับกรดซัลฟิวริก (sulfuric acid, H_2SO_4) เกิดเป็นกรดไฮโดรฟลูออริก (hydrofluoric acid, HF) ในสถานะก๊าซ ซึ่งเมื่อถูกทำให้เย็นลง จะเปลี่ยนสถานะจากก๊าซเป็นของเหลว ดังแสดงในรูปที่ 1⁴

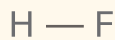


รูปที่ 1 ปฏิกิริยาทางเคมีในการสังเคราะห์กรดกัดแก้ว⁴

ผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ ซึ่งศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช เคยได้รับรายงานว่ามีส่วนประกอบเป็นกรดกัดแก้ว ได้แก่ น้ำยาเซ็ดกระจก (บางชนิด) น้ำยาทำความสะอาดอ่างอาบน้ำและสุขภัณฑ์ (บางชนิด) น้ำยากัดสนิม (บางชนิด) น้ำยาที่ใช้เช็ดทำความสะอาดโครเมียมในร้านทำความสะอาดรถยนต์ และกรดกัดแก้วที่ใช้ทำชิ้นงานกัดกระจกหรือแก้วให้มีลวดลายต่าง ๆ

คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของกรดกัดแก้ว

- สูตรโครงสร้างทางเคมี³ ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างทางเคมีของกรดกัดแก้ว³

- ชื่อทางเคมี³: กรดไฮโดรฟลูออริก
- ชื่ออื่น^{3,5}: กรดกัดแก้ว กรดกัดลายกระจก กรดกัดสนิม ไฮโดรเจนฟลูออไรด์ (hydrogen fluoride), fluorohydric acid, aqueous hydrogen fluoride, fluorwasserataffsäure, acide hydrofluorique, acide fluorhydrique, acide fluorique และกรดฟลูออริก
- ลักษณะทางกายภาพ^{3,5}: ก๊าซหรือของเหลวใส ไม่มีสี (มีสีเขียวในรายงานบางฉบับ) มีกลิ่นฉุนอย่างรุนแรง
- มวลโมเลกุล⁶: 20.01
- จุดเดือด⁶: 20 องศาเซลเซียส (68 องศาฟาเรนไฮต์) ที่ 760 มิลลิเมตรปรอท
- จุดเยือกแข็ง⁶: -83 องศาเซลเซียส (-117.4 องศาฟาเรนไฮต์)
- ความถ่วงจำเพาะ⁶: 0.99 (ที่อุณหภูมิ -7 องศา

เซลเซียส หรือ 19.4 องศาฟาเรนไฮต์) หรือ 1 (ที่อุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียส หรือ 68 องศาฟาเรนไฮต์)

- ความหนาแน่น⁶: 1.002 (ที่อุณหภูมิ 0 และ 4 องศาเซลเซียส)
- ความเป็นกรดต่าง⁶: เป็นกรดอ่อน มีค่า pKa = 3.15
- ค่าการละลาย⁶: เข้ากับน้ำได้ ละลายในแอลกอฮอล์และตัวทำละลายอินทรีย์หลายชนิดได้ดี
- ความสามารถในการติดไฟ⁶: ไม่ติดไฟ

อันตรายจากการสัมผัสกรดกัดแก้ว

American Association of Poison Control Centers (AAPCC) ได้รวบรวมข้อมูลตั้งแต่ปี พ.ศ. 2554 – 2558 พบว่า มีผู้ที่สัมผัสกรดกัดแก้วจำนวน 2,761 คน ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจนถึงแก่ชีวิตจำนวน 6 คน² และจากข้อมูลของศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช รวบรวมตั้งแต่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2562 – 31 สิงหาคม พ.ศ. 2564 พบว่า มีผู้ป่วยที่สงสัยว่าสัมผัสกรดกัดแก้วจำนวน 2 คน ซึ่งเป็นการสัมผัสโดยอุบัติเหตุทั้งหมด และไม่มีผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจนถึงแก่ชีวิต

อันตรายจากกรดกัดแก้วจะเกิดขึ้นเมื่อมีการสัมผัสส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย ได้แก่ ผิวหนัง ดวงตา ระบบทางเดินหายใจ และระบบทางเดินอาหาร^{2,3} จากรายงานในต่างประเทศ และข้อมูลของศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช พบว่า ผู้ป่วยเกิดอันตรายจากกรดกัดแก้วจากการสัมผัสทางผิวหนังมากที่สุด^{7,8} ความเข้มข้นของกรดกัดแก้วที่พบบ่อย ได้แก่ ร้อยละ 0.5, 8, 20, 50 และ 70³ โดยกรดกัดแก้วที่มีความเข้มข้นสูงจะพบการใช้ในอุตสาหกรรม ส่วนกรดกัดแก้วที่ขายตามท้องตลาดจะมีความเข้มข้นร้อยละ 6-12⁷

พยาธิสรีรวิทยา

เมื่อกรดกัดแก้วสัมผัสร่างกายด้วยวิธีต่าง ๆ ได้แก่ การสัมผัสทางผิวหนัง การสัมผัสบริเวณดวงตา การรับประทาน การสูดดม และการสัมผัสทางทวารหนัก กรดกัดแก้วจะดูดซึมเข้าสู่ร่างกายโดยมีค่าสัมประสิทธิ์การ

ซึมผ่าน (permeability coefficient) เท่ากับ 1.4×10^{-4} เซนติเมตรต่อวินาที เมื่อกรดกัดแก้วซึมผ่านเข้าไปภายในเนื้อเยื่อของร่างกาย กรดกัดแก้วจะแตกตัวเป็น ไฮโดรเจนไอออน (H^+) และ ฟลูออไรด์ไอออน (F^-) หลังจากนั้น ฟลูออไรด์ไอออน จะเข้าจับ calcium ions (Ca^{2+}) และ magnesium ions (Mg^{2+}) ที่มีอยู่ทั้งภายใน เซลล์ และภายนอกเซลล์อย่างรวดเร็ว เกิดเป็นตะกอนที่ไม่ละลายน้ำของแคลเซียมฟลูออไรด์ และ แมกนีเซียมฟลูออไรด์ กระบวนการเหล่านี้จะรบกวนสมดุลภายใน เซลล์ หากปล่อยไว้จะทำให้เซลล์ตาย²

การรบกวนสมดุลของแคลเซียมไอออนที่เซลล์ในเนื้อเยื่อนี้ เป็นการกระตุ้นเส้นประสาทให้เกิดความรู้สึกปวด นอกจากนี้การรบกวนสมดุลของแคลเซียมไอออนจะทำให้เกิดการหดเกร็งของหลอดเลือด (vasospasm) จนเกิดภาวะขาดเลือด ปัจจัยเหล่านี้จะส่งเสริมกันทำให้ผู้ป่วยเกิดความรู้สึกปวดอย่างรุนแรง นอกจากนี้ ฟลูออไรด์ไอออน จะจับกับ แคลเซียมไอออน ในกระแสเลือดอย่างรวดเร็ว ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ²

อาการแสดง

อาการแสดงในผู้ป่วยที่สัมผัสกรดกัดแก้ว ประกอบด้วย อาการพิษเฉียบพลัน และอาการพิษระยะยาว

อาการพิษเฉียบพลัน

อาการพิษเฉียบพลันที่เกิดขึ้นหลังสัมผัสกรดกัดแก้วขึ้นกับวิธีการสัมผัส ดังนี้

1. การสัมผัสทางผิวหนัง

ความรุนแรงของอาการขึ้นกับปริมาณ ความเข้มข้น และระยะเวลาที่สัมผัสผิวหนังของผู้ป่วย การสัมผัสกรดกัดแก้วที่มีความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 20 จะทำให้เกิดรอยโรคที่ผิวหนัง และเกิดอาการปวดทันที แต่การสัมผัสกรดกัดแก้วที่มีความเข้มข้นร้อยละ 6-12 จะเริ่มมีอาการปวดภายหลังการสัมผัสเป็นเวลาหลายชั่วโมง²

รอยโรคที่ผิวหนังบริเวณที่สัมผัสกรดกัดแก้วในระยะแรกจะไม่มีผื่นที่รุนแรง กล่าวคือ ผิวหนังบริเวณที่สัมผัสกรดกัดแก้วจะมีสีซีดกว่าปกติ ไม่มีรอยแผล แต่ผู้ป่วยจะมีอาการปวดมาก หลังจากนั้นเนื้อเยื่อ

บริเวณที่สัมผัสกรดกัดแก้วจะเกิดการตายเฉพาะส่วนจากการขาดเลือด (coagulative necrosis)²

อาการพิษเฉียบพลันจากการสัมผัสกรดกัดแก้วทางผิวหนังส่วนใหญ่เป็นอาการเฉพาะที่ ยกเว้นกรณีที่สัมผัสกรดกัดแก้วที่มีความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 20 เป็นบริเวณกว้าง มากกว่าร้อยละ 2.5 ของพื้นที่ผิวกาย (body surface area, BSA) อาจเกิดอาการพิษต่อระบบอื่น ๆ ของร่างกายซึ่งมีความรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้²

2. การสัมผัสโดยการหายใจ

การสัมผัสโดยการหายใจเกิดจากการสูดดมเอา ก๊าซไฮโดรเจนฟลูออไรด์ หรือไอระเหยของกรดกัดแก้วเข้าไป โดยจะได้กลิ่นฉุนรุนแรง เมื่อความเข้มข้นของก๊าซไฮโดรเจนฟลูออไรด์ หรือไอระเหยของกรดกัดแก้วมีระดับตั้งแต่ 0.4 ppm ขึ้นไป³

อาการที่เกิดขึ้นจากการสัมผัสโดยการหายใจ ได้แก่ ระคายคอ แสบจมูก น้ำมูกไหล หายใจลำบาก เสียงแหบ หายใจมีเสียงฮืด (stridor) และหลอดลมหดเกร็ง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่สัมผัสโดยการหายใจมักมีความผิดปกติต่อดวงตาร่วมด้วยเสมอ เช่น แสบตา น้ำตาไหล และปวดตา (ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง) ความรุนแรงของอาการในผู้ป่วยแต่ละรายขึ้นกับความเข้มข้นของก๊าซไฮโดรเจนฟลูออไรด์ หรือไอระเหยของกรดกัดแก้ว และระยะเวลาที่ผู้ป่วยสัมผัส ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง อาจมีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxemia) และภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ร่วมกับความผิดปกติในระบบทางเดินหายใจ^{2,3}

3. การสัมผัสที่ดวงตา

เมื่อละอองของกรดกัดแก้วหรือก๊าซไฮโดรเจนฟลูออไรด์สัมผัสที่ดวงตา จะทำให้เกิดความผิดปกติของดวงตาที่มีความรุนแรงมากกว่ากรณีอื่น ๆ โดยทั่วไปอาการผิดปกติที่พบ ได้แก่ การหลุดลอกของกระจกตา กระจกตาบวม (corneal edema) เยื่อตาขาดเลือด (conjunctival ischemia) การเกิดเนื้อตาย (sloughing) และเยื่อบุตาบวม (chemosis) ต่อมา ฟลูออไรด์ไอออน จะซึมผ่านลงไปภายในห้องหน้าลูกตา (anterior chamber) ทำให้เกิดความผิดปกติของโครงสร้างภายในห้อง

หน้าลูกตา ความผิดปกติต่อดวงตาอื่น ๆ ที่อาจพบ ได้แก่ corneal revascularization และ epithelial erosion นอกจากนี้ยังอาจเกิด keratoconjunctivitis sicca ซึ่งเป็นความผิดปกติระยะยาวที่สืบเนื่องมาจากการเกิดแผลที่กระจกตา²

4. การรับประทาน

ผู้ป่วยที่รับประทานกรดกัดแก้ว จะมีอาการแสบปาก แสบคอ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และเลือดออกในทางเดินอาหาร นอกจากนี้กรดกัดแก้วจะถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารอย่างรวดเร็ว และทำให้เกิดอาการพิษต่อระบบต่าง ๆ ภายในร่างกาย ได้แก่ ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia) ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) ภาวะหัวใจห้องล่างสั่นพลิ้ว (ventricular fibrillation) ภาวะช็อค ซึม หหมดสติ และชัก^{2,3}

อาการพิษระยะยาว

ผู้ป่วยที่สัมผัสกรดกัดแก้วหรือก๊าซไฮโดรเจนฟลูออไรด์ต่อเนื่องเป็นเวลานาน จะเกิดภาวะพิษจากฟลูออไรด์ (fluorosis) อาการแสดงที่สำคัญ ได้แก่ ฟันมีจุดและคราบเหลือง กระดูกพรุน และภาวะข้อเสื่อม เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบรายงานว่าก๊าซไฮโดรเจนฟลูออไรด์หรือกรดกัดแก้วมีแนวโน้มในการก่อให้เกิดโรคมะเร็ง^{3,9-10}

การดูแลรักษาผู้ป่วย

1. การดูแลระบบทางเดินหายใจ การหายใจ และระบบไหลเวียนโลหิต

ผู้ป่วยที่รับประทานกรดกัดแก้ว และผู้ป่วยที่สัมผัสละอองของกรดกัดแก้วหรือก๊าซไฮโดรเจนฟลูออไรด์ โดยการหายใจ เป็นผู้ป่วยที่ต้องได้รับการดูแลระบบทางเดินหายใจ การหายใจ และระบบไหลเวียนโลหิตอย่างใกล้ชิด เนื่องจากมีโอกาสเกิดพิษต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกายได้สูง โดยผู้ป่วยที่หายใจลำบาก ควรได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ^{2,3}

2. การทำ decontamination

2.1 กรณีผู้ป่วยรับประทานกรดกัดแก้ว

ห้ามทำการล้างท้องและห้ามให้ผงถ่านกัมมันต์ เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่รับประทานสารประเภทกรด-ด่างอื่น ๆ เนื่องจากเป็นการเพิ่มความเสี่ยงของการสำลัก และอาจทำให้ระบบทางเดินอาหารเกิดรอยโรคที่มีความรุนแรงมากขึ้น ทั้งนี้แนะนำให้ดื่มน้ำดื่มน้ำดอาหารทางปาก ร่วมกับการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ นอกจากนี้ อาจพิจารณาให้ผู้ป่วยรับประทานยาลดกรด ที่มีส่วนประกอบเป็น aluminium hydroxide และ magnesium hydroxide หรือ Milk of Magnesia หรือ ดื่มนม ประมาณ 200 mL^{2,3}

2.2 กรณีผู้ป่วยสัมผัสกรดกัดแก้วทางผิวหนัง

แนะนำให้ถอดเสื้อผ้าที่มีการปนเปื้อน และพยายามล้างทำความสะอาดผิวหนังบริเวณที่สัมผัสกรดกัดแก้วด้วยน้ำ หรือ น้ำเกลือ (0.9 % sodium chloride solution) ปริมาณมาก เป็นเวลาอย่างน้อย 5 นาที หลังจากนั้นแนะนำให้ทาผิวหนังบริเวณที่สัมผัสกรดกัดแก้วด้วยแคลเซียมกลูโคเนตเจล (calcium gluconate gel) ที่มีความแรง 2.5% w/v ซึ่งสามารถเตรียมได้โดยการผสมยาฉีด 10% แคลเซียมกลูโคเนต 10 mL กับยาทารูปแบบเจลที่มีส่วนประกอบหลักเป็นน้ำ (water-base gel) เช่น K-Y Jelly® 30 mL (อัตราส่วนของยาฉีด 10% แคลเซียมกลูโคเนต 1 mL ต่อ K-Y Jelly® 3 mL)^{2,3} โดยหากเป็นผิวหนังบริเวณมือ แนะนำให้เตรียมยาแคลเซียมกลูโคเนตเจลความแรง 2.5% w/v แล้วนำไปใส่ในถุงมืออย่าง หลังจากนั้นควรให้ผู้ป่วยสวมถุงมืออย่างดังกล่าว เพื่อให้แคลเซียมไอออนในยาแคลเซียมกลูโคเนตเจลจับกับฟลูออไรด์ไอออนที่ผิวหนังของผู้ป่วยได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม หากอาการปวดของผู้ป่วยไม่ทุเลาลงด้วยการทาผิวหนังด้วยยาแคลเซียมกลูโคเนตเจลเป็นเวลา 30 นาที แพทย์อาจพิจารณาให้การรักษาโดยการฉีด 5% แคลเซียมกลูโคเนต เข้าใต้ผิวหนังปริมาณไม่เกิน 0.5 mL/cm² หรือการฉีด 2% แคลเซียมกลูโคเนต เข้าทางหลอดเลือดแดง/หลอดเลือดดำด้วยเทคนิค modified Bier's block^{2-4,6}

การฉีด 2% แคลเซียมกลูโคเนตเข้าทางหลอดเลือดดำด้วยเทคนิค modified Bier's block มีรายละเอียดดังนี้

- แห้งสาย IV catheter เข้าทางหลอดเลือดดำที่บริเวณหลังมือ ข้างที่สัมผัสกรดกัดแก้ว
- เตรียมสายพันแขน (cuff) ของเครื่องวัดความดันโลหิต (sphygmomanometer) เหนือข้อศอกของแขนข้างที่สัมผัสกรดกัดแก้ว
- พันผ้ายืด (elastic bandage) เริ่มตั้งแต่บริเวณปลายนิ้วขึ้นไปจนถึงบริเวณสายพันแขนของเครื่องวัดความดันโลหิต เพื่อไล่เลือดออกจากหลอดเลือดดำชั้นต้นของแขนข้างที่สัมผัสกรดกัดแก้ว
- บีบลูกยางของเครื่องวัดความดันโลหิตเพื่อเพิ่มความดันภายในสายพันแขนจนถึงระดับความดันที่มากกว่าความดันโลหิตค่าบน (systolic blood pressure) ของผู้ป่วยไปอีก 100 มิลลิเมตรปรอท แล้ววัดค่าไว้
- ให้อัตรา 2% แคลเซียมกลูโคเนต เข้าทางสาย IV catheter ที่แทงผ่านหลอดเลือดดำที่บริเวณหลังมือ ข้างที่สัมผัสกรดกัดแก้ว แล้วค่อย ๆ คลายผ้ายืดออก

2.3 กรณีผู้ป่วยสัมผัสก๊าซไฮโดรเจนฟลูออไรด์หรือไอระเหยของกรดกัดแก้ว โดยการหายใจ

แนะนำให้ผู้ป่วยออกจากบริเวณที่เกิดเหตุ และเปลี่ยนเสื้อผ้าของผู้ป่วย ทั้งนี้ควรนำเสื้อผ้าของผู้ป่วยบรรจุในถุงพลาสติกที่ปิดสนิท เพื่อป้องกันไม่ให้บุคลากรทางการแพทย์สัมผัสก๊าซไฮโดรเจนฟลูออไรด์ หรือไอระเหยของกรดกัดแก้วแบบ τυதியุมิ ในผู้ป่วยที่มีอาการในระบบทางเดินหายใจสามารถพ่นยาแคลเซียมกลูโคเนตที่มีความแรง 2.5% w/v ซึ่งสามารถเตรียมได้โดยผสมยาฉีด 10% แคลเซียมกลูโคเนต 0.8 mL ด้วยน้ำกลั่นปราศจากเชื้อ (sterile water for injection) 2.4 mL หลังจากนั้น นำมาพ่นให้ผู้ป่วยโดยใช้เครื่องพ่นยา (nebulizer)^{2-4,6}

2.4 กรณีละอองของกรดกัดแก้วหรือก๊าซไฮโดรเจนฟลูออไรด์ สัมผัสที่ดวงตา

แนะนำให้ล้างตาด้วยน้ำเกลือ (0.9% sodium chloride solution) ปริมาณ 1-2 ลิตร หลังจากนั้นให้ล้างตาด้วยสารละลายแคลเซียมกลูโคเนตที่มีความแรง 1% w/v ซึ่งสามารถเตรียมได้โดยการผสม 10% แคลเซียมกลูโคเนต 50 mL ด้วยน้ำเกลือ (0.9% sodium chlo-

ride solution) 450 mL เพื่อล้างตาให้ผู้ป่วยจนหมด^{3,11}

ทั้งนี้ คำแนะนำในการทำ decontamination สำหรับผู้ป่วยที่สัมผัสกรดกัดแก้ว สามารถสรุปได้ โดยมีรายละเอียดแสดงตามรูปที่ 3

3. การดูแลรักษาสำหรับผู้ป่วยที่เกิดอาการพิษต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย

ผู้ป่วยที่เกิดอาการพิษต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย เป็นผู้ป่วยที่รับประทานกรดกัดแก้วหรือสูดดมก๊าซไฮโดรเจนฟลูออไรด์หรือไอระเหยของกรดกัดแก้วเป็นเวลานาน หรือผู้ป่วยที่สัมผัสกรดกัดแก้วที่มีความเข้มข้นสูงทางผิวหนังเป็นพื้นที่กว้าง ผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสเกิดอาการพิษต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย ได้แก่ ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ และภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง การติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจร่วมกับตรวจระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการรักษาภายในโรงพยาบาลอย่างน้อย 24 ชั่วโมง³

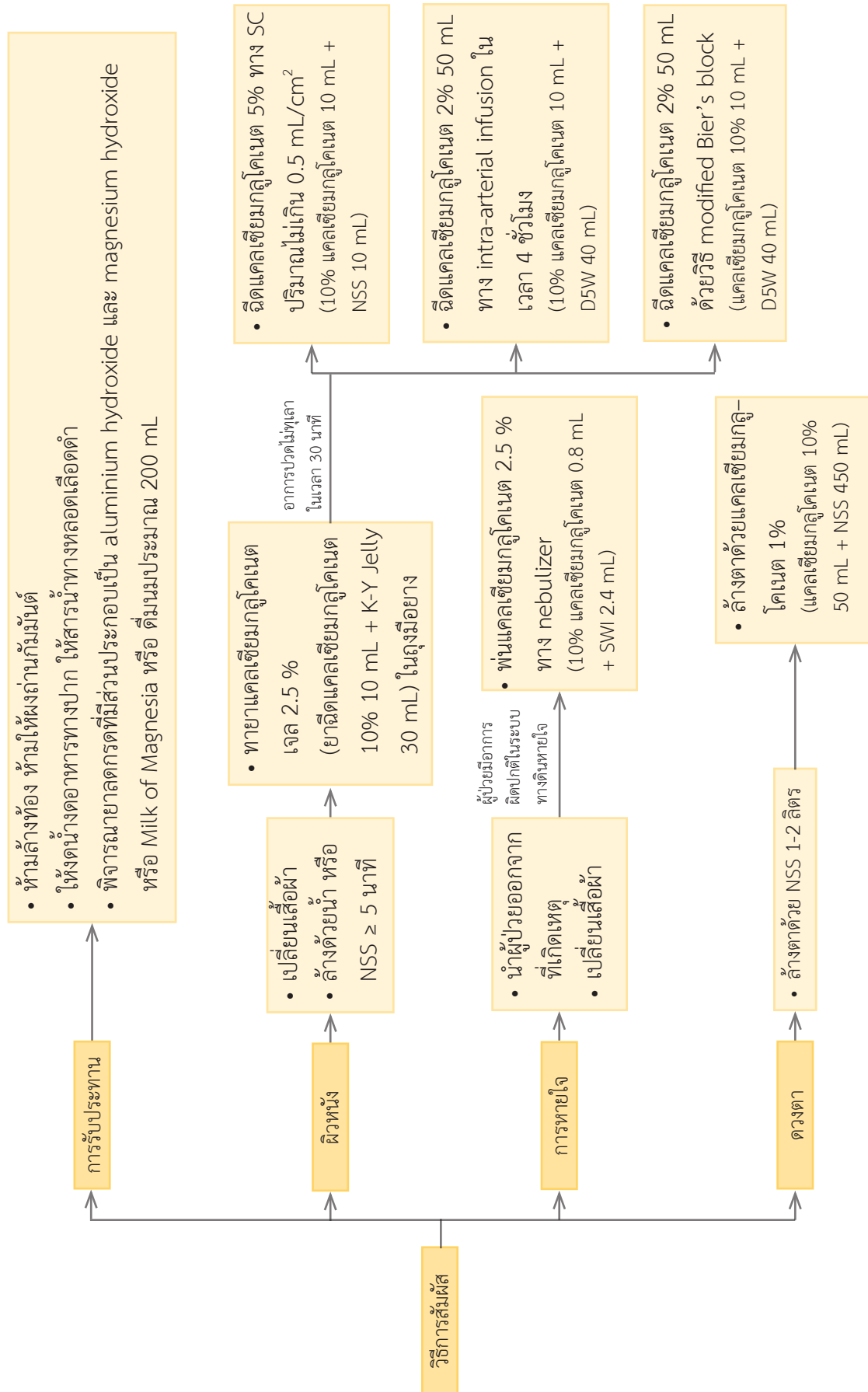
ผู้ป่วยที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ เช่น มี QT prolongation หรือผู้ป่วยมีอาการเกร็ง (tetany) แพทย์สามารถให้ยา แคลเซียมกลูโคเนต 10% 10 mL ทางหลอดเลือดดำช้า ๆ โดยไม่ต้องรอผลตรวจระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด และอาจพิจารณาให้ช้าได้หากยังมีความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ³

ในผู้ป่วยที่มีภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ ควรได้รับการรักษาด้วยแมกนีเซียมซัลเฟต (magnesium sulfate) 1-2 กรัม หดยาทางหลอดเลือดดำในเวลา 10-20 นาที³

สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่กล่าวมาข้างต้น หรือ ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) อาจพิจารณาให้การรักษาโดยการล้างไต (hemodialysis) โดยใช้ fluoride-free dialysate³

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิง อายุ 35 ปี น้ำหนักตัว 55 กิโลกรัม อาชีพรับจ้าง (ผู้ช่วยช่างเชื่อมโลหะ) ขณะทำการเชื่อมโลหะเป็นระยะเวลาประมาณ 2 ชั่วโมง ต่อมาอีก 3 ชั่วโมง



หมายเหตุ: D5W = dextrose 5% in water; NSS = normal saline solution (0.9% NaCl); SC = subcutaneous injection; SWI = sterile water for injection

รูปที่ 3 คำแนะนำในการทำ decontamination สำหรับผู้ป่วยที่สัมผัสกรดกัดแก้ว

15 นาที ผู้ป่วยมาโรงพยาบาล พร้อมแจ้งว่าสัมผัส “น้ำยาขัดรอยเชื่อมอะลูมิเนียม” ที่บริเวณฝ่ามือและแขนข้างขวาโดยอุบัติเหตุ ขณะที่กำลังเช็ดทำความสะอาดคราบที่เกิดจากรอยเชื่อมอะลูมิเนียมโดยไม่ได้สวมถุงมือ ระหว่างเช็ดทำความสะอาดผู้ป่วยมีอาการแสบร้อน หลังจากนั้นผู้ป่วยล้างทำความสะอาดฝ่ามือและแขนที่สัมผัสทันที หลังจากเสร็จงาน โดยล้างด้วยน้ำผสมผงซักฟอกแล้วล้างออกด้วยน้ำ ต่อมาผู้ป่วยยังมีอาการปวดแสบร้อนอยู่โดยอาการไม่ดีขึ้น และปวดมากขึ้น จึงมาพบแพทย์

แรกพบแพทย์ตรวจร่างกายพบว่ามีตุ่มพอง (bleb) จำนวนมากบริเวณฝ่ามือ (รูปที่ 4) ส่วนบริเวณแขนที่สัมผัสน้ำยาขัดรอยเชื่อมอะลูมิเนียมเป็นรอยแดงเล็กน้อย ส่วนผลตรวจร่างกายอื่น ๆ เป็นปกติดี ผู้ป่วยแจ้งแพทย์ว่ามีอาการปวดแสบปวดร้อนบริเวณฝ่ามือ ปวดมาก และรู้สึกปวดจากเนื้อที่อยู่ด้านในบริเวณฝ่ามือ ผู้ป่วยไม่ทราบรายละเอียดของน้ำยาขัดรอยเชื่อมอะลูมิเนียม เนื่องจากเป็นน้ำยาที่แบ่งบรรจุใส่ขวดพลาสติกที่เคยใช้บรรจุน้ำดื่ม
Vital sign: BP 147/89 mmHg, HR 92 ครั้ง/นาที, RR 22 ครั้ง/นาที และอุณหภูมิร่างกาย 36.5 องศาเซลเซียส

Oxygen sat: 100 %RA

Pupil 2 mm BRTL

Coma score: E₄ V₅ M₆

แพทย์ได้ให้การรักษาโดยการล้างบริเวณที่สัมผัสด้วยน้ำเกลือ (NSS for irrigation) 2 ลิตร แต่ผู้ป่วยแจ้งว่า ยังมีอาการปวดแสบปวดร้อนอยู่ อาการปวดทุเลาลง

เพียงเล็กน้อย หลังจากนั้นแพทย์ได้โทรศัพท์มาปรึกษาที่ศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช

หลังจากแพทย์โทรศัพท์มาปรึกษา เภสัชกรประจำศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช จึงพยายามติดต่อประสานงานกับนายจ้าง จนได้ข้อมูลเกี่ยวกับการค้าของ “น้ำยาขัดรอยเชื่อมอะลูมิเนียม” ดังกล่าว และได้ขอให้นายจ้างอ่านส่วนประกอบสำคัญของ “น้ำยาขัดรอยเชื่อมอะลูมิเนียม” ที่ปรากฏที่ฉลากผลิตภัณฑ์ ได้ข้อมูลว่า ส่วนประกอบสำคัญ คือ กรดไนตริก และกรดไฮโดรฟลูออริก (ไม่ระบุความแรง)

เภสัชกรประจำศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช จึงได้ร่วมวางแผนการรักษาโดยการให้แช่ฝ่ามือลงในแคลเซียมกลูโคเนตเจล 2.5% w/v และได้โทรศัพท์ปรึกษาอาจารย์แพทย์ด้านพิษวิทยา สรุปคำแนะนำที่จะให้แก่แพทย์ที่ปรึกษามาดังนี้

- ให้เตรียมแคลเซียมกลูโคเนตเจล 2.5% w/v จากยาฉีดแคลเซียมกลูโคเนต 10% และ K-Y Jelly® โดยใช้ยาฉีดแคลเซียมกลูโคเนต 10% 10 mL ต่อ K-Y Jelly® 30 mL (สัดส่วนของยาฉีดแคลเซียมกลูโคเนต 10% ต่อ K-Y Jelly® เท่ากับ 1 mL ต่อ 3 mL)

- นำแคลเซียมกลูโคเนตเจลที่ได้ เทลงในถุงมือยางที่มีขนาดใหญ่กว่าฝ่ามือของผู้ป่วย หลังจากนั้น ให้ผู้ป่วยสวมถุงมือยางดังกล่าวทิ้งไว้อย่างต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาที และเปลี่ยนเจล 2.5% แคลเซียมกลูโคเนต ทุก 3 ชั่วโมง จนกระทั่งผู้ป่วยหายปวด

- ส่งตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ



รูปที่ 4 ฝ่ามือ และ หลังมือ ของผู้ป่วยในกรณีศึกษา ขณะแรกรับ

- เจาะเลือดส่งตรวจอิเล็กโทรไลต์โดยเฉพาะแคลเซียม แมกนีเซียม และฟอสเฟต

การติดตามอาการของผู้ป่วยหลังให้คำแนะนำ

• วันที่ 2 ของการรักษา: ผู้ป่วยมีอาการปวดลดลง และมีอาการชาที่ข้อมือลงมาถึงปลายนิ้ว ไม่มีอาการ

บวมแดง (รูปที่ 5) แพทย์ยังแนะนำให้ผู้ป่วยแช่มือในแคลเซียมกลูโคเนตเจล 2.5% w/v ต่อ

V/S: BP 116/67 mmHg, HR 70 ครั้ง/นาที, RR 20 ครั้ง/นาที และอุณหภูมิร่างกาย 36.9 องศาเซลเซียส

Oxygen sat: 100 %RA



รูปที่ 5 ฝ่ามือ และ หลังมือ ของผู้ป่วยในกรณีศึกษา ในวันที่ 2 ของการรักษา

แรกได้รับผลตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นปกติ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นดังตารางที่ 1

แพทย์สั่ง morphine sulfate 3 mg IV ทุก 4 ชั่วโมง เมื่อมีอาการปวด และให้ paracetamol 500 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด ทุก 4 ชั่วโมง เวลาปวด

• วันที่ 3 ของการรักษา: ผู้ป่วยไม่มีอาการปวด ไม่มีอาการชาแล้ว (รูปที่ 6) สามารถนอนหลับได้โดยไม่ต้องใช้ paracetamol นอกจากนี้แพทย์สั่งหยุด morphine sulfate ตั้งแต่วันที่ 2 ของการรักษา (ช่วงกลางคืน) แพทย์ศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช จึงแนะนำให้

ทดลองหยุดใช้แคลเซียมกลูโคเนตเจล 2.5% w/v และติดตามอาการปวดต่อไป

V/S: BP 105/62 mmHg, HR 74 ครั้ง/นาที, RR 18 ครั้ง/นาที และอุณหภูมิร่างกาย 36.9 องศาเซลเซียส

Oxygen sat: 100 %RA

• วันที่ 4 ของการรักษา: หลังหยุดใช้เจลแคลเซียมกลูโคเนต 2.5% ผู้ป่วยไม่มีอาการปวด แต่มีอาการชาเล็กน้อยบริเวณปลายนิ้ว

• วันที่ 5 ของการรักษา: แพทย์อนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้



รูปที่ 6 ฝ่ามือของผู้ป่วยในกรณีศึกษา ในวันที่ 3 ของการรักษา

อภิปรายกรณีศึกษา

จากกรณีศึกษา ผู้ป่วยสัมผัสน้ำยาฆ่าเชื้อออะคลูนิเนียม ซึ่งมีส่วนประกอบเป็นกรดไนตริก และกรดไฮโดรฟลูออริก ไม่ทราบความแรงโดยไม่สวมถุงมือ ทำให้กรดทั้ง 2 ชนิดสัมผัสผิวหนังโดยตรง อาการของผู้ป่วยรายนี้เกิดจากกรดทั้ง 2 ชนิดผสมกัน โดยอาการตุ่มพองที่เกิดขึ้นคาดว่าเกิดจากกรดไนตริก ร่วมกับ กรดไฮโดรฟลูออริก เนื่องจากเป็นอาการเฉพาะที่พบโดยทั่วไปจากการสัมผัสกรด หากสังเกตจากรูปที่ 4 มือของผู้ป่วยขณะแรกพบ พบว่า พื้นที่ส่วนใหญ่ของมือมีสีซีดทั้งบริเวณฝ่ามือและหลังมือ แผลที่เกิดขึ้นดูไม่รุนแรง แต่ผู้ป่วยแจ้งว่ามีอาการปวดมาก และปวดจากภายในของมือ เนื่องจากกรดไฮโดรฟลูออริกที่ดูดซึมลงไปในชั้นผิวหนัง จะแตกตัวเป็น ไฮโดรเจนไอออน และ ฟลูออไรด์ไอออน ต่อมา ฟลูออไรด์ไอออน จะเข้าจับกับ แคลเซียมไอออน และ แมกนีเซียมไอออนที่ภายในและภายนอกเซลล์อย่างรวดเร็ว เกิดเป็นตะกอนของแคลเซียมฟลูออไรด์และทำให้ แคลเซียมไอออน ที่อยู่ภายในเซลล์ต่ำลงมาก ซึ่งเป็นการกระตุ้นเส้นประสาทบริเวณนั้น ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดอย่างรุนแรง

การรักษาโดยการให้ผู้ป่วยแช่มือในถุงมืออย่างที่บรรจุแคลเซียมกลูโคเนตเจล 2.5% w/v เป็นการดึงเอาฟลูออไรด์ไอออนที่เหลืออกมามากจากชั้นผิวหนัง และเป็นการทดแทนแคลเซียมไอออนที่สูญเสียไปจากการจับกับฟลูออไรด์ไอออน การรักษาด้วยวิธีนี้จะทำให้อาการปวดของผู้ป่วยทุเลาลงเนื่องจากเป็นการแก้ไขที่สาเหตุของอาการปวดดังกล่าว อย่างไรก็ตามควรประเมินการตอบสนองต่อการรักษาใน 30 นาทีแรก เพื่อที่ว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่ ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็ว แต่ผู้ป่วยบางรายที่สัมผัสกรดกัดแก้วที่มีความเข้มข้นสูงอาจต้องใช้เวลาในการรักษายาวนานขึ้น จากกรณีศึกษานี้ พบว่า อาการปวดของผู้ป่วยทุเลาลงอย่างชัดเจนในวันที่ 3 ของการรักษา และสามารถกลับบ้านได้ในวันที่ 4 ของการรักษา

สิ่งสำคัญที่ต้องระมัดระวัง คือ การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ เป็นสิ่งที่บ่งบอกสถานะปัจจุบันของผู้ป่วยที่ดีกว่า

ผลการตรวจระดับอิเล็กโทรไลต์ เนื่องจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นการบ่งบอกว่าผู้ป่วยมีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหรือไม่ได้อย่างทันที ในขณะที่ผลตรวจระดับอิเล็กโทรไลต์ต้องอาศัยระยะเวลาในการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการรายงานผล อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยรายนี้มีผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นปกติตั้งแต่แรกพบ และผู้ป่วยมี vital sign คงที่มาโดยตลอด จึงไม่จำเป็นต้องทำการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจซ้ำ

บทสรุป

กรดกัดแก้วเป็นกรดอ่อนแต่มีความเป็นพิษที่รุนแรง ผู้ป่วยส่วนใหญ่สัมผัสกรดกัดแก้วทางผิวหนัง เมื่อกรดกัดแก้วซึมลงไปได้ชั้นผิวหนัง กรดกัดแก้วจะแตกตัวออกเป็น ไฮโดรเจนไอออน และ ฟลูออไรด์ไอออน ต่อมา ฟลูออไรด์ไอออนจะจับกับแคลเซียมไอออน และ แมกนีเซียมไอออน ทั้งภายในเซลล์และภายนอกเซลล์อย่างรวดเร็ว เมื่อระดับแคลเซียมต่ำจะเป็นการกระตุ้นกระแสประสาททำให้เกิดอาการปวดอย่างรุนแรง กรณีที่สัมผัสกรดกัดแก้วที่มีความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 20 เป็นบริเวณกว้างมากกว่าร้อยละ 2.5 ของพื้นที่ผิวกาย อาจเกิดอาการพิษต่อระบบอื่น ๆ ของร่างกายซึ่งมีความรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้

ยาที่ใช้เป็นยาต้านพิษ คือ แคลเซียมกลูโคเนต โดยยาที่มีในโรงพยาบาลมีรูปแบบยาฉีด กรณีที่ต้องการนำมารักษาผู้ป่วยที่สัมผัสกรดกัดแก้วเฉพาะที่ หรือ การหายใจ สามารถเตรียมแคลเซียมกลูโคเนตให้อยู่ในรูปแบบและความแรงที่เหมาะสมได้

การตรวจติดตามผู้ป่วยที่สัมผัสกรดกัดแก้ว ได้แก่ การตรวจดูลักษณะรอยโรค การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และการตรวจระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด สำหรับผู้ป่วยที่รับประทานกรดกัดแก้ว หรือ ผู้ป่วยที่สัมผัสกรดกัดแก้วที่ผิวหนังเป็นบริเวณกว้าง หรือ ผู้ป่วยที่สูดดมก๊าซไฮโดรเจนฟลูออไรด์หรือไอระเหยของกรดกัดแก้วเป็นเวลานาน ควรได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจทุกราย และหากมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ ควรให้การรักษาโดยให้ยาฉีดแคลเซียมกลูโคเนต 10% ทางหลอดเลือดดำ โดย

ไม่ต้องรอผลการตรวจระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือดเพื่อให้สามารถให้การรักษาผู้ป่วยได้อย่างทันที

เอกสารอ้างอิง

1. Richard HL, Larry W. Chemical of the month: Fluorine. *J Chem Educ.* 1983;60(9):759-61.
2. Su MK. Mushrooms. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR Hoffman RS, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 1397-402.
3. สัมมน โฉมฉาย. ไฮโดรเจนฟลูออไรด์ และ Hydrofluoric acid. ใน: ธีระศิษฐ์ เฉินบำรุง, อมรรัตน์ สุขปั้น, บรรณาธิการ. *การรักษาภาวะพิษสารเคมี 1. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: วี พลัส กรุ๊ป (ไทยแลนด์) จำกัด; 2559. หน้า 54-62.*
4. Anthony JS, Carolyn MB. Hydrofluoric acid and other fluorides. In: Michael WS, Stephen WB, Michael JB, editors. *Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose*. 4th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007. p. 1323-34.
5. MICROMEDEX®, POISINDEX® System. Hydrofluoric acid [Database on the internet]. Colorado: Thomson Reuters (Healthcare); c1974-2020. [cited 2021 Sep 16]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>
6. Bajraktarova-Valjakova E, Korunoska-Stevkovska V, Georgieva S, Ivanovski K, Bajraktarova-Misevska C, Mijoska A, et al. Hydrofluoric acid: Burns and systemic toxicity, protective measures, immediate and hospital medical treatment. *Maced J Med Sci.* 2018;6(11):2257-69.
7. Gad SE, Sullivan DW. Hydrofluoric acid. In: Philip W, editor. *Encyclopedia of toxicology*. 3rd ed. Academic Press; 2014. p. 964-6.
8. Gad SE. Hydrofluoric acid. In: Philip W, editor. *Encyclopedia of toxicology*. 2nd ed. Academic Press; 2005. p. 542-3.
9. Public Health England. Hydrogen fluoride and hydrofluoric acid (HF) toxicological overview [Internet]. [cited 2021 Sep 15]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/761014/Hydrogen_fluoride_toxicological_overview.pdf
10. ชลีย์ ศรีสุข. อันตรายจากกรดกัดแก้ว. *วารสารกรมวิทยาศาสตร์บริการ.* 2544;49(156):15-6.
11. ศูนย์ความปลอดภัยยาชีวอนามัยและสิ่งแวดล้อม จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. ข้อเสนอแนะในการทำงานกับกรดไฮโดรฟลูออริก (กรดกัดแก้ว) [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 15 กันยายน 2564]. สืบค้นจาก: <https://www.shecu.chula.ac.th/home/content.asp?Cnt=604>

เบรกซ์พิพราโซล ยาชนิดใหม่ในกลุ่มยารักษาโรคจิตรุ่นที่สาม

Brexpiprazole: A Novel Third-generation Antipsychotic Drug

ธัญรัตน์ เกษสถิตย์ ภ.บ. (บริบาลเภสัชกรรม)

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้พิมพ์หลัก e-mail: Thanyarat.PharmD@gmail.com

พรชนก สายเชื้อ ภ.บ. (บริบาลเภสัชกรรม)

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: Pcn.saich@gmail.com

Thanyarat Keatsathit,

Pharm.D. (Pharmaceutical Care)

Pharmacy Department, Faculty of Medicine

Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Corresponding author e-mail: Thanyarat.Pharmd@gmail.com

Phornchanok Saicheua,

Pharm.D. (Pharmaceutical Care)

Pharmacy Department, Faculty of Medicine

Ramathibodi Hospital, Mahidol University

e-mail: Pcn.saich@gmail.com

บทคัดย่อ

เบรกซ์พิพราโซล เป็นยารักษาโรคจิตรุ่นที่สาม (third-generation antipsychotic agent) ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2015 สำหรับรักษาโรคจิตเภทและโรคซึมเศร้าโดยใช้เป็นยาเสริม มีโครงสร้างทางเคมีและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาคล้ายคลึงกับอะริพิพราโซล โดยกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญคือ serotonin-dopamine activity modulator และมีความสามารถในการจับตัวรับ 5-HT_{1A} , α_{1B} , D_2 , 5-HT_{2A} และ α_{2C} ได้สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับอะริพิพราโซล นอกจากนี้ยังมีความสามารถในการกระตุ้นตัวรับ D_2 ได้ต่ำกว่าอะริพิพราโซล และมีคุณสมบัติเป็น antimuscarinic ต่ำ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า เบรกซ์พิพราโซลมีประสิทธิผลในการลดอาการด้านบวก และอาการด้านลบได้ดีไม่ด้อยกว่าอะริพิพราโซล นอกจากนี้การศึกษาบางฉบับรายงานว่า เบรกซ์พิพราโซลสามารถลดการหุนหันพลันแล่นและช่วยให้ผู้ป่วยมีหน้าที่เชิงสังคมได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับอะริพิพราโซล สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของเบรกซ์พิพราโซล คือความเสี่ยงในด้านหัวใจและเมแทบอลิก รวมถึงน้ำหนักตัวเพิ่ม ระดับไตรกลีเซอไรด์ และน้ำตาลในเลือดสูง อย่างไรก็ตาม พบ extrapyra-

Abstract

Brexpiprazole, a third-generation antipsychotic drug, was approved for the treatment of schizophrenia and as adjunctive treatment of major depressive disorder in 2015 by the US Food and Drug Administration. The drug is structurally and pharmacologically similar to aripiprazole. Its mechanism of action is serotonin-dopamine activity modulator. It has higher affinity to 5-HT_{1A} , α_{1B} , D_2 , 5-HT_{2A} and α_{2C} but lower intrinsic activity at dopamine D_2 receptor than aripiprazole. It was also found that brexpiprazole had low antimuscarinic activity. However, the efficacy of brexpiprazole is non-inferior compared with aripiprazole for improving positive and negative symptoms of schizophrenia. Some studies reported that brexpiprazole was better than aripiprazole at reducing impulsivity and showing some benefits of social function. In terms of safety, cardiometabolic effects, including weight gain, hypertriglyceridemia and hyperglycemia, are common adverse effects.

รับบทความ: 1 กรกฎาคม 2564

แก้ไข: 12 ธันวาคม 2564

ตอบรับ: 27 กุมภาพันธ์ 2565

midal symptoms (EPS) และภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงได้น้อย อีกทั้งพบรายงานอาการกระวนกระวายน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับอะริไพพราโซล ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความทนต่อยาสูง ดังนั้นเบรคซ์พิพราโซลจึงเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีอาการด้านบวก ด้านลบ และอาการด้านการรู้คิด รวมไปถึงผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียง EPS และภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงจากยารักษาโรคจิตชนิดอื่นได้

Nevertheless, the incidence of extrapyramidal symptoms (EPS) and hyperprolactinemia are relatively low. Compared to aripiprazole, patients treated with brexpiprazole were well tolerated as akathisia was lower. Hence, brexpiprazole is considered to be an alternative drug for treating positive, negative, and cognitive symptoms in patients with acute and chronic schizophrenia, as well as for patients who are intolerant to adverse effects such as EPS, hyperprolactinemia from other antipsychotics.

คำสำคัญ: เบรคซ์พิพราโซล; ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สาม; โรคจิตเภท

Keyword: brexpiprazole; third-generation antipsychotic drug; schizophrenia

การอ้างอิงบทความ:

ชัยรัตน์ เกษสทิธย์, พรชนก สายเชื้อ. เบรคซ์พิพราโซล ยาชนิดใหม่ในกลุ่มยารักษาโรคจิตรุ่นที่สาม. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32 (1):39-56.

Citation:

Keatsathit T, Saicheua P. Brexpiprazole: A novel third-generation antipsychotic drug. Thai J Hosp Pharm. 2022;32 (1):39-56.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายพยาธิสรีรวิทยา และแนวทางการรักษาโรคจิตเภท
2. สามารถอธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยา และผลลัพธ์ทางคลินิกของเบรคซ์พิพราโซลได้
3. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการบริบาลทางเภสัชกรรมได้

บทนำ

โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นคำที่มาจากภาษากรีก *schizein* แปลว่า แยกออก (splitting) และ *phren* แปลว่า จิตใจ (mind) เมื่อรวมกันจึงหมายถึงบุคคลที่มีจิตใจแตกแยก¹ ซึ่งในทางจิตเวชศาสตร์หมายถึงกลุ่มอาการของโรคทางจิตเวชที่มีความผิดปกติของสมองด้านความคิด (thought) การรับรู้ (perception) และพฤติกรรม (behavior) มีระดับความรุนแรงที่หลากหลาย พบความชุกของการเกิดโรคจิตเภททั่วโลกประมาณร้อยละ 1² ส่วนใหญ่จะเริ่มมีอาการของโรคในช่วงอายุ 20-30 ปี และเป็นโรคเรื้อรัง อาจมีช่วงอาการที่ดีขึ้นเป็นระยะ

และมีการกลับเป็นซ้ำได้บ่อย จึงมีผลกระทบอย่างมากต่อร่างกาย จิตใจ สังคมและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย³

สาเหตุ⁴

ในปัจจุบันยังไม่สามารถระบุสาเหตุที่แน่ชัดที่ทำให้เกิดโรคจิตเภทได้ แต่ผลการวิจัยในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่าสาเหตุของโรคจิตเภทสัมพันธ์กับความผิดปกติจากการพัฒนาของระบบประสาท (neurodevelopmental disorder) อีกทั้งยังสัมพันธ์กับปัจจัยที่หลากหลาย เช่น ชีวเคมีในสมอง ปัจจัยด้านจิตใจ ด้านสังคมและวัฒนธรรม พันธุกรรม ภูมิคุ้มกัน และ

ความเครียด เป็นต้น

พยาธิสรีรวิทยา⁴⁻⁶

โรคจิตเภทเป็นหนึ่งในโรคทางจิตเวชที่มีความซับซ้อนเนื่องจากมีหลายปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดโรค ในปัจจุบันมีทฤษฎีที่ใช้อธิบายพยาธิสรีรวิทยาของโรคจิตเภทที่มีความสัมพันธ์กับสารสื่อประสาทหลายทฤษฎี ได้แก่

1. Dopamine hypothesis อธิบายถึงการทำงานของสารสื่อประสาท dopamine (DA) ที่วงจรต่างๆ ซึ่งเกี่ยวข้องกับโรคจิตเภทดังต่อไปนี้

- Mesolimbic pathway มีการหลั่ง DA ที่มากผิดปกติจากสมองส่วน ventral tegmental area (VTA) ไปที่ตัวรับ D_2 บริเวณสมอง nucleus accumbent สัมพันธ์กับอาการด้านบวก (positive symptoms) ของโรคจิตเภท เช่น หลงผิด (delusion) ประสาทหลอน (hallucinations) มีความผิดปกติของคำพูดและพฤติกรรม (disorganized speech and behavior) นิ่งค้างไม่เคลื่อนไหว (catatonia) เป็นต้น

- Mesocortical pathway มีการหลั่ง DA ที่น้อยผิดปกติจากสมองส่วน VTA ไปที่ตัวรับ D_1 บริเวณสมอง prefrontal cortex สัมพันธ์กับอาการด้านลบ (negative symptoms) ของโรคจิตเภท เช่น สิ้นอาหารมณเญเมย พูดน้อย เฉื่อยชา แยกตัวจากสังคม เป็นต้น และสัมพันธ์กับอาการด้านการรู้คิด (cognitive symptoms) เช่น ความจำบกพร่อง ขาดสมาธิ ความสามารถในการวางแผนและการตัดสินใจบกพร่อง

- Nigrostriatal pathway มีการหลั่ง DA จาก substantia nigra ไปที่ตัวรับ D_1 และ D_2 บริเวณ striatum มีหน้าที่ควบคุมการเคลื่อนไหว

- Tuberoinfundibular pathway มีการหลั่ง DA จาก hypothalamus ไปที่ตัวรับ D_2 ที่ pituitary gland มีหน้าที่ควบคุมการหลั่งฮอร์โมนโปรแลคติน

โดยสรุป โรคจิตเภทเกิดจากการหลั่ง DA มากผิดปกติใน mesolimbic pathway สัมพันธ์กับอาการด้านบวก และมีการหลั่ง DA น้อยผิดปกติใน mesocortical

pathway สัมพันธ์กับอาการด้านลบและอาการด้านการรู้คิด แต่ไม่มีความผิดปกติในการหลั่ง DA ในส่วนของ nigrostriatal และ tuberoinfundibular pathway

2. NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor hypofunction hypothesis อธิบายถึงการทำงานที่ผิดปกติของสารสื่อประสาท glutamate ซึ่งเกิดจากการทำงานบกพร่องของตัวรับ NMDA ที่สมองบริเวณ prefrontal cortex, hippocampus และ thalamus สัมพันธ์กับอาการด้านลบ และอาการด้านการรู้คิด

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคจิตเภท⁷

ในปัจจุบัน เกณฑ์การวินิจฉัยโรคจิตเภท ตาม Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-Fifth Edition (DSM-5) ของสมาคมจิตแพทย์สหรัฐอเมริกา มีอาการดังต่อไปนี้

ก. มีอาการดังต่อไปนี้อย่างน้อย 2 อาการ ร่วมกัน อยู่นาน 1 เดือน โดยมีอาการอย่างน้อยหนึ่งข้อในสามข้อแรก

1. อาการหลงผิด (delusions)
2. อาการประสาทหลอน (hallucinations)
3. มีความผิดปกติของคำพูด พูดจาสับสน (disorganized speech)
4. มีพฤติกรรมไม่เหมาะสม ผิดปกติไปจากเดิม ไม่เป็นที่ยอมรับในสังคม (grossly disorganized behavior) หรือมีอาการแข็งทื่อไม่เคลื่อนไหว ค้างอยู่ในที่นั้น (catatonia)
5. กลุ่มอาการด้านลบ (negative symptoms) เช่น พูดน้อย (alogia) เฉื่อยชา (avolition) อารมณ์ทื่อ (blunted affect)

ข. มีปัญหาหรือมีผลกระทบต่อการใช้ชีวิต สุขภาพ อนามัยของตนเอง การงาน และสัมพันธ์ภาพต่อผู้อื่นในสังคม (social or occupational dysfunction)

ค. มีอาการต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไป โดยต้องมีอาการในระยะกำเริบ (active phase) ตรงตามเกณฑ์ข้อ ก นานอย่างน้อย 1 เดือน และรวมช่วงที่มีอาการในระยะอาการนำ (prodromal phase) หรือ

ระยะอาการหลงเหลือ (residual phase) ที่อาจพบเพียงอาการด้านลบ หรืออาการในข้อ ก อย่างน้อย 2 อาการ

ง. โรคจิตอารมณ์ โรคซึมเศร้า โรคอารมณ์สองขั้ว จะถูกวินิจฉัยแยกจากโรคจิตเภท

จ. อาการไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น โรคทางกาย ยา หรือสารเสพติด

ฉ. ผู้ป่วยที่มีประวัติกลุ่มอาการจิตเภท หรือโรคเกี่ยวกับการสื่อสารตั้งแต่วัยเด็ก จะวินิจฉัยโรคทางจิตเภทก็ต่อเมื่อมีอาการหลงเหลือหรืออาการประสาทหลอนที่เด่นชัดเป็นเวลาอย่างน้อย 1 เดือนร่วมด้วย

การรักษาโรคจิตเภท³⁻⁵

การรักษาโรคจิตเภท แบ่งออกเป็น 2 ประเภท ดังนี้

1. การรักษาโดยไม่ใช้ยา เช่น

- การรักษาด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy, ECT) เป็นการรักษาที่มีประสิทธิผลดีในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา รวมถึงผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบที่มีพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรงอย่างมาก ทำให้ต้องการผลการรักษาที่รวดเร็วและไม่สามารถรอรยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาชนิดรับประทานได้

- การรักษาโดยการปรับความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavior therapy, CBT) มีประสิทธิผลในการลดอาการด้านบวกและด้านลบ โดยเฉพาะในผู้ป่วยจิตเภทที่มีอาการหลงเหลืออยู่ (residual symptoms) เช่น แยกตัว อารมณ์ที่วิตกกังวล ช่วยให้คุณภาพชีวิตและทักษะการเข้าสังคมของผู้ป่วยจิตเภทดีขึ้น⁶ เป็นต้น

2. การรักษาโดยใช้ยา เป็นการรักษาหลักของโรคจิตเภท โดยการปรับระดับของสารสื่อประสาทในสมองทำให้อาการทางจิตดีขึ้นจนสามารถควบคุมอาการและลดการกำเริบซ้ำของโรคได้ ในปัจจุบันการรักษา

อาการทางจิต แบ่งออกตามกลไกการออกฤทธิ์ เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ ได้แก่

2.1 ยารักษาโรคจิตรุ่นที่หนึ่ง (first-generation antipsychotics หรือ typical antipsychotics) ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ DA ในสมองส่วนต่าง ๆ ตาม DA pathways ได้แก่

- Mesolimbic pathway ยายับยั้งตัวรับ D_2 ที่ nucleus accumbens มีผลลดอาการด้านบวก เช่น ประสาทหลอน และ หลงผิด

- Mesocortical pathway ยายับยั้งตัวรับ D_2 ที่ prefrontal cortex มีผลทำให้อาการด้านลบแย่ลง เช่น เฉื่อยชา พุดน้อย อารมณ์ที่ขาดความสนใจในการเข้าสังคมและกิจกรรมที่เคยสนใจ รวมทั้งอาการด้านการรู้คิดแย่ลง เช่น ความจำบกพร่อง ขาดสมาธิ ความสามารถในการวางแผน การจัดการ และตัดสินใจลดลง

- Nigrostriatal pathway ยายับยั้งตัวรับ D_2 ที่ striatum เกิดผลข้างเคียง extrapyramidal symptoms (EPS) เช่น ภาวะกล้ามเนื้อบิดเกร็ง (acute dystonia) อาการกระวนกระวาย (akathisia) อาการคล้ายพาร์กินสัน (parkinsonism) อาการยึกยือ (tardive dyskinesia) และ neuroleptic malignant syndrome

- Tuberoinfundibular pathway ยายับยั้งตัวรับ D_2 ที่ pituitary gland เกิดผลข้างเคียง ดังนี้ เพิ่มระดับโปรแลคตินในเลือด ทำให้เกิดน้ำนมไหล (galactorrhea) ภาวะเต้านมโตในผู้ชาย (gynecomastia) ประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ (irregular menstruation) และความบกพร่องด้านเพศสัมพันธ์ (sexual dysfunction)

ยารักษาโรคจิตรุ่นที่หนึ่ง มีความสามารถในการยับยั้งตัวรับ DA ได้แตกต่างกัน มีการแบ่งประเภทตามความแรงในการยับยั้งตัวรับ DA ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ชนิดของยารักษาอาการทางจิตรุ่นที่หนึ่ง⁹

Antagonistic D_2 effect	Typical antipsychotics
Low	Chlorpromazine, thioridazine
Moderate	Perphenazine, trifluoperazine
High	Flupentixol, fluphenazine, haloperidol

2.2 ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สอง (second-generation antipsychotics หรือ atypical antipsychotics) ได้แก่ amisulpride, clozapine, lurasidone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone และ ziprasidone เป็นต้น

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ DA ได้เช่นเดียวกับยารักษาโรคจิตรุ่นที่หนึ่ง มีผลในการรักษาอาการด้านบวกได้ไม่แตกต่างกัน แต่มีข้อดีที่เหนือกว่ายารักษาโรคจิตรุ่นที่หนึ่ง คือ มีประสิทธิผลในการรักษาอาการด้านลบ อาการด้านการรู้คิด รวมถึงโรคทางอารมณ์ (mood disorders) ได้จากกลไกการยับยั้งตัวรับ serotonin (5-HT_{2A} , 5-HT_{2C} , 5-HT_6 และ 5-HT_7) ที่ mesocortical pathway มีผลเพิ่ม DA ที่สมองส่วน prefrontal cortex

นอกจากนี้ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สอง มีผลเพิ่ม DA โดยออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ 5-HT_{2A} ที่ nigrostriatal pathway และ tuberoinfundibular pathway จึงมีผลข้างเคียง EPS และภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงน้อยกว่ายารักษาโรคจิตรุ่นที่หนึ่งตามลำดับ อย่างไรก็ตามพบรายงานความเสี่ยงในด้านหัวใจและเมแทบอลิก (cardiometabolic risk) เช่น น้ำหนักตัวเพิ่ม ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง จากการยับยั้งตัวรับ 5-HT_{2C} และ H_1 โดยยาในกลุ่มนี้มีความสามารถในการจับกับตัวรับได้แตกต่างกัน ส่งผลให้มีข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างกัน¹⁰ ดังแสดงในตารางที่ 2

ในปัจจุบันปัญหาที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคจิตเภทคือ ความไม่ร่วมมือในการรับประทานยา ซึ่งมักเกิดจากหลายสาเหตุ หนึ่งในสาเหตุที่สำคัญคืออาการไม่พึงประสงค์จากยา^{5,11,12} เช่น EPS ภาวะโพรแลคตินในเลือดสูง เพิ่มความเสี่ยงในด้านหัวใจและเม-

แทบอลิก ง่วงซึม รวมทั้งสมรรถนะด้านการรู้คิด (cognitive function) ที่แย่ง จึงมีการพัฒนายาใหม่ โดยมีเป้าหมายที่สำคัญ คือ การออกฤทธิ์ของยาเป็น DA partial agonist เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ซึ่งเบรกซ์พิพราโซล (brexpiprazole) มีคุณสมบัติที่สำคัญดังกล่าว อีกทั้งยังมีคุณสมบัติอื่น ๆ ดังข้อมูลที่จะแสดงต่อไปนี้

ข้อมูลของยา brexpiprazole¹³

ข้อมูลทั่วไป

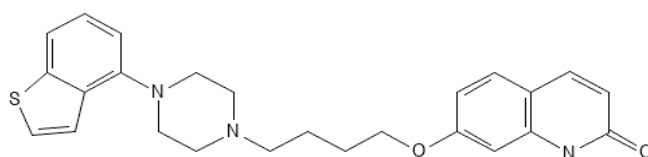
Brexpiprazole มีชื่อทางเคมีว่า 7-[4-[4-(1-benzothienophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1H-quinolin-2-one และสูตรโมเลกุล $C_{25}H_{27}N_3O_2S$ โดยมีสูตรโครงสร้างแสดงในรูปที่ 1

ยานี้มีจำหน่ายในชื่อการค้า Rexulti® โดยบริษัท Otsuka Pharmaceutical จำกัด เป็นผู้แทนจำหน่าย

รูปแบบยาเป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (film-coated tablet) มี 6 ขนาด ได้แก่ 0.25 มิลลิกรัม/เม็ด 0.5 มิลลิกรัม/เม็ด 1 มิลลิกรัม/เม็ด 2 มิลลิกรัม/เม็ด 3 มิลลิกรัม/เม็ด และ 4 มิลลิกรัม/เม็ด (สามารถหัก แบ่ง และบดเม็ดยาได้)

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์¹³⁻¹⁶

Brexpiprazole เป็นยารักษาโรคจิตรุ่นที่สาม มีกลไกการออกฤทธิ์หลักในการรักษาโรคจิตเภทโดยการเป็น serotonin-dopamine activity modulator (SDAM) ซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ 5-HT_{1A} (partial agonist) และ D_2 (partial agonist) ได้ใกล้เคียงกัน และมีความสามารถในการจับตัวรับ 5-HT_{1A} (partial agonist),



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้าง brexpiprazole

ตารางที่ 2 ข้อมูลความจำเพาะต่อตัวรับของยาการศึกษาอาการทางจิตกลุ่มใหม่ที่เกี่ยวข้องกับผลทางการรักษาและผลข้างเคียง¹⁰

Drug	Receptors										
	D ₂ antagonist	D ₂ partial agonist	D ₃ partial agonist	5HT _{1A} partial agonist	5HT _{2A} antagonist	5HT _{2C} antagonist	5HT ₇ antagonist	α ₁ antagonist	M ₁ antagonist	M ₃ antagonist	H ₁ antagonist
Aripiprazole	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	0	0	0	++
Clozapine	++	0	+	+	++	++	++	++	+++	++	+++
Lurasidone	+++	0	?	+++	+++	0	++++	++	0	0	0
Olanzapine	++	0	++	0	+++	++	+	++	++	++	+++
Paliperidone	+++	0	+++	+	++++	++	+++	+++	0	0	++
Quetiapine	++	0	+	+	+	+	+	++++	++*	++*	+++*
Risperidone	+++	0	+++	+	++++	++	+++	+++	0	0	++
Ziprasidone	+++	0	++	++	++++	++++	+++	+++	0	0	++
Therapeutic effects	Reduced positive symptoms	Reduced positive symptoms	Reduced positive symptoms; reduced negative symptoms; procognitive; antidepressant	Reduced EPS; reduced hyperprolactinemia; antidepressant; anxiolytic	Reduced EPS; reduced hyperprolactinemia	Antidepressant	Reduced circadian rhythm dysfunction; reduced negative symptoms; procognitive	Reduced nightmare	Reduced EPS	Reduced EPS	Hypnotic
Side effects	EPS; hyperprolactinemia; increased negative symptoms; increased cognitive deficits; sedation	Relatively lower risk of EPS	Unknown	Unknown	Cardiomatabolic	Cardiomatabolic	Unknown	Dizziness; sedation; hypotension	Constipation; urinary retention; sedation; drymouth; blurred vision; cognitive deficits; delirium	Cardiomatabolic; constipation; dedation; dry mouth; blurred vision	Cardiomatabolic; sedation

+ weak binding affinity (100>Ki<1000)

++ moderate binding affinity (10>Ki<100)

+++ strong binding affinity (1>Ki<10)

++++ very strong binding affinity (Ki<1)

? No data yet available

* Binding property due primarily to the metabolite norquetiapine

α_{1B} (antagonist), D_2 (partial agonist), 5-HT_{2A} (antagonist) และ α_{2C} (antagonist) ได้สูงมากในระดับ subnanomolar นอกจากนี้ยา brexpiprazole ยังออกฤทธิ์จับกับตัวรับ D_3 (partial agonist) และ 5-HT₇ (antagonist) ได้ในระดับสูง จับกับตัวรับ 5-HT_{2C} (antagonist) และ H_1 (antagonist) ได้ในระดับปานกลาง และจับกับตัวรับ M_1 (antagonist) ได้ต่ำที่สุด ดังแสดงในตารางที่ 3

ในด้านประสิทธิภาพ brexpiprazole สามารถรักษาอาการด้านบวก จากกลไกการยับยั้งตัวรับ D_2 ที่ mesolimbic pathway และสามารถรักษาอาการด้านลบโดยมีคุณสมบัติเด่นในการเป็น potent 5-HT_{1A} partial agonist ที่ GABAergic interneuron ทำให้เพิ่มการหลั่ง DA บริเวณสมองส่วน prefrontal cortex มีผลลดอาการด้านลบ อาการวิตกกังวลและซึมเศร้า ดังแสดงในรูปที่ 2 จึงมีการใช้ brexpiprazole เพื่อเสริมการรักษา

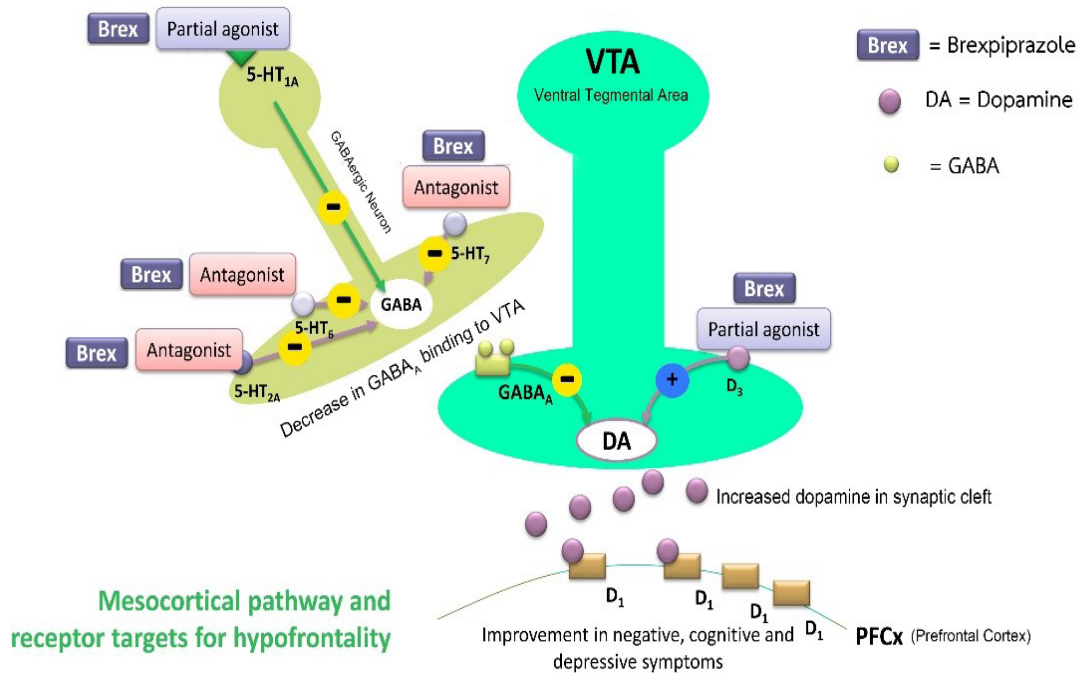
ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าได้ นอกจากนี้ยังมี procognitive effect รวมถึงการกระตุ้นตัวรับ D_3 (partial agonist) และยับยั้งตัวรับ 5-HT₇ ทำให้สมรรถนะด้านการรู้คิดของผู้ป่วยจิตเภทดีขึ้น¹⁷

ในด้านอาการไม่พึงประสงค์ brexpiprazole ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ 5-HT_{2A} ทำให้เพิ่มการหลั่ง DA ที่ nigrostriatal และ tuberoinfundibular pathway จึงลดความเสี่ยงในการเกิด EPS และภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงได้ ตามลำดับ ยิ่งไปกว่านั้น brexpiprazole ยังสามารถกระตุ้นตัวรับ D_2 (intrinsic activity) ได้น้อย ทำให้อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการกระตุ้นตัวรับ DA เช่น อาการกระวนกระวาย กระสับกระส่าย (agitation) และไม่หยุดนิ่ง (activation) ลดลง นอกจากนี้ brexpiprazole มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ H_1 และ 5-HT_{2C} ได้น้อย จึงมีอาการไม่พึงประสงค์เรื่องการเพิ่มน้ำหนักตัว และความ

ตารางที่ 3 ค่าความสามารถในการจับกับตัวรับ (binding affinities) ชนิดต่างๆ ของ brexpiprazole และ aripiprazole¹⁶

ความสามารถในการจับกับตัวรับ (Binding affinities)	ชนิดของตัวรับ (receptor)	
	Brexpiprazole	Aripiprazole
ระดับสูงมาก (Very high) (subnanomolar $K_i < 1$ nM)	5-HT _{1A} (0.12 nM)* α_{1B} (0.17 nM) D_2 (0.3 nM)* 5-HT _{2A} (0.47 nM) α_{2C} (0.59 nM)	D_2 (0.34 nM)* 5-HT _{2B} (0.36 nM) D_3 (0.8 nM)*
ระดับสูง (High) (K_i 1 - 5 nM)	D_3 (1.1 nM)* 5-HT ₇ (3.7 nM)	5-HT _{1A} (1.7 nM)* 5-HT _{2A} (3.4 nM)
ระดับปานกลาง (Moderate) (K_i 5 - 100 nM)	H_1 (19 nM) 5-HT _{2C} (34 nM)	5-HT _{2C} (15 nM) α_{1B} (35 nM) α_{2C} (38 nM) 5-HT ₇ (39 nM) H_1 (61 nM)
ระดับต่ำ (Weak) ($K_i > 100$ nM)	M_1 (> 1000 nM)	M_1 (6780 nM)

* Partial agonist

รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยา brexpiprazole¹⁷

เสี่ยงด้านหัวใจและเมแทบอลิกลดลง อีกทั้งไม่มีผลต่อตัวรับ M_1 จึงไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ปากคอแห้ง ตาพร่า ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก ง่วงซึม เป็นต้น^{15,16}

แม้ว่า brexpiprazole มีโครงสร้างทางเคมีและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาคล้ายคลึงกับ aripiprazole ที่เป็นยารักษาโรคจิตในรุ่นที่สาม แต่ brexpiprazole มีข้อแตกต่างจาก aripiprazole^{15,16} ดังนี้

1. ความสามารถในการจับตัวรับ $5-HT_{1A}$ (partial agonist) พบว่า brexpiprazole มีความสามารถในการจับตัวรับสูงกว่า aripiprazole 10 เท่า ดังแสดงในตารางที่ 3 จึงมีแนวโน้มในการรักษาอาการด้านการรู้คิด และอาการด้านลบได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับ aripiprazole อีกทั้งในด้านอาการไม่พึงประสงค์พบ EPS ได้น้อย (indirect effect)

2. ความสามารถในการออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ D_2 (intrinsic activity) พบว่า brexpiprazole มีความสามารถในการกระตุ้นตัวรับได้ต่ำกว่า aripiprazole ประมาณ 2 เท่า ดังแสดงรูปที่ 3 จึงเกิด อาการกระวนกระวาย และ กระสับกระส่าย ได้น้อยกว่า ari-

piprazole

3. ความสามารถในการยับยั้งตัวรับ α_{1B} และ $5-HT_{2A}$ พบว่า brexpiprazole มีความสามารถในการยับยั้งตัวรับได้สูงกว่า aripiprazole 10 เท่า ดังแสดงในตารางที่ 3 (ทำให้เพิ่มการหลั่ง DA) ที่ nigrostriatal pathway จึงมีแนวโน้มการเกิด EPS ได้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับ aripiprazole

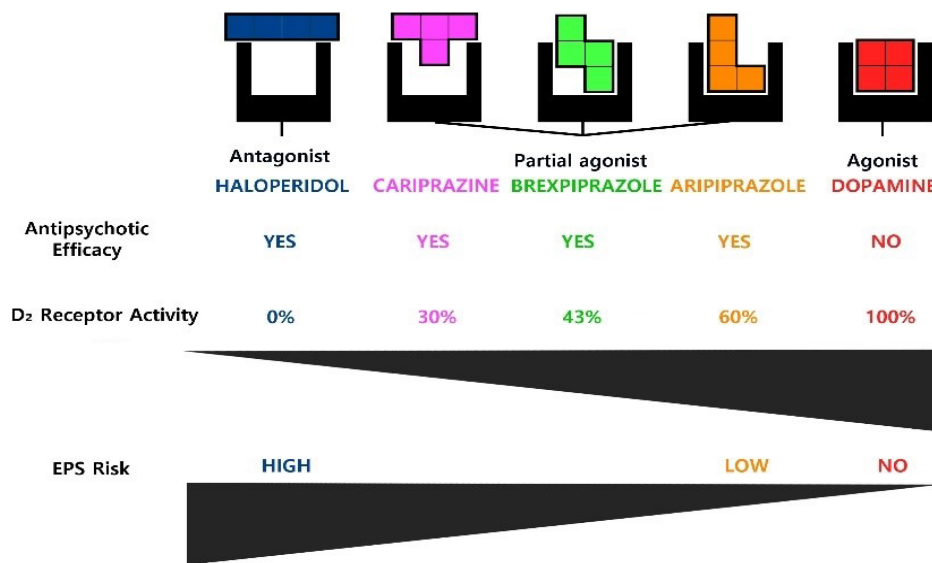
คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์¹³

การดูดซึมยา

Brexpiprazole ถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) เท่ากับร้อยละ 95.1 อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา ระดับยาในพลาสมาสูงสุดหลังรับประทานยา (t_{max}) 4 ชั่วโมง และระดับยาคงที่หลังจากให้ยาไป 10 - 12 วัน โดยระดับยาในเลือดมีความสัมพันธ์แบบเป็นเส้นตรงกับขนาดยาที่ให้ (linear pharmacokinetics)

การกระจายยา

Brexpiprazole สามารถจับกับโปรตีนในเลือด



รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการกระตุ้นตัวรับ D2 (D2 receptor activity) และความเสี่ยงในการเกิด EPS ของยารักษาโรคจิต¹⁷

ได้สูงกว่าร้อยละ 99 อย่างไรก็ตาม จากการศึกษา in vitro การใช้ brexpiprazole ไม่ส่งผลกระทบต่อยาที่จับโปรตีนในเลือดได้สูง เช่น warfarin, diazepam และ digitoxin เมื่อใช้ยาร่วมกัน¹³ และปริมาตรการกระจายยาสูง (volume of distribution) ประมาณ 1.56 ± 0.418 ลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

การเปลี่ยนแปลงสภาพยา

Brexpiprazole ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นหลัก โดยอาศัยกระบวนการ oxidation ผ่านเอนไซม์ CYP 3A4 และ CYP 2D6 จากการศึกษา in vivo พบเมแทบอไลต์ของยาในรูปที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive metabolite) คือ DM-3411 มากกว่าร้อยละ 10

การกำจัดยา

Brexpiprazole ถูกขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 24.6 และ อุจจาระร้อยละ 46 โดยอยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะร้อยละ 1 และอยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงในอุจจาระร้อยละ 14 มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 91.4 ชั่วโมง

จึงรับประทานวันละ 1-2 ครั้งเท่านั้น

ปฏิกิริยาระหว่างยา

Brexpiprazole ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดยเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 ดังนั้นการได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์จะมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ brexpiprazole ดังนี้

1. การใช้ brexpiprazole ร่วมกับยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (CYP3A4 inhibitors) เช่น itraconazole, clarithromycin, ketoconazole และ CYP2D6 (CYP2D6 inhibitors) ได้แก่ bupropion, fluoxetine, paroxetine, และ quinidine ทำให้ความเข้มข้นของ brexpiprazole ในเลือด (แสดงด้วยค่า AUC ซึ่งเป็นค่าพื้นที่ใต้กราฟระดับยาในเลือดกับเวลา) เพิ่มขึ้นร้อยละ 94 ถึง 97 แต่ค่าความเข้มข้นสูงสุดของ brexpiprazole ในเลือด (C_{max}) ไม่เปลี่ยนแปลง และหากใช้ brexpiprazole ร่วมกับ CYP3A4 inhibitors และ

CYP2D6 inhibitors มีผลเพิ่ม AUC ของยา brexpiprazole ได้ 5.1 เท่า

2. การใช้ brexpiprazole ร่วมกับยาที่เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (CYP 3A4 inducers) เช่น carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampin, และ St. John's wort มีผลลด AUC และ C_{max} ของ brexpiprazole ร้อยละ 73 และ ร้อยละ 31 ตามลำดับ

หากมีการใช้ยาที่มีผลต่อระดับ brexpiprazole ในเลือด แนะนำให้ปรับขนาดยา brexpiprazole ตามตารางที่ 4

การศึกษาทางคลินิก

จากการทบทวนวรรณกรรม ด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา brexpiprazole ในการรักษาโรคจิตเภท พบการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญ ดังนี้

1. การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ brexpiprazole กับยาหลอก

1.1 Kane JM และคณะ (ปี พ.ศ. 2558)¹⁸ ทำการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ brexpiprazole ในผู้ป่วยอายุ 18 - 65 ปี จำนวน 674 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทที่มีอาการกำเริบเฉียบพลันตามแนวทางของ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition

(DSM-IV-TR) โดยรูปแบบงานวิจัยเป็น multicenter, double-blind, placebo-controlled มีการสุ่มตัวอย่างผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นสัดส่วน 2:3:3:3 ให้ได้รับ brexpiprazole 1, 2, 4 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอกตามลำดับ วัตถุประสงค์การวิจัยหลักเป็นการวัดค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนรวม Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) หลังได้รับ brexpiprazole ที่ 6 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา โดย PANSS คือแบบประเมินความรุนแรงอาการทางจิตของผู้ป่วยจิตเภทมีทั้งหมด 30 ข้อ แต่ละข้อแบ่งความรุนแรงออกเป็น 7 ระดับ (1 = ไม่มีอาการ ถึง 7 = มีอาการรุนแรงมาก) คะแนนรวม 210 คะแนน (≤ 58 คะแนน หมายถึงป่วยเล็กน้อย, 59-75 คะแนน หมายถึงป่วยปานกลาง, 76-95 คะแนน หมายถึงป่วยมาก และ ≥ 96 คะแนน หมายถึงป่วยรุนแรง) โดยค่าเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS ของผู้ป่วยทั้งหมดก่อนเริ่มการศึกษา คือ 95.0

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงคะแนนรวม PANSS ที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา กลุ่มได้รับ brexpiprazole 1, 2, 4 มิลลิกรัม และยาหลอก คือ -16.9, -16.61, -20.00 และ -13.53 ตามลำดับ และพบว่ากลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 4 มิลลิกรัม มีคะแนนรวม PANSS ลดลงที่สัปดาห์ที่ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (LS

ตารางที่ 4 การปรับขนาดยาตามปัจจัยที่มีผลต่อระดับ brexpiprazole ในเลือด¹³

ปัจจัยที่มีผลต่อระดับ brexpiprazole	การปรับขนาดยา
CYP2D6 poor metabolizers	ลดขนาดยาลงร้อยละ 50 ของขนาดยาปกติ
CYP2D6 poor metabolizers taking strong/moderate CYP3A4 inhibitors	ลดขนาดยาลงร้อยละ 25 ของขนาดยาปกติ
Strong CYP2D6 inhibitors or CYP3A4 inhibitors	ลดขนาดยาลงร้อยละ 50 ของขนาดยาปกติ
Strong/moderate CYP2D6 inhibitors with strong/moderate CYP3A4 inhibitors	ลดขนาดยาลงร้อยละ 25 ของขนาดยาปกติ
Strong CYP3A4 inducers	เพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า ของขนาดยาปกติภายใน 1 ถึง 2 สัปดาห์

mean difference -6.4, p -value = 0.0022) ซึ่งคะแนนที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอยู่ในหัวข้ออาการด้านบวก (PANSS positive subscale score) และอาการด้านลบ (PANSS negative subscale score) (p -value = 0.0166 และ 0.0231 ตามลำดับ) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 1 และ 2 มิลลิกรัม พบว่าคะแนนรวม PANSS ลดลงเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (LS mean difference -3.37, p -value = 0.1588 และ LS mean difference -3.08, p -value = 0.1448 ตามลำดับ) และพบว่าร้อยละ 48.1 ในกลุ่มที่ได้ brexpiprazole 4 มิลลิกรัม มีการตอบสนองต่อการรักษามากกว่าร้อยละ 50 (RR 1.6, 95%CI 1.22-2.10, p -value = 0.0004) นอกจากนี้ ยังพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 4 มิลลิกรัม มีคะแนนรวม CGI-S ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (LS mean difference -0.38, p -value = 0.0015) โดย Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) คือ แบบประเมินระดับความรุนแรงของอาการทางจิต (1 คะแนน หมายถึงไม่พบอาการของโรค, 7 คะแนน หมายถึงอาการรุนแรงที่สุด)

ผลการวิจัยในด้านความปลอดภัย ค่าเฉลี่ยคะแนนจากการประเมิน Simpson-Angus Scale (SAS) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินความรุนแรงของอาการ parkinsonism ที่เกิดจากยารักษาโรคจิต (คะแนนเฉลี่ย > 0.3 หมายถึงเกิดอาการ parkinsonism) และค่าเฉลี่ยคะแนนจากการประเมิน Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) ซึ่งใช้ประเมินอาการกระวนกระวาย (0 คะแนน หมายถึงไม่มีอาการ, 9 คะแนน หมายถึงอาการรุนแรง) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 4 มิลลิกรัม/วัน เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ((SAS: LS mean difference -0.03, p -value > 0.05) และ (BARNs: LS mean difference -0.02, p -value > 0.05) ตามลำดับ) โดยระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการกระวนกระวาย ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในช่วง 3 สัปดาห์แรกของการรักษาและไม่มีการหยุดการรักษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว อย่างไรก็ตามพบจำนวน

ผู้ป่วยที่มีภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 4 มิลลิกรัม มากกว่ากลุ่มที่ได้ brexpiprazole 1, 2 มิลลิกรัม และยาหลอกตามลำดับ (ร้อยละ 19.1, ร้อยละ 16.4, ร้อยละ 10.5 และ ร้อยละ 13.9 ตามลำดับ) สำหรับภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น พบว่ากลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 1, 2, 4 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีน้ำหนักตัวเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 1.23, 1.89, 1.52 และ 0.35 กิโลกรัม ในสัปดาห์ที่ 6 ตามลำดับ

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า brexpiprazole 4 มิลลิกรัม/วัน มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคจิตเภทในระยะอาการกำเริบเฉียบพลัน ทั้งอาการด้านบวกและด้านลบได้ดีกว่ายาหลอก และมีอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ เช่น parkinsonism และ อาการกระวนกระวายไม่แตกต่างจากยาหลอก แต่การใช้ brexpiprazole มีผลทำให้น้ำหนักตัวและระดับโพรแลคตินในเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก

1.2 Correll CU และคณะ (ปี พ.ศ. 2558)¹⁹ ทำศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ brexpiprazole ในผู้ป่วยอายุ 18 - 65 ปี จำนวน 623 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทที่มีอาการกำเริบเฉียบพลันตามแนวทางของ DSM-IV-TR โดยรูปแบบงานวิจัยเป็น multicenter, double-blind, placebo-controlled มีการสุ่มตัวอย่างผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นสัดส่วน 1:2:2:2 ให้ได้รับ brexpiprazole 0.25, 2, 4 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก ตามลำดับ โดยผู้ทำการวิจัยตั้งสมมติฐานให้กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 0.25 มิลลิกรัม ไม่ได้ประสิทธิผลในการรักษาและกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2 และ 4 มิลลิกรัม มีประสิทธิผลในการรักษา อ้างอิงข้อมูลจากข้อมูลก่อนการวิจัยทางคลินิก วัตถุประสงค์หลักของการวิจัยเป็นการวัดค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS ที่ 6 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา ค่าเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS ของผู้ป่วยทั้งหมดก่อนเริ่มการศึกษาคือ 95.2

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของคะแนนรวม PANSS ที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา กลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole

prazole 0.25, 2, 4 มิลลิกรัม และยาหลอก คือ -14.9, -20.73, -19.65 และ -12.01 ตามลำดับ และพบว่ากลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 2 และ 4 มิลลิกรัม มีค่าเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS ลดลงที่สัปดาห์ที่ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (LS mean difference: -8.72, p -value < 0.0001 และ -7.64, p -value = 0.0006 ตามลำดับ) โดยพบคะแนนเฉลี่ย PANSS ของอาการด้านบวกและด้านลบลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) และในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 0.25 มิลลิกรัม มีค่าเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (p -value = 0.3) นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 2 และ 4 มิลลิกรัม มีค่าเฉลี่ยของคะแนนรวม CGI-S ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (LS mean difference -0.33, p -value = 0.006 และ LS mean difference -0.38, p -value = 0.002)

ในด้านความปลอดภัย อุบัติการณ์ parkinsonism และ อาการกระวนกระวาย ประเมินโดยใช้ค่าเฉลี่ยคะแนน SAS และ BARNS ตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (p -value > 0.05) อย่างไรก็ตามพบค่าเฉลี่ยระดับโปรแลคตินในเลือดสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก และพบรายงานน้ำหนักตัวเพิ่มในสัปดาห์ที่ 6 โดยกลุ่มที่ได้ brexpiprazole 2, 4 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีน้ำหนักตัวเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 1.45, 1.28, และ 0.42 กิโลกรัม ตามลำดับ แต่พบการเพิ่มระดับน้ำตาลและไตรกรีเซอไรด์ในเลือดไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า brexpiprazole ขนาด 2 และ 4 มิลลิกรัม/วัน มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคจิตเภทที่มีอาการกำเริบเฉียบพลัน ทั้งอาการด้านบวกและด้านลบได้ดีกว่ายาหลอก ในด้านความปลอดภัยพบ parkinsonism และ อาการกระวนกระวาย ไม่แตกต่างจากยาหลอก อีกทั้งไม่พบการเพิ่มระดับน้ำตาล ไตรกรี-

เซอไรด์ และโปรแลคตินในเลือดที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามการใช้ brexpiprazole มีผลทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก

1.3 Meade N และคณะ (ปี พ.ศ. 2563)²⁰ ทำการศึกษาวิเคราะห์รูปแบบ post hoc เปรียบเทียบประสิทธิผลของ brexpiprazole กับยาหลอกทั้งในระยะสั้นและระยะยาว ในผู้ป่วยอายุ 18-65 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทที่มีอาการรุนแรงตามแนวทางของ DSM-IV-TR โดยการศึกษาระยะสั้น มีทั้งหมด 3 การศึกษา ติดตามผลการรักษาที่สัปดาห์ที่ 6 รูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัย 1,405 คน ขนาดยาที่ใช้คือ brexpiprazole 2 - 4 มิลลิกรัม/วัน และการศึกษาระยะยาว มีทั้งหมด 2 การศึกษา ติดตามผลการรักษาที่สัปดาห์ที่ 52 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น open-label extension ในประชากร 412 คน ขนาดยาที่ใช้คือ brexpiprazole 1 - 4 มิลลิกรัม/วัน วัตถุประสงค์หลักของการวิจัยคือ ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS ที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า กลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีอาการรุนแรงมาก (คะแนน PANSS > 95) ได้รับ brexpiprazole 2 - 4 มิลลิกรัม ที่สัปดาห์ที่ 6 มีค่าเฉลี่ยการลดลงของคะแนนรวม PANSS มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (LS mean difference -6.76, p -value < 0.0001) และประเมินระดับความสามารถในการทำหน้าที่ส่วนบุคคลและทางสังคมของผู้ป่วย โดยใช้ Personal and Social Performance scale score (PSP) คะแนนรวม 100 คะแนน (1 หมายถึงแย่มาก, 100 หมายถึงดีมาก) จากการศึกษาพบว่า brexpiprazole 2-4 มิลลิกรัม มีค่าเฉลี่ยของคะแนน PSP เพิ่มขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (mean difference 4.38, p -value = 0.0001) สำหรับการศึกษาประสิทธิผลในระยะยาวพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole สามารถคงค่าเฉลี่ยคะแนนรวม PANSS ที่ลดลงในทุกหัวข้อได้จนถึงสัปดาห์ที่ 52

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (มากกว่าร้อยละ 5) ที่สัปดาห์ที่ 6 ของการรักษา ได้แก่ นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ อาการกระวนกระวาย และพบค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้ brexpiprazole และ ยาหลอก คือ 1.5 และ 0.4 กิโลกรัม สำหรับการศึกษาระยะยาวพบว่าค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้ brexpiprazole 2.7 - 4.4 กิโลกรัม และไม่พบผลข้างเคียงอื่นเพิ่มเติมที่แตกต่างจากการศึกษาระยะสั้น

ดังนั้น จากการศึกษาข้างต้นชี้ให้เห็นว่า brexpiprazole ขนาด 2 - 4 มิลลิกรัม/วัน มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการรักษาโรคจิตเภทที่มีอาการรุนแรง ทั้งอาการด้านบวก อาการด้านลบ และทำให้ผู้ป่วยมีระดับความสามารถในการทำหน้าที่ส่วนบุคคลและทางสังคมที่ดีขึ้นทั้งในการรักษาระยะเฉียบพลันและการรักษาในระยะยาว ในด้านของความปลอดภัยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง แต่พบรายงานภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจากการใช้ยา

2. การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ brexpiprazole กับ aripiprazole

2.1 Citrome และคณะ (ปี พ.ศ. 2559)²¹ ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผล สมรรถนะด้านการรู้คิดและความปลอดภัยระหว่าง brexpiprazole และ aripiprazole ในผู้ป่วยอายุ 18 - 65 ปี จำนวน 97 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตเภทที่มีอาการกำเริบเฉียบพลันตามแนวทางของ DSM-IV-TR รูปแบบงานวิจัยเป็น multicenter, randomized, open-label และเป็นงานวิจัยระยะที่ 3 โดยมีการสุ่มตัวอย่างผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นสัดส่วน 2:1 ให้ได้รับ brexpiprazole 3 มิลลิกรัม/วัน และ aripiprazole 15 มิลลิกรัม/วัน ระยะเวลากาการวิจัย 6 สัปดาห์ ตามลำดับ วัตถุประสงค์หลักของการวิจัยเป็นการวัดค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS ก่อนให้ยาและสัปดาห์ที่ 6 ของการได้รับยา

จากการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยคะแนนรวม PANSS ลดลงในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole (LS mean difference -22.9 คะแนน p -value < 0.0001) และ aripiprazole (LS mean difference -19.4 คะแนน p -value

< 0.0001) แสดงถึงประสิทธิผลในการลดอาการทางจิตของยาทั้งสองกลุ่มได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าคะแนน PANSS ลดลงอย่างชัดเจนตั้งแต่ สัปดาห์ที่ 1 ของการได้รับยาทั้งสองกลุ่ม (brexpiprazole; p -value < 0.0001 และ aripiprazole; p -value = 0.0005) อีกทั้งในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole สามารถลดอาการหุนหันพลันแล่น (impulsivity) ซึ่งประเมินโดยใช้ Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) ได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ aripiprazole (brexpiprazole; mean change -2.7, p -value = 0.0392 และ aripiprazole mean change 0.1, p -value = 0.9716) และเมื่อประเมินในด้านผลกระทบต่อภารกิจประจำวันของผู้ป่วย ในหัวข้อสัมพันธภาพระหว่างบุคคล และการเป็นที่ยอมรับของสังคม หลังได้รับยาเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา ซึ่งประเมินโดยใช้ Specific levels of Functioning Scale (SLOF) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole มีค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนน SLOF มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ aripiprazole อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean change of interpersonal relationship: brexpiprazole 2.0, p -value < 0.0065; aripiprazole 1.1, p -value = 0.0824) และ (mean change of social acceptance: brexpiprazole 0.7, p -value = 0.0223; aripiprazole 0, p -value = 0.8201) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของคะแนน cogstate ที่แสดงถึงสมรรถนะด้านการรู้คิดที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มและไม่ทำให้ cognitive function แย่ลงในกลุ่มที่ได้ brexpiprazole

ในด้านอาการไม่พึงประสงค์ พบอุบัติการณ์การเกิดอาการกระวนกระวาย ในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole (ร้อยละ 9.4) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ aripiprazole (ร้อยละ 21.2) และมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นไม่แตกต่างกัน (brexpiprazole ร้อยละ 9.4 และ aripiprazole ร้อยละ 9.1)

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า brexpiprazole 3 มิลลิกรัม/วัน มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคจิตเภทได้ไม่แตกต่างจาก aripiprazole 15 มิลลิกรัม/วัน แต่ brexpiprazole สามารถลดอาการหุนหันพลันแล่นและช่วย

ให้ผู้ป่วยมีหน้าที่เชิงสังคมได้ดีกว่า aripiprazole ในด้านความปลอดภัย พบอาการกระวนกระวาย ได้น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole และมีรายงานน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นได้ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole และ aripiprazole

2.2 Kishi T และคณะ (ปี พ.ศ. 2563)²² ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่าง brexpiprazole, aripiprazole และยาหลอก ในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีอาการกำเริบเฉียบพลัน รูปแบบงานวิจัยเป็น systematic review และ network meta-analysis ทั้งหมด 13 การศึกษาที่เป็น randomized, placebo-controlled trials (12 การศึกษาเป็น double-blind และ 1 การศึกษาเป็น open-label) โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole 2 - 4 มิลลิกรัม aripiprazole 10 - 30 มิลลิกรัม และยาหลอก ระยะเวลาการวิจัย 4 - 6 สัปดาห์ วัตถุประสงค์หลักของการวิจัยคือ การตอบสนองต่อการรักษาหลังได้รับยา โดยทำการประเมินค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของคะแนนรวม PANSS ≥ 30 หรือ คะแนน CGI-S 1-2

จากการศึกษาพบว่าทั้ง brexpiprazole และ aripiprazole มีการตอบสนองต่อการรักษาเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR (95%CI): brexpiprazole = 0.84 (0.77, 0.92); aripiprazole = 0.84 (0.78, 0.92)) และมีอุบัติการณ์ในการหยุดยาจากทุกสาเหตุน้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR (95%CI): brexpiprazole = 0.83 (0.72, 0.95); aripiprazole = 0.80 (0.71, 0.95)) แต่อย่างไรก็ตามพบรายงานภาวะน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 7 เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา จากทั้ง brexpiprazole และ aripiprazole มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR (95%CI): brexpiprazole = 2.14 (1.35, 3.42); aripiprazole = 2.12 (1.28, 3.68)) แต่อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ เช่น ง่วงซึม อาการกระวนกระวาย EPS และเวียนศีรษะ ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า brexpiprazole 2 - 4

มิลลิกรัม/วัน และ aripiprazole 10 - 30 มิลลิกรัม/วัน มีประสิทธิผลในการรักษาโรคจิตเภทได้ดีกว่ายาหลอก ในด้านความปลอดภัย ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของอาการไม่พึงประสงค์ EPS อาการกระวนกระวาย เวียนศีรษะและง่วงซึม ระหว่างกลุ่มที่ได้ brexpiprazole, aripiprazole และยาหลอก อีกทั้งในกลุ่มที่ได้รับ brexpiprazole และ aripiprazole มีรายงานการหยุดยาจากทุกสาเหตุน้อยกว่ายาหลอก แสดงถึงความทนต่อยาได้ และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ใดๆก็ตามพบรายงานน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ brexpiprazole และ aripiprazole เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรอง¹³

1. รักษาโรคจิตเภท (schizophrenia)
2. รักษาโรคซึมเศร้าโดยใช้เป็นยาเสริมในการรักษาโรคซึมเศร้า (adjunctive treatment of major depressive disorder)

คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา

ตามแนวทางการรักษาของ APA guideline 2020⁷ แนะนำการเลือกยาในการรักษาโรคจิตเภท โดยพิจารณาให้การรักษาตามลักษณะของผู้ป่วยเฉพาะราย คือ อาการเป้าหมาย (target symptoms) เช่นผู้ป่วยที่มีอาการด้านลบเป็นอาการหลัก ควรพิจารณาเลือกใช้ยารักษาโรคจิตรุ่นที่สอง เนื่องจากมีหลักฐานทางวิชาการจากการศึกษา meta-analysis พบว่ายารักษาโรคจิตรุ่นที่สองช่วยลดอาการทางลบได้ดีกว่ายารักษาโรคจิตรุ่นที่หนึ่ง²³ เป็นต้น นอกจากนี้จะพิจารณาให้การรักษาอาการทางจิตเวชอื่นที่เป็นร่วม โรคร่วมอื่น ๆ รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์และปฏิกิริยาระหว่างยา

ขนาดยาและวิธีการให้ยา¹³

ขนาดและวิธีการให้ยา แสดงในตารางที่ 5 ขนาดยาสูงสุดของ brexpiprazole 4 มิลลิกรัม สำหรับรักษาโรคจิตเภท และ 3 มิลลิกรัม สำหรับรักษาโรคซึมเศร้า โดยสามารถรับประทาน brexpiprazole วันละ 1 ครั้ง

ตารางที่ 5 ขนาดยาและวิธีการให้ brexpiprazole

ข้อบ่งใช้	ขนาดยาเริ่มต้น		ขนาดยาเป้าหมาย
	วันที่ 1-4	วันที่ 5-7	วันที่ 8 เป็นต้นไป
1. โรคจิตเภท	1 มิลลิกรัม	2 มิลลิกรัม	2 - 4 มิลลิกรัม
2. โรคซึมเศร้า (ใช้เสริมยารักษาโรคซึมเศร้า)	0.5 - 1 มิลลิกรัม		2 มิลลิกรัม

พร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้ ทั้งนี้การพิจารณาปรับขนาดยาขึ้นอยู่กับอาการตอบสนองต่อยาและการทนต่อยาของผู้ป่วย ควรประเมินการตอบสนองหลังจากได้รับขนาดยาที่เหมาะสมไปแล้วอย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ และในผู้ป่วยบางรายอาจใช้เวลานาน 16-20 สัปดาห์จึงจะเห็นการตอบสนอง โดยเฉพาะอาการด้านการรู้คิดและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย²⁴

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ^{13,25}

การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ brexpiprazole ในเด็กและวัยรุ่นต่ำกว่า 18 ปี

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

การใช้ brexpiprazole ขณะตั้งครรภ์ไตรมาสที่สาม พบว่าทารกแรกเกิดมีความเสี่ยงที่จะเกิดความผิดปกติของการเคลื่อนไหวกล้ามเนื้อท้อง (abdominal muscle movement) โดยเฉพาะกลุ่มอาการ EPS หรืออาจมีอาการถอนยา (withdrawal symptoms) เช่น อาการกระสับกระส่าย (agitation) ความตึงตัวของกล้ามเนื้อผิดปกติ (hypertonia/hypotonia) สั่น (tremor) ง่วงซึม (somnolence) ภาวะหายใจลำบาก (respiratory distress) และพฤติกรรมการรับประทานอาหารที่ผิดปกติ (feeding disorder) เป็นต้น โดยอาการเหล่านี้มีความรุนแรงแตกต่างกันไป ทารกบางรายสามารถฟื้นตัวเองได้ บางรายจำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในการศึกษาวิจัย ดังนั้น สตรีมีครรภ์ควรใช้ยาเมื่อพิจารณาแล้วว่ามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์

ไม่พบข้อมูลการใช้ brexpiprazole ในหญิงให้นมบุตร

การใช้ยาในผู้ที่มีภาวะไตบกพร่อง

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง ($CL_{cr} < 60$ mL/minute) หรือระยะสุดท้าย (end-stage renal impairment) ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในการรักษาโรคจิตเภทคือ 3 มิลลิกรัม/วัน

การใช้ยาในผู้ที่มีภาวะตับบกพร่อง

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง (Child-pugh score 7) ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในการรักษาโรคจิตเภทคือ 3 มิลลิกรัม/วัน

การใช้ยาในผู้ที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 บกพร่อง (CYP2D6 poor metabolizer)

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 บกพร่อง (CYP2D6 poor metabolizer) แนะนำให้ปรับขนาดยาดังตารางที่ 4

อาการไม่พึงประสงค์^{13,25}

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยกว่าร้อยละ 10

ระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม: น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น (การใช้ยาระยะสั้น พบร้อยละ 2-11 การใช้ยาระยะยาว พบร้อยละ 20-30) ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (ระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 500 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร พบร้อยละ 8-13 และ มากกว่าหรือเท่ากับ 500 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร พบน้อยกว่าร้อยละ 1) ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (ร้อยละ 9-10)

ระบบประสาท: อาการกระวนกระวาย (ร้อยละ 4-14 ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบร้อยละ 1-10

ระบบผิวหนัง: เหงื่อออกมาก (hyperhidrosis) (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)

ระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม: ฮอร์โมนคอร์ติซอลลดลง (ร้อยละ 3-4) ฮอร์โมนโปรแลคตินเพิ่มขึ้น (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)

ระบบทางเดินอาหาร: ปวดท้อง (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1) ท้องผูก (ร้อยละ 2-3) ท้องเสีย (ร้อยละ 3) โรคกระเพาะอาหาร (ร้อยละ 3-6) เพิ่มความอยากอาหาร (ร้อยละ 3) ท้องอืด คลื่นไส้ (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1) น้ำลายมาก (sialorrhea) น้ำลายน้อย (xerostomia) (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)

ระบบทางเดินปัสสาวะ: ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)

ระบบประสาท: ปวดศีรษะ (ร้อยละ 9) EPS (ร้อยละ 5-6) มึนเวียนศีรษะ (ร้อยละ 5-6) ง่วงซึม (ร้อยละ 4-6) อ่อนเพลีย (ร้อยละ 3-5) วิดกกังวล (ร้อยละ 3-4) สั่น (ร้อยละ 2-5) กระสับกระส่าย (restlessness) (ร้อยละ 2-4) นอนไม่หลับ (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)

ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก: ระดับเอนไซม์ creatinine phosphokinase ในเลือดเพิ่มขึ้น (ร้อยละ 2-4) ปวดกล้ามเนื้อ (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)

ระบบทางเดินหายใจ: เยื่อจมูกและลำคออักเสบ (nasopharyngitis) (ร้อยละ 3-7)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยกว่าร้อยละ 1

หัวใจและหลอดเลือด: ภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อมีการเปลี่ยนอิริยาบถ (orthostatic hypotension) และอาการเป็นลมหมดสติ (syncope)

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ²⁵

ระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม: ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงชนิด diabetic ketoacidosis

ระบบประสาท: ชัก ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) ภาวะกล้ามเนื้อบิดเกร็ง (dystonia) ความคิดฆ่าตัวตาย (suicidal ideation) อาการขาดความยับยั้งชั่งใจ (impulse control disorder)

der) ภาวะ neuroleptic malignant syndrome

ระบบเลือด: agranulocytosis

ข้อห้ามใช้¹³

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภูมิไวเกินต่อ brexpiprazole หรือส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา brexpiprazole

การเก็บรักษา¹³

เก็บที่อุณหภูมิห้อง 15-30 องศาเซลเซียส

อภิปราย

โรคจิตเภทเป็นโรคเรื้อรัง ที่มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาอย่างต่อเนื่อง ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ เช่น EPS ความเสี่ยงด้านหัวใจและเมแทบอลิซึม ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและนำไปสู่ความไม่ร่วมมือในการรับประทานยาตาม

Brexipiprazole เป็นยารักษาโรคจิตที่ออกฤทธิ์แตกต่างจากยารักษาโรคจิตรุ่นที่หนึ่งและรุ่นที่สอง โดยมีความสามารถในการจับกับตัวรับ 5-HT_{1A}, α_{1B} , D₂, 5-HT_{2A} และ α_{2C} ได้สูงมาก และมีความสามารถในการกระตุ้นตัวรับ D₂ ได้น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ aripiprazole อีกทั้งไม่มีผลต่อตัวรับ M₁

จากการศึกษาพบว่า brexpiprazole มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคจิตเภทที่มีอาการด้านบวกและอาการด้านลบ จากกลไกกระตุ้นตัวรับ 5-HT_{1A} (partial agonist), D₂ (partial agonist) และยับยั้งตัวรับ 5-HT_{2A} รวมถึงผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านอาการรู้คิด เนื่องจากยามีฤทธิ์เป็น precognitive effect จึงไม่ทำให้สมรรถนะด้านการรู้คิดของผู้ป่วยแย่ลง นอกจากนี้ brexpiprazole สามารถลดการหุนหันพลันแล่นและช่วยให้ผู้ป่วยมีหน้าที่เชิงสังคมได้ดีกว่า aripiprazole อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน ยังไม่พบการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของ brexpiprazole และ aripiprazole แบบ head-to-head แต่ brexpiprazole มีแนวโน้มที่ดีในการรักษาอาการด้านบวก อาการด้านลบ และอาการด้านการรู้คิดได้ดีจากกลไกการออก

ฤทธิ์ของยาที่มีความสามารถในการจับตัวรับที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ aripiprazole

ในด้านผลไม่พึงประสงค์ พบรายงาน EPS และภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงได้น้อย เนื่องจาก brexpiprazole ออกฤทธิ์เพิ่มการหลั่ง DA ที่ nigrostriatal pathway และ tuberoinfundibular pathway ตามลำดับ จากกลไกการยับยั้งตัวรับ 5-HT_{2A}, α_{1B} และกระตุ้นตัวรับ 5-HT_{1A} (partial agonist) อีกทั้งมีความสามารถในการกระตุ้นตัวรับ D₂ น้อยกว่า aripiprazole จึงพบรายงานการเกิดอาการกระวนกระวายน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ aripiprazole และในด้านความเสี่ยงต่อหัวใจและเมแทบอลิซึม พบรายงานน้ำหนักตัวเพิ่มมากขึ้น แต่ไม่แตกต่างจากการใช้ aripiprazole และไม่พบอาการง่วงซึม ปากแห้ง คอแห้ง ท้องผูก

แต่อย่างไรก็ตาม brexpiprazole ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP2D6 และ CYP3A4 ดังนั้นควรระวังการใช้ brexpiprazole ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งหรือเหนี่ยวนำ CYP2D6 และ CYP3A4 เช่น bupropion, carbamazepine, rifampin, fluoxetine และ paroxetine เป็นต้น เนื่องจากทำให้ระดับ brexpiprazole ในเลือดเปลี่ยนแปลง มีผลต่อประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ดังนั้น brexpiprazole จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคจิตเภท โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการด้านลบและอาการด้านการรู้คิดเป็นอาการเด่น อีกทั้งเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ด้าน EPS ภาวะโพรแลคตินในเลือดสูง และความเสี่ยงด้านหัวใจและเมแทบอลิซึมได้

บทสรุป

Brexpiprazole เป็นยารักษาโรคจิตที่ออกฤทธิ์เป็น serotonin-dopamine activity modulator โดยมีความสามารถในการจับ 5-HT_{2A} และ D₂ receptor ใกล้เคียงกัน จุดเด่นของ brexpiprazole คือ สามารถจับ 5-HT_{1A} ได้สูงที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่มเดียวกัน มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคจิตเภทในระยะเฉียบพลันและระยะยาว สามารถลดอาการด้านบวกและด้านลบได้ไม่แตกต่างจากการใช้ยา aripiprazole อีกทั้งยังทำให้อาการด้านการรู้คิดของผู้ป่วยแย่ลง ในด้านความปลอดภัย พบรายงานอาการ EPS รวมทั้งอาการกระวนกระวายได้น้อยเมื่อเปรียบเทียบกับ aripiprazole อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังการใช้ brexpiprazole ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งหรือเหนี่ยวนำ CYP2D6 และ CYP3A4

เอกสารอ้างอิง

1. Ashok AH, Baugh J, Yeragani VK. Paul Eugen Bleuler and the origin of the term schizophrenia (SCHIZOPRENIEGRUPPE). Indian J Psychiatry. 2012;54(1):95-6.
2. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Jun 18]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-epidemiology-and-pathogenesis>
3. มาโนช หล่อตระกูล. บทที่ 11 โรคจิตเภทและโรคอื่น ๆ. ใน มาโนช หล่อตระกูล, ปรโมทย์ สุคนิษฐ์, บรรณาธิการ. จิตเวชศาสตร์ รามาธิบดี. ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: ภาควิชาจิตเวชศาสตร์คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; 2558. หน้า 129-54.

4. Crismon ML, Argo TR, Buckley PF. Schizophrenia. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. Pharmacotherapy: a pathophysiological approach. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014. p.1019-45.
5. Stahl SM. Psychosis and schizophrenia. In: Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basic and practical applications. 4th ed. New York: Cambridge university press; 2013: 79-128.
6. อนุพงษ์ เสถียรลักษณ์. Pharmacotherapy of schizophrenia. ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [เข้าถึงเมื่อ 9 ธันวาคม 2564]. เข้าถึงได้จาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=arti

- cle_detail&id=161
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
8. Morrison AK. Cognitive behavior therapy for people with schizophrenia. *Psychiatry* (Edgmont). 2009;6(12):32–9.
9. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int*. 2014;2014:656370. doi:10.1155/2014/656370
10. Neuroscience Education Institute. Receptor binding profiles of atypical antipsychotics: Mechanisms of therapeutic actions and adverse side effects [Internet]. 2012. [cited 2021 Jun 18]. Available from: http://cdn.neiglobal.com/content/practiceres/posters/50188_nei_009_bindings.pdf
11. Murray RM, Quattrone D, Natesan S, van Os J, Nordentoft M, Howes O, et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry*. 2016;209(5):361–5.
12. Uçok A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: A brief overview. *World Psychiatry*. 2008;7(1):58–62.
13. Brexpiprazole [package insert]. Tokyo: Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; 2018.
14. Wong DF, Raoufinia A, Bricmont P, Brašić JR, McQuade RD, Forbes RA, et al. An open-label, positron emission tomography study of the striatal D2/D3 receptor occupancy and pharmacokinetics of single-dose oral brexpiprazole in healthy participants. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(5):717–25.
15. Stahl SM. Mechanism of action of brexpiprazole: Comparison with aripiprazole. *CNS Spectr*. 2016;21(1):1–6.
16. Citrome L. The ABC's of dopamine receptor partial agonists - aripiprazole, brexpiprazole and cariprazine: The 15-min challenge to sort these agents out. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2015;69(11):1211–20.
17. Meesawatsom P. The ABC's of dopamine receptor partial agonists. ในการประชุมวิชาการความก้าวหน้าทางเภสัชวิทยาของยาใหม่ ครั้งที่ 19; วันที่ 11 มิถุนายน 2564; ณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. กรุงเทพมหานคร; 2564.
18. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;164(1–3):127–35.
19. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2015;172(9):870–80.
20. Meade N, Shi L, Meehan SR, Weiss C, Ismail Z. Efficacy and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia presenting with severe symptoms: Post-hoc analysis of short- and long-term studies. *J Psychopharmacol*. 2020;34(8):829–38.
21. Citrome L, Ota A, Nagamizu K, Perry P, Weiller E, Baker RA. The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: Results from a randomized, exploratory study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;31(4):192–201.
22. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Iwata N. Aripiprazole vs. brexpiprazole for acute schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020;237(5):1459–70.
23. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:31–41.
24. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide. 6th ed. New York: Cambridge university press; 2017.
25. Brexpiprazole: Drug information [Internet]: Micromedex. [cited 2021 Dec 9]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>

เบนราลิซูแมบ ยารักษาโรคหืดรุนแรงชนิดใหม่

Benralizumab: A New Option for Severe Asthma

รสสุคนธ์ ทาซัด

ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้พิมพ์หลัก e-mail: PR008945@gmail.com

ทิพย์นภา จารุจิตมณีกุล ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: nung_mina@hotmail.com

Rossukon Takhad

Pharm.D. (Pharmaceutical Care)

Pharmacy Department, Faculty of Medicine

Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Corresponding author e-mail: PR008945@gmail.com

Thipnapa Jarujitmaneeikul, Pharm.D.

Pharmacy Department, Faculty of Medicine

Ramathibodi Hospital, Mahidol University

e-mail: nung_mina@hotmail.com

บทคัดย่อ

เบนราลิซูแมบ เป็นยาในกลุ่ม monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์จับแบบเฉพาะเจาะจงกับ alpha subunit ของ interleukin-5 (IL-5) receptor ของมนุษย์ ทำให้ขัดขวางการจับของ IL-5 กับตัวรับ ตามมาด้วยการขัดขวางการแบ่งตัวและการเติบโตของอีโอซิโนฟิลล์และแบโซฟิลล์ เป็นผลให้มีจำนวนอีโอซิโนฟิลล์และแบโซฟิลล์ในเลือดลดลงผ่านกลไก antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity ยามีข้อบ่งใช้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคหืดรุนแรงที่เกิดจากการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลล์ที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้แม้จะใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวแล้วก็ตาม จากการรวบรวมงานวิจัยที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพพบว่าการใช้เบนราลิซูแมบ สามารถลดอัตราการเกิดโรคหืดกำเริบใน 1 ปีได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ช่วยเพิ่มสมรรถภาพปอด (แสดงด้วยค่า FEV1) มีคุณภาพชีวิตที่ดี สามารถควบคุมอาการของโรคหืด ลดขนาดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน และสามารถลดระดับอีโอซิโนฟิลล์ในเลือดได้ อย่างไรก็ตาม อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ เยื่อจมูกและลำคออักเสบเฉียบพลัน อาการหอบหืดที่แย่ลง หลอดลมอักเสบ มีปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา การติดเชื้อทางเดินหายใจ

Abstract

Benralizumab is a novel monoclonal antibody that selectively binds to the human interleukin-5 (IL-5) receptor alpha subunit, thereby preventing IL-5 from binding to its receptor and inhibiting differentiation and maturation of eosinophils and basophils resulting in reduced circulating blood eosinophils and basophils through enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. It is indicated as an add-on maintenance treatment in adult patients with severe eosinophilic asthma inadequately controlled despite high-dose inhaled corticosteroids plus long-acting β -agonists. According to the recent studies, benralizumab shown to be significantly superior to the placebo as it reduced rates of asthma exacerbations in one year, improved lung function (expressed as FEV1), provided better quality of life and asthma symptoms control, decreased the oral glucocorticoid dosage and depleted blood eosinophils count. The adverse effects of benralizumab included nasopharyngitis, worsening asthma, bronchitis, admi-

รับบทความ: 26 กรกฎาคม 2564

แก้ไข: 16 กุมภาพันธ์ 2565

ตอบรับ: 27 กุมภาพันธ์ 2565

ส่วนบน เป็นต้น หากเปรียบเทียบด้านความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล พบว่า เบนราลิซูแมบมีความคุ้มค่าในการใช้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคหืดรุนแรง ที่เกิดจากการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลล์ที่ต่อการรักษา

nistration site reaction and upper respiratory tract infection. The pharmacoeconomic study demonstrated that benralizumab is a cost-effective add-on maintenance treatment in adult patients with refractory eosinophilic asthma.

คำสำคัญ: เบนราลิซูแมบ; โรคหืด; แอนตี้อีโอซิโนฟิลล์

Keyword: benralizumab, asthma, anti-eosinophil

การอ้างอิงบทความ:

รสสุคนธ์ ทาซัด, ทิพย์ภา จารุจิตมณีกุล. เบนราลิซูแมบ ยารักษาโรคหืดรุนแรงชนิดใหม่. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32 (1):57-74.

Citation:

Takhad R, Jarujitmaneekul T. Benralizumab: A new option for severe asthma. Thai J Hosp Pharm. 2022;32 (1):57-74.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. เพื่อทบทวนเกี่ยวกับยาที่ใช้รักษาโรคหืดในปัจจุบัน
2. เพื่อให้ทราบข้อมูลทางเภสัชวิทยาและบทบาทของ benralizumab ในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรง
3. เพื่อให้ทราบถึงหลักฐานทางวิชาการเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ benralizumab

บทนำ^{1,2}

โรคหืดเป็นโรคที่มีความหลากหลายของอาการ และมีการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม วินิจฉัยได้จากการที่ผู้ป่วยมีอาการของระบบทางเดินหายใจ เช่น หายใจเสียงหวีด (wheezing) หอบเหนื่อย แน่นหน้าอก ไอ ร่วมกับมีความแปรปรวนของการอุดกั้นของหลอดลม ในช่วงขาออก (variable expiratory air flow limitation) เนื่องจากผู้ป่วยโรคหืดมีลักษณะของหลอดลมไวเกิน (airway hyperresponsiveness) ต่อสารก่อภูมิแพ้ ทำให้หลอดลมอักเสบเรื้อรังอย่างต่อเนื่อง ซึ่งอาการอาจหายได้เองหรือหายภายหลังให้การรักษา บางรายอาจมีอาการหืดกำเริบเฉียบพลัน (exacerbation) รุนแรงและอาจทำให้เสียชีวิตได้ นอกจากนี้การทดสอบสมรรถภาพปอดโดย spirometry หรือวัดการตอบสนองต่อยาขยายหลอดลมผ่านชุดชนิดออกฤทธิ์สั้นจาก peak expiratory flow (PEF) variability จะสามารถช่วยเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคหืดได้มากขึ้น การประเมินระดับอาการ

โรคหืดทำให้จำแนกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่คุมอาการของโรคได้ และผู้ป่วยที่ไม่สามารถคุมอาการของโรค โดยอาศัยคำถาม 4 ข้อเกี่ยวกับอาการโรคหืดในรอบ 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา ดังนี้

1. มีอาการโรคหืดเกิดขึ้นกลางวันมากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์
2. ตื่นกลางดึกเนื่องจากอาการหืด
3. ใช้ยาบรรเทาอาการหืดกำเริบมากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์
4. มีข้อจำกัดในการออกกำลังกายเนื่องจากโรคหืด

หากมีอาการเพียงข้อใดข้อหนึ่งข้างต้น จะถือว่าอาการโรคหืดของผู้ป่วยคุมไม่ได้ และหากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่ออนาคตของโรคหืด (poor asthma outcome) ก็จะมีความเสี่ยงต่อการดำเนินโรคหืดที่แย่ลงในอนาคตได้ ตัวอย่างปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว ได้แก่

1. ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดหืดกำเริบเฉียบพลัน

เช่น ไข้หวัดใหญ่ หอบหืดกำเริบเร็ว บรรเทาอาการมากกว่า 1 ครั้งต่อเดือน สัมผัสสารก่อภูมิแพ้และบุหรื

2. ปัจจัยเสี่ยงต่อหอบหืดตีบถาวร (fixed air-flow obstruction) เช่น ค่าสมรรถภาพปอดต่ำ

3. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของการรักษา เช่น ได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด (inhaled corticosteroid, ICS) ขนาดสูง

การรักษาโรคหืดมีเป้าหมายเพื่อควบคุมอาการในปัจจุบันและป้องกันความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นในอนาคต โดยเริ่มใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด เป็นยาหลักในขนาดต่ำ และเมื่อมีอาการของโรคหืดกำเริบให้ใช้ยาขยายหลอดลมชนิดสูดพ่นที่ออกฤทธิ์สั้น (short-acting β_2 -agonist, SABA) เพิ่มเติม หากยังควบคุมโรคไม่ได้ แนะนำให้ร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดสูดพ่นที่ออกฤทธิ์ยาว (long-acting β_2 -agonist, LABA) ยาทางเลือกอื่น ๆ ได้แก่ ยาต้านลิพโคไตรอีน (leukotriene receptor antagonist, LTRA) ยาขยายหลอดลมแบบรับประทาน เช่น theophylline เป็นต้น

กรณีหืดรุนแรงและไม่สามารถคุมโรคได้ด้วยยา ICS/LABA ขนาดสูง แนะนำให้พิจารณาควบคุมโรคเพิ่มเติม เช่น ยาต้านมัสคารินิกที่ออกฤทธิ์นาน (long-acting muscarinic antagonist, LAMA) หรือยากกลุ่ม biologic agents ทั้งนี้ขึ้นกับลักษณะของผู้ป่วยโรคหืด ปัจจุบันได้มีการพัฒนารักษาแบบมุ่งเป้าสำหรับโรคหืดรุนแรงหลายชนิด โดยยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยแล้ว คือ โอมาลิซูแมบ (omalizumab) ขึ้นทะเบียนในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2549 และ เบนราลิซูแมบ (benralizumab) ขึ้นทะเบียนในเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2562 บทความนี้มีวัตถุประสงค์ในการนำเสนอข้อมูล benralizumab ซึ่งเป็นยามุ่งเป้าสำหรับโรคหืดรุนแรงใหม่ล่าสุดในประเทศไทย

รายละเอียดแนวทางการรักษาและยาที่ใช้รักษาโรคหืดตาม global strategy for asthma management and prevention 2021 (GINA 2021) แสดงดังรูปที่ 1 โดยชนิดยาควบคุมโรคหืดและยาบรรเทาอาการโรคหืดที่ได้รับการขึ้นทะเบียนที่มีใช้ในประเทศไทยแสดง

ไว้ดังตารางที่ 1

การรักษาโรคหืด^{1,2}

มีคำแนะนำดังนี้

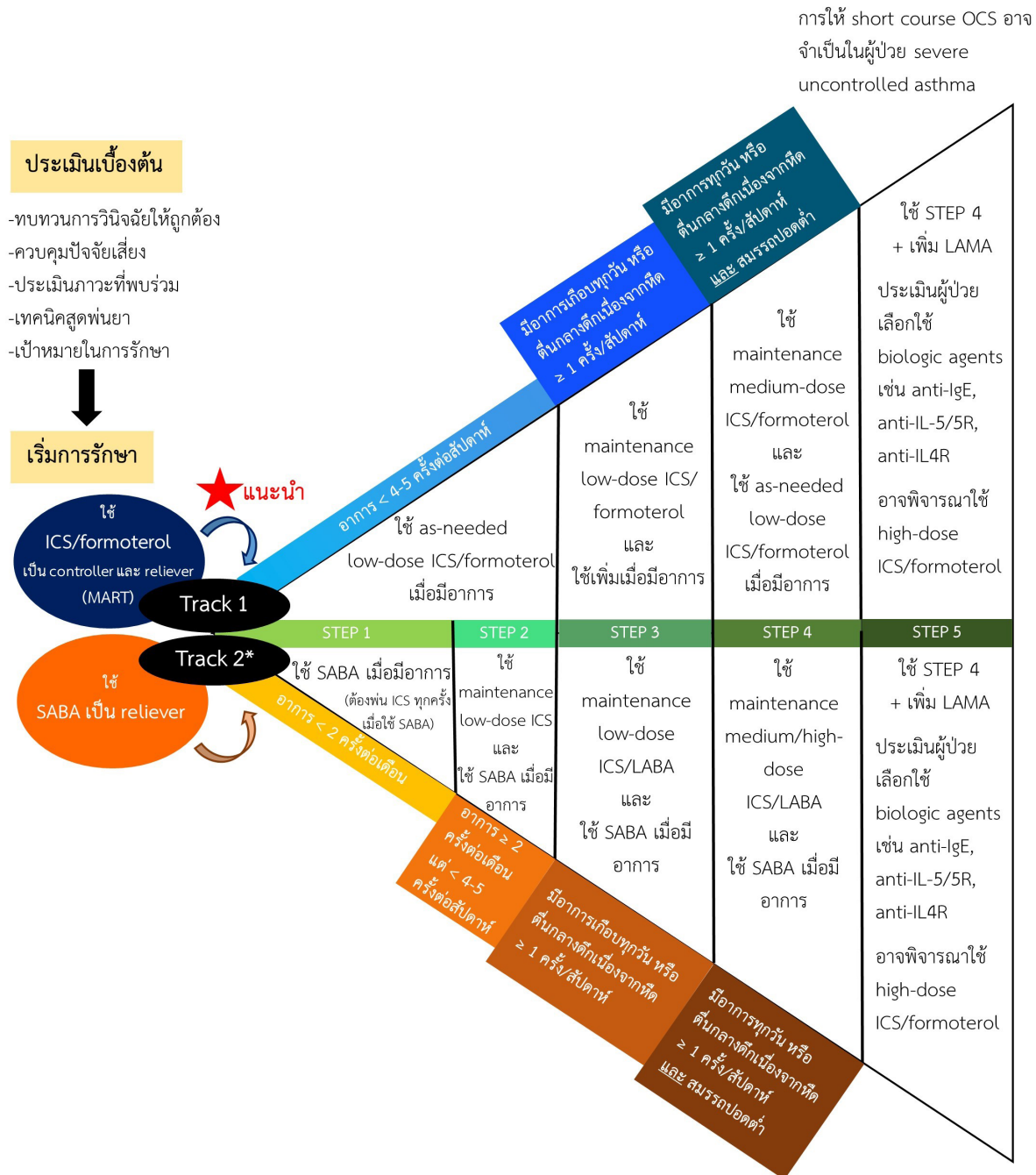
1. ประเมินเรื่องการวินิจฉัยให้ชัดเจนจากอาการ ปัจจัยเสี่ยง โรคร่วมอื่น ๆ เทคนิคในการสูดพ่นยา และเป้าหมายของการรักษา จากนั้นพิจารณาเรื่องแนวทางการรักษา ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 แนวทางคือ Track 1 และ Track 2 แยกตาม reliever ที่ใช้ โดย Track 1 เป็นการให้ low-dose ICS/formoterol เป็น reliever ซึ่งเป็นแนวทางที่ GINA 2021 แนะนำ เนื่องจากช่วยลดความเสี่ยงของการเกิด severe exacerbation เมื่อเทียบกับการใช้ Track 2 ซึ่งใช้ SABA เดี่ยว ๆ เป็น reliever

2. ประเมินอาการดังต่อไปนี้

2.1 กรณีผู้ป่วยมีอาการน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ครั้งต่อเดือน เข้าสู่วิธีการรักษาระดับที่ 1 (STEP 1) พิจารณาใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดต่ำ ร่วมกับ formoterol ซึ่งเป็น LABA ชนิดออกฤทธิ์เร็ว (low-dose ICS/formoterol) เป็นยาบรรเทาอาการ (Track 1) หรือ พิจารณาใช้ยาขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดออกฤทธิ์สั้น (SABA) เพื่อบรรเทาอาการ และต้องพ่น ICS ทุกครั้งเมื่อใช้ SABA (Track 2)

2.2 กรณีผู้ป่วยมีอาการมากกว่า 2 ครั้งต่อเดือนแต่น้อยกว่า 4-5 ครั้งต่อสัปดาห์ เข้าสู่วิธีการรักษาระดับที่ 2 (STEP 2) พิจารณาใช้ low-dose ICS/formoterol พ่นตามอาการ (Track 1) หรือใช้ low-dose ICS สูดพ่นทุกวัน และใช้ SABA พ่นบรรเทาอาการ (Track 2) กรณีที่ไม่สามารถทนอาการไม่พึงประสงค์ของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการของภูมิแพ้ร่วมด้วย อาจพิจารณาใช้ LTRA ชนิดรับประทานทดแทนได้ สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการไม่มากหรือเป็นโรคหืดตามฤดูกาลอาจพิจารณาใช้ ICS พ่นสูดทันทีที่เริ่มมีอาการ และใช้เวลาสั้น ๆ ประมาณ 4 สัปดาห์ หรือ theophylline ที่ออกฤทธิ์ยาวชนิดรับประทานในขนาดต่ำ

ผู้ป่วยที่ถูกจัดอยู่ในการรักษาระดับที่ 1 ถึง 2 จะเรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า ผู้ป่วย “mild asthma”



*ใช้ Track 2 กรณีที่ไม่สามารถรักษาด้วย Track 1 หรือผู้ป่วยไม่มีภาวะ exacerbation จากการรักษาเดิม

ตัวย่อ : ICS = inhaled corticosteroid, LABA = long-acting β_2 -agonist,
MART = maintenance and reliever therapy with ICS/formoterol,
OCS = oral corticosteroids, SABA = short-acting β_2 -agonist,
LAMA = long-acting muscarinic antagonist

รูปที่ 1 แนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยโรคหืด²

(ดัดแปลงจาก global strategy for asthma management and prevention 2021)

ตารางที่ 1 ชนิดยาควบคุมโรคหืดและยาบรรเทาอาการโรคหืดที่ได้รับการขึ้นทะเบียนที่มีใช้ในประเทศไทย
(ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 1 และ 2)

กลุ่มยาควบคุมโรคหืด (controller medications)	ตัวอย่าง
1. ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ยาชนิดสูดพ่น ได้แก่ beclomethasone, budesonide ยาชนิดรับประทาน ได้แก่ prednisolone ยาชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือดดำ ได้แก่ hydrocortisone, dexamethasone และ methylprednisolone
ชนิดของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด (ICS)	ขนาดของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด (ไมโครกรัมต่อวัน)
	ขนาดต่ำ ขนาดกลาง ขนาดสูง
Beclomethasone dipropionate	100-200 >200-400 >400
Budesonide	200-400 >400-800 >800
Ciclesonide	80-160 >160-320 >320
Fluticasone furoate	100 200
Fluticasone propionate	100-250 >250-500 >500
Mometasone	200-400 >400
2. ยาสูดพ่นคอร์ติโคสเตียรอยด์ ผสมกับยาขยายหลอดลม ชนิดออกฤทธิ์ยาว (ICS/LABA)	Fluticasone propionate/salmeterol Budesonide/formoterol Beclomethasone/formoterol Fluticasone furoate/vilanterol Fluticasone propionate/formoterol
3. ยาด้านลิวโคไตรอินชนิดรับประทาน	Montelukast
4. ยาแชนทีนที่ออกฤทธิ์ยาว	Theophylline, doxophylline
5. ยาด้านภูมิคุ้มโมโนโกลบูลินอี (Anti-IgE)	Omalizumab
6. ยาด้าน interleukin-5 (anti-IL-5) และ ยาด้าน interleukin-5 receptor (anti-IL-5 receptor)	Mepolizumab, benralizumab
7. ยาด้านมัสคารินิกที่ออกฤทธิ์นาน (LAMA)	Tiotropium bromide handihaler Tiotropium bromide soft mist inhaler
กลุ่มยาบรรเทาอาการ (reliever medications)	ตัวอย่าง
1. ยาขยายหลอดลม (SABA)	ยาสูดพ่นชนิดออกฤทธิ์สั้น ได้แก่ salbutamol, procaterol ยารับประทาน salbutamol, terbutaline, bambuterol และ procaterol
2. ยากลุ่มแชนทีน	Aminophylline ชนิดฉีดและรับประทาน
3. ยาสูดพ่นกระตุ้นตัวรับบีต้าผสมกับยาด้านมัสคารินิกที่ออกฤทธิ์สั้น (SABA/SAMA)	Salbutamol/ipratropium bromide Fenoterol/ipratropium bromide

ตัวย่อ: ICS = inhaled corticosteroid; LABA = long-acting β_2 -agonist; IgE = immunoglobulin E; IL-5 = interleukin-5;
LAMA = long-acting muscarinic antagonist; SABA = short-acting β_2 -agonist; SAMA = short-acting muscarinic antagonist

2.3 กรณีผู้ป่วยมีอาการเกือบทุกวันหรือมีหืดกลางคืนอย่างน้อย 1 ครั้งต่อสัปดาห์ เข้าสู่อการรักษาระดับที่ 3 (STEP 3) พิจารณาใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดต่ำร่วมกับยาสูดขยายหลอดลมชนิดที่ออกฤทธิ์ยาว (low-dose ICS/LABA) ในกรณีที่ใช้ ICS/LABA ที่มี formoterol ซึ่งเป็น LABA ชนิดออกฤทธิ์เร็ว (ICS/formoterol) จะสามารถใช้เป็นทั้งยาควบคุมและบรรเทาอาการในหลอดเดียวกันได้ (maintenance and reliever therapy, MART) ซึ่งให้ผลในการลดการกำเริบเฉียบพลันดีกว่า low-dose ICS/LABA ขนาดคงที่ร่วมกับใช้ SABA พ่นสูดบรรเทาอาการ

2.4 กรณีผู้ป่วยมีอาการทุกวันหรือมีหืดกลางคืนอย่างน้อย 1 ครั้งต่อสัปดาห์ ร่วมกับตรวจพบว่ามีสมรรถภาพการทำงานของปอดลดลง เข้าสู่อการรักษาระดับที่ 4 (STEP 4) แนะนำให้ใช้ medium-dose ICS/formoterol โดยใช้ low-dose ICS/formoterol พ่นสูดบรรเทาอาการ (Track 1) หรือใช้ medium-to-high dose ICS/SABA พ่นทุกวันเพื่อควบคุมอาการและใช้ SABA พ่นสูดบรรเทาอาการ (Track 2) โดยการใช้ยา medium-dose ICS/formoterol ในแง่การควบคุมและบรรเทาอาการเป็นครั้งคราวได้ผลดีกว่าในการลดการกำเริบเฉียบพลันเมื่อเปรียบเทียบกับ medium-dose ICS/LABA ตัวอื่น หรือ high-dose ICS

2.5 กรณีผู้ป่วยรักษาด้วยระดับที่ 4 (STEP 4) แล้วไม่ได้ผล ให้เข้าสู่อการรักษาระดับที่ 5 (STEP 5) โดยเพิ่มการใช้ long-acting muscarinic antagonist (LAMA) เช่น tiotropium bromide เป็น triple combinations คือ ICS/LABA/LAMA ซึ่งการให้ LAMA มีผลเพิ่มสมรรถภาพการทำงานของปอดและลดความถี่ในการเกิด exacerbation

สำหรับยาอื่นที่ใช้ได้ การใช้ ICS ร่วมกับ LTRA หรือ ICS ร่วมกับ theophylline ชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยาว แต่ประสิทธิภาพไม่ดีเท่ากับ ICS/LABA

ตั้งแต่การรักษาในระดับที่ 4 เป็นต้นไปให้คิดถึงเรื่องหืดที่ควบคุมไม่ได้ (uncontrolled asthma) เพื่อประเมินผู้ป่วยเพิ่มเติมก่อนปรับยา โดยเรียกผู้ป่วยที่ใช้ high-

dose ICS/LABA แล้วยังควบคุมอาการไม่ได้ว่า “severe asthma” พิจารณาเลือกใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานขนาดต่ำ (low-dose oral corticosteroid) เพิ่มเติม คือ prednisolone ขนาดไม่เกิน 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน

ผู้เชี่ยวชาญอาจพิจารณาการให้ azithromycin 3 ครั้งต่อสัปดาห์เพิ่มเติม ซึ่งพบว่ามีผลลด exacerbation ในผู้ป่วยที่ได้รับ high-dose ICS/LABA รวมถึงลด exacerbation ในผู้ป่วยหืดที่มีการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลิก (eosinophilic asthma) หรือ non-eosinophilic asthma ได้อีกด้วย โดยก่อนให้ยาต้องดูเรื่องระยะ QT interval ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจ electrocardiography (ECG) ว่ามีลักษณะยืดยาวหรือไม่ รวมถึงพิจารณาเรื่องความเสี่ยงในการเกิดเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะ azithromycin ด้วย

พิจารณาใช้การส่องกล้องจี้หลอดลมด้วยความร้อน (bronchial thermoplasty) กรณีที่ได้ high-dose ICS/LABA ร่วมกับ LAMA แต่ยังควบคุมอาการไม่ได้และมีการกำเริบเฉียบพลัน โดยการส่องกล้องจี้หลอดลมด้วยความร้อนพบว่าสามารถลด exacerbation และเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้

นอกจากนี้อาจเลือกใช้วิธีการรักษามุ่งเป้า (targeted therapy) ในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรง (severe asthma) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาข้างต้นซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยทั้งทางด้านพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม ดังนั้นผู้ป่วยดังกล่าวต้องอาศัยการรักษาแบบมุ่งเป้าให้ตรงกับลักษณะของผู้ป่วย หรือการรักษาจำเพาะ เพื่อให้ได้ผลการรักษาสูงสุด และผลข้างเคียงต่ำสุด

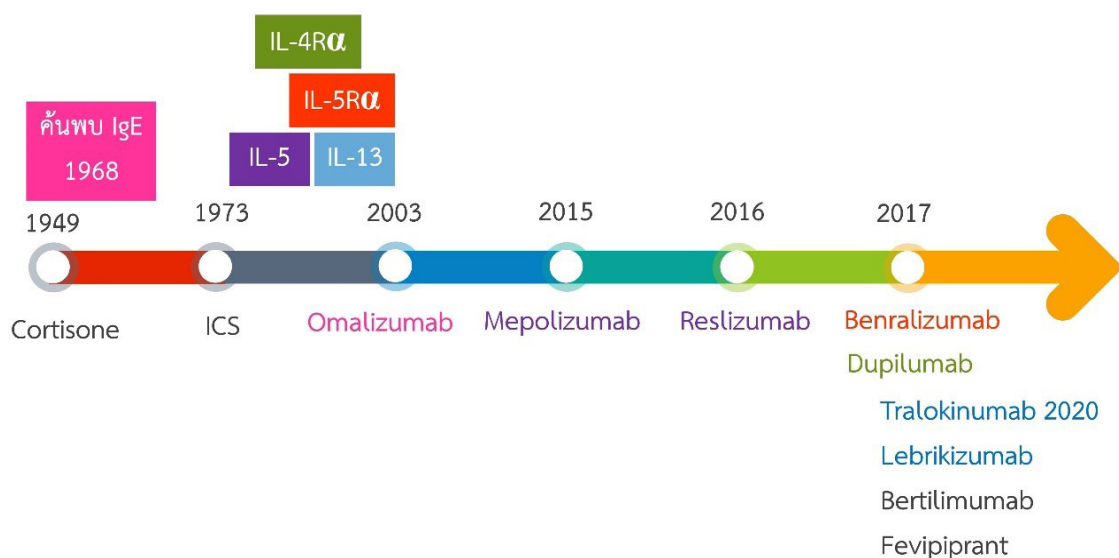
การรักษามุ่งเป้าสำหรับโรคหืดรุนแรง

ปัจจุบันผู้ป่วยโรคหืดถูกจำแนกตามลักษณะจำเพาะของการอักเสบที่เกี่ยวข้องกับกลไก type 2 (T2) inflammation เช่น หืดที่มีการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลิก จะพบอีโอซิโนฟิลล์ซึ่งเป็นเม็ดเลือดขาวที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาการอักเสบจากภูมิแพ้ในทางเดินหายใจและในเสมหะได้แม้จะได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

ชนิดพันธุ์ขนาดสูงแล้วก็ตาม หรือหืดที่มีการอักเสบแบบ T2 inflammation ต่ำ เช่น การอักเสบแบบนิวโตรฟิลิก (neutrophilic asthma) การอักเสบแบบผสม และหืดที่ไม่พบการอักเสบจากการตรวจเสมหะ ตรวจเลือด ตรวจหาสารทางชีวภาพ (biomarkers) ในการประเมินทำให้สามารถจำแนกผู้ป่วยหืดเป็นหลากหลายลักษณะจำเพาะ (asthma phenotypes) ได้ เนื่องจากการทำงานของสารที่สร้างและหลั่งโดยระบบภูมิคุ้มกัน (cytokines) ในโรคหืดมีความซับซ้อน ทำให้ยาบางชนิดได้ผลในการรักษา แต่บางชนิดไม่ได้ผล จึงทำให้มีการพัฒนายารักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) ตามกลไกพยาธิกำเนิดที่เป็นพื้นฐานของโรคหืดรุนแรง การรักษาดังกล่าวอาศัยยาในกลุ่ม biologic agents ที่มีผลต่อการยับยั้งการทำงานของ cytokines และสารเหนี่ยวนำการอักเสบ (inflammatory mediators) ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน แนวทางการยับยั้ง T2 inflamma-

tion ประกอบไปด้วย การยับยั้ง T-helper type 2 (Th2) cytokine ในกระแสเลือด (circulating cytokines) โดยการใช้สารยับยั้งที่เรียกว่า monoclonal antibody และการยับยั้งการจับของ cytokines กับตัวรับที่ผิวเซลล์ (receptor antibody) ทำให้ cytokines ไม่สามารถจับกับตัวรับได้³

ได้มีการพัฒนาการรักษาที่ลดจากการใช้ยาสูดพ่นคอร์ติโคสเตียรอยด์ในผู้ป่วยจำนวนมาก มาสู่การรักษาแบบ targeted therapy และค้นพบสารสื่อ (mediators) หรือ cytokines ที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดโรคในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงตั้งแต่ IgE (immunoglobulin E), IL-5 รวมทั้ง IL-14/IL-13 (interleukin-14/interleukin-13) และนำมาซึ่งการพัฒนาที่มีผลต่อสารสื่อหรือสาร cytokines ดังกล่าวในการรักษาหืดรุนแรงในยุคของการรักษาจำเพาะ (personalized medicine หรือ precision medicine)³ ดังรูปที่ 2



ตัวย่อ IgE = immunoglobulin E, ICS = inhaled corticosteroid, IL-5 = interleukin-5, IL-5Rα = interleukin-5 receptor alpha, IL-4Rα = interleukin-4 receptor alpha, IL-13 = interleukin-13

รูปที่ 2 ประวัติศาสตร์การพัฒนายารักษาโรคหืด ตั้งแต่การค้นพบคอร์ติโคสเตียรอยด์ การค้นพบ IgE และยาต้านสารสื่อกลางการอักเสบหรือยับยั้งสาร cytokine หรือตัวรับที่ใช้ในการรักษาหืด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3 และ 4)

การรักษาที่มีผลต่อ T2 inflammation หรือ Th2 cytokine ในโรคหืด จำแนกได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1) Monoclonal antibody ต่อ IgE ได้แก่ omalizumab

พิจารณาใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการหืดรุนแรงที่ควบคุมอาการไม่ได้และมีหืดกำเริบเฉียบพลันแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วย high-dose ICS/LABA ร่วมกับเป็น allergic asthma จากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังต่อสารก่อภูมิแพ้ในอากาศ (aeroallergen) ให้ผลบวกหรือการตรวจวัดระดับของ specific IgE ในเลือด 30-1,500 หน่วยต่อมิลลิลิตร พบว่า omalizumab ช่วยลดการเกิดหืดกำเริบได้ โดยต้องมีการประเมินผลภายหลังให้การรักษาไปแล้ว 16 สัปดาห์และควรให้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 1 ปี^{1,3}

2) Monoclonal antibody ต่อ IL-5 คือยับยั้ง IL-5 โดยตรง ได้แก่ mepolizumab, reslizumab และ **monoclonal antibody ต่อ IL-5 receptor alpha (IL-5Rα)** ได้แก่ benralizumab

พิจารณาใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการหืดรุนแรงที่ควบคุมอาการไม่ได้ที่เกิดจากการอักเสบจากอีโอซิโนฟิลล์ (eosinophilic asthma) โดยการตรวจวัดระดับ

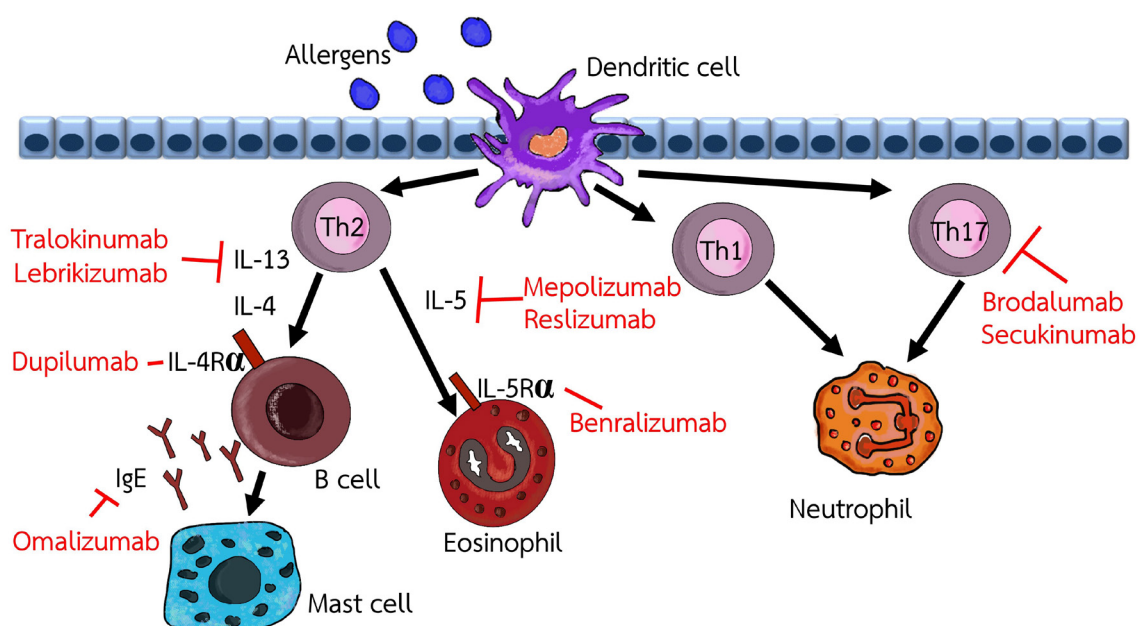
ของเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลล์ สำหรับ mepolizumab บริหารยาในรูปฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 100 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ ช่วยลดการเกิดหืดกำเริบเฉียบพลัน ลดอาการของโรคหืด และช่วยทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น ส่วน benralizumab บริหารยาในรูปฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 30 มิลลิกรัม ทุก 8 สัปดาห์ ช่วยลดการเกิดหืดเฉียบพลัน ลดอาการของโรคหืด เพิ่มสมรรถภาพปอด และช่วยทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น^{1,3}

3) Monoclonal antibody ต่อ IL-13 คือยับยั้ง IL-13 โดยตรง ได้แก่ tralokinumab, lebrikizumab และ **monoclonal antibody ต่อ IL-4 receptor alpha (IL-4Rα)** ได้แก่ dupilumab³

พิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการหืดรุนแรงที่ควบคุมอาการไม่ได้โดยเกี่ยวข้องกับการสร้าง immunoglobulin E (หืดรุนแรงจากภูมิแพ้หรือหืดที่มีการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลล์)

นอกจากการรักษามุ่งเป้าไปที่ T2 inflammation ยังมีการรักษาที่มุ่งเป้าไปที่เม็ดเลือดขาวนิวโตรฟิลล์ (non T2 inflammation) ได้แก่ anti-IL-17 เช่น brodalumab, secukinumab เป็นต้น ดังแสดงในรูปที่ 3

บทความนี้จะนำเสนอข้อมูลยา benralizumab



รูปที่ 3 กลไก targeted therapy ต่ออีโอซิโนฟิลล์และนิวโตรฟิลล์ในโรคหืด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3 และ 5)

ซึ่งเป็นยามุ่งเป้าสำหรับโรคหืดรุนแรงที่ออกฤทธิ์ต่อ IL-5R α

Benralizumab

ข้อมูลทั่วไป⁶

Benralizumab มีจำหน่ายในประเทศไทยในชื่อการค้าคือ Fasenra[®] (ฟาเซนรา) โดยบริษัท แอสตราเซนเนกา (ประเทศไทย) จำกัด เป็นผู้แทนจำหน่าย

ชื่อทางเคมีและสูตรโครงสร้าง⁷: humanized monoclonal antibody (รูปที่ 4)

สูตรทางเคมี⁶: $C_{6492}H_{10060}N_{1724}O_{2028}S_{42}$

รูปแบบยา⁶: ผลิตภัณฑ์ยาฉีดที่เป็นสารละลายใส ไม่มีสีถึงสีเหลือง มีรูปแบบเดียวคือ ยาฉีดรูปแบบกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดยาแบบใช้ครั้งเดียว (solution for injection in a single-dose prefilled syringe) ขนาด 30 mg/1 ml

ส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์⁶:

L-histidine

L-histidine hydrochloride monohydrate

α,α -trehalose dihydrate

Polysorbate 20

Water for injections

ข้อบ่งใช้

ใช้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงชนิดอีโอซิโนฟิลล์ที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้แม้จะ

ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวแล้วก็ตาม⁶

จาก GINA 2021 แนะนำ anti-IL-5R α เป็นทางเลือกหนึ่งในการใช้เป็นยาควบคุมโรคหืดระดับ 5 (STEP 5 Controller) ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ควรได้รับการดูแลรักษาในสถานพยาบาลที่มีความเชี่ยวชาญ และผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมโรคด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวร่วมกับยาอื่น ๆ ดังนั้น benralizumab ซึ่งเป็น anti-IL-5R α จึงมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคหืดรุนแรงและควบคุมไม่ได้ที่เกิดจากการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลล์ โดยแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี²

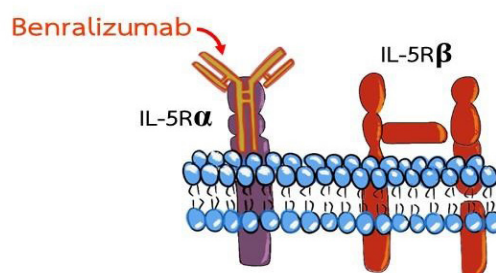
ขนาดและวิธีการให้ยา⁶

แนะนำให้ใช้ benralizumab ขนาด 30 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์ สำหรับ 3 เข็มแรก หลังจากนั้นฉีดทุก 8 สัปดาห์อย่างต่อเนื่อง บริเวณที่แนะนำให้ฉีด ได้แก่ หัวไหล่ ต้นขา และหน้าท้อง โดยผู้ฉีดยาต้องเป็นบุคลากรทางการแพทย์

การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง⁶

ก่อนฉีดยา ล้างมือให้สะอาดและเช็ดให้แห้ง ตรวจสอบชื่อยา ปริมาณ วันหมดอายุ ลักษณะยาใน syringe ต้องเป็นสารละลายใส ไม่มีสีถึงสีเหลือง ไม่มีอนุภาคอื่นเจือปน ใน syringe จะมีฟองอากาศปริมาณเล็กน้อย ไม่ต้องไล่ออกก่อนฉีด

เลือกบริเวณที่จะฉีดยา ได้แก่ หัวไหล่ ต้นขา และ



รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของยา benralizumab (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 7)

หน้าท้อง ก่อนฉีดยาให้เช็ดผิวหนังบริเวณที่จะฉีดด้วยแอลกอฮอล์

วิธีการฉีดยา^๕ แสดงภาพประกอบดังรูปที่ 5

1. ถอดฝาออกจากเข็มฉีดยา
2. ใช้มืออีกข้างดึงผิวหนังขึ้นมา แล้วแทงเข็มเข้าใต้ผิวหนัง
3. ค่อยๆ ดันยาเข้าไปจนสุด เมื่อยาหมดแล้วให้ค้างเข็มไว้ ประมาณ 10 วินาที แล้วถอนเข็มออก
4. กด plunger ให้สุดแล้วปล่อย ระบบนิรภัยจะทำงานอย่างอัตโนมัติ เพื่อป้องกันอันตรายจากการใช้เข็ม

การติดตามอาการหลังฉีดยา^๖

หลังฉีดยาให้ติดตามอาการที่เกี่ยวข้องกับอาการแพ้รุนแรง และ ภาวะภูมิไวเกิน เช่น ภูมิแพ้รุนแรงเฉียบพลัน (anaphylaxis) อาการบวมของเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง (angioedema) ผื่นลมพิษ (papular urticaria) และผื่น (rash) อาการดังกล่าวมักเกิดขึ้นประมาณ 1 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาหรือยาวนานถึงเป็นวัน ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้รุนแรงต้องแจ้งบุคลากรทางการแพทย์ทุกครั้งก่อนได้รับยาและติดตามอาการอย่างใกล้ชิด

ชิดหลังจากได้รับยาดังกล่าว

การเก็บรักษา^๖

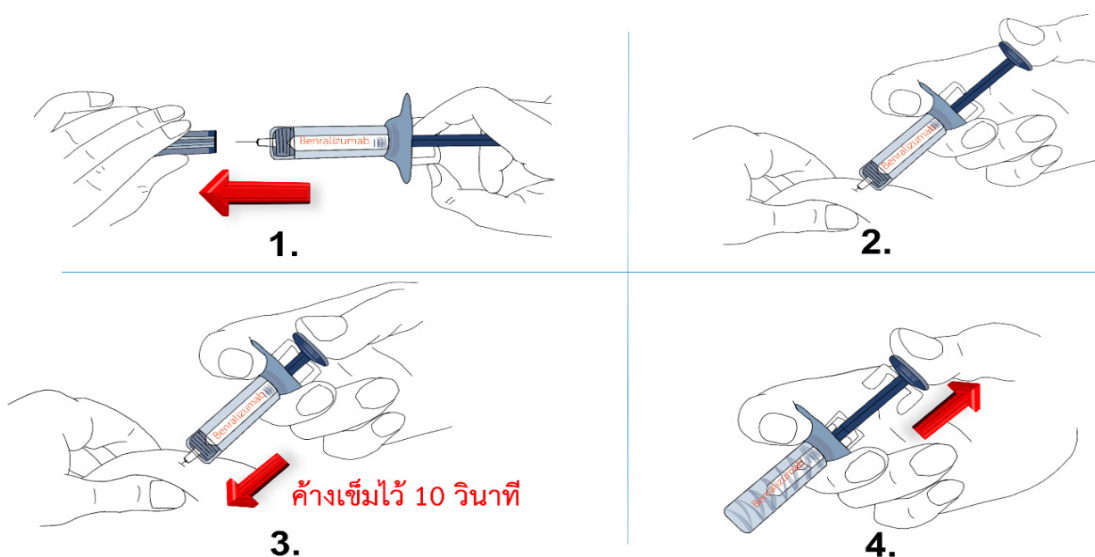
- เก็บยาไว้ในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และไม่ควรเก็บยาไว้ในช่องแช่แข็ง ป้องกันแสง
- ถ้าเก็บยานอกตู้เย็นที่อุณหภูมิห้อง 25 องศาเซลเซียส สามารถเก็บได้ไม่เกิน 14 วัน
- ไม่ควรเขย่ายา เมื่อเปิดใช้ยาแล้วแนะนำให้หมดในครั้งเดียว

ข้อห้ามใช้^๖

ห้ามใช้ในผู้ที่มีความไวต่อ benralizumab หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ของผลิตภัณฑ์ยา

คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษ^๖

- ไม่แนะนำให้ใช้ benralizumab ในการรักษาหืดกำเริบเฉียบพลัน
- ผู้ป่วยควรพบแพทย์หากพบว่าโรคหืดยังไม่สามารถควบคุมได้หรือมีอาการแย่ลงหลังจากได้รับการรักษา



รูปที่ 5 วิธีการฉีดยา benralizumab เข้าทางใต้ผิวหนัง (subcutaneous) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 6)

- ผู้ป่วยไม่ควรหยุดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขณะที่ได้รับ benralizumab แพทย์อาจพิจารณาปรับลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้หากอาการโดยรวมดีขึ้น
- ภาวะไวต่อยา อาจเกิดขึ้นได้และควรหยุด benralizumab ทันทีที่มีอาการดังกล่าว
- ในการศึกษาทางคลินิกของ benralizumab ได้คัดผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อพยาธิออก อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวไม่ตอบสนองต่อยารักษาการติดเชื้อพยาธิ ให้หยุดการให้ benralizumab จนกว่าจะรักษาการติดเชื้อพยาธิหายขาด

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ⁶

การใช้ยาในเด็ก

แนะนำให้ใช้ผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในเด็กที่อายุ 6-18 ปี (แต่มีข้อมูลการศึกษาในเด็กอายุ 12 ปี ดังนั้นบางคำแนะนำจึงสามารถใช้ในเด็กที่อายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปได้)

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

ยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอในการใช้ benralizumab ในหญิงตั้งครรภ์ แพทย์ควรประเมินระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงหากพิจารณาการให้ benralizumab ในผู้ป่วยดังกล่าว

การใช้ยาในหญิงที่ให้นมบุตร

ยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอในการใช้ benralizumab ในหญิงให้นมบุตร แพทย์ควรประเมินระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงหากพิจารณาการให้ benralizumab ในผู้ป่วยดังกล่าว

Fertility

ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาการใช้ benralizumab ในมนุษย์แต่จากการศึกษาในลิงไม่พบ drug related change

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยมีภาวะไตบกพร่อง

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยมีภาวะตับ

บกพร่อง

เภสัชพลศาสตร์^{2,3,6,8}

Benralizumab เป็นยาในกลุ่ม anti-eosinophil, humanized afucosylated, monoclonal antibody (IgG1, kappa) ออกฤทธิ์จับแบบเฉพาะเจาะจงกับ alpha subunit ของ interleukin-5 receptor (IL-5R α) ซึ่งอยู่บนผิวของอีโอซิโนฟิลล์และแบโซฟิลล์ (รูปที่ 6) ทำให้ IL-5R α ไม่สามารถจับกับ IL-5 ในกระแสเลือดได้ และยังจับกับ NK cell ทำให้เกิดขบวนการ apoptosis ต่ออีโอซิโนฟิลล์และแบโซฟิลล์ ผ่านขบวนการ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) (รูปที่ 7) ซึ่งผลดังกล่าวทำให้ benralizumab สามารถลดจำนวนอีโอซิโนฟิลล์และแบโซฟิลล์ในกระแสเลือดลงได้

Benralizumab ที่เข้าสู่ร่างกายจะทำให้ระดับอีโอซิโนฟิลล์ในเลือดลดลงภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยาขนาดแรก และลดลงอย่างต่อเนื่องตลอดการให้ยานอกจากนี้ยังมีผลการศึกษาที่พบว่า benralizumab สามารถลดอีโอซิโนฟิลล์ในไขกระดูกและเยื่อหุ้มหลอดลมได้อีกด้วย

เภสัชจลนศาสตร์⁶

การดูดซึมยา: ค่าครึ่งชีวิตของการดูดซึม (absorption half-life) 3.5 วัน และยามีค่าชีวประสิทธิผลร้อยละ 59 โดยไม่ขึ้นกับบริเวณที่ฉีด

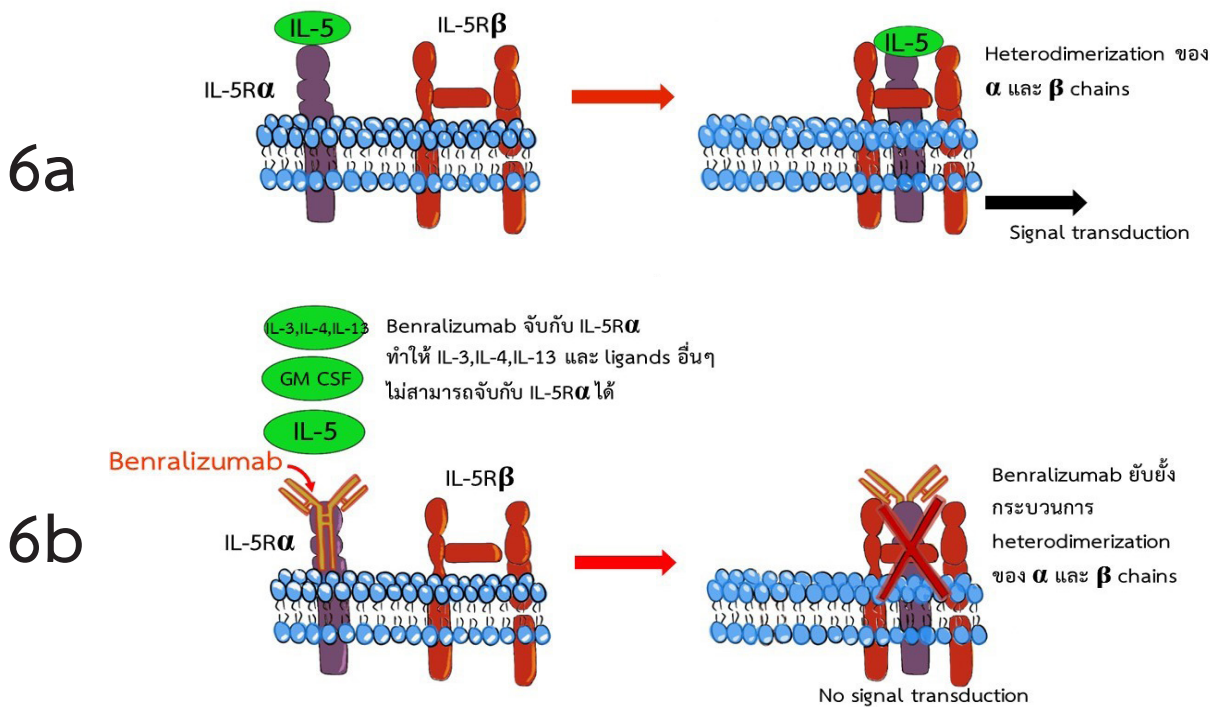
การกระจายยา: 3.1 ลิตร (central) และ 2.5 ลิตร (peripheral) ในคนที่มีน้ำหนักประมาณ 70 กิโลกรัม

การขจัดยา: estimated systemic clearance (CL) 0.29 ลิตรต่อวัน และค่าครึ่งชีวิต 15.5 วัน

ปฏิกิริยาระหว่างยา: ยังไม่พบปฏิกิริยาระหว่างยากับยาตัวอื่น ๆ หรือกระทบต่อกระบวนการ pro-inflammation

อาการไม่พึงประสงค์⁶:

อาการที่พบบ่อยที่สุดคือ ปวดศีรษะ (ร้อยละ 8) คออักเสบ (ร้อยละ 3) และไข้ ส่วนปฏิกิริยาบริเวณที่



ตัวย่อ: IL-5 = interleukin-5, IL-5R α = interleukin-5 receptor alpha subunit,

IL-5R β = interleukin-5 receptor beta subunit, IL-3 = interleukin-3, IL-4 = interleukin-4,

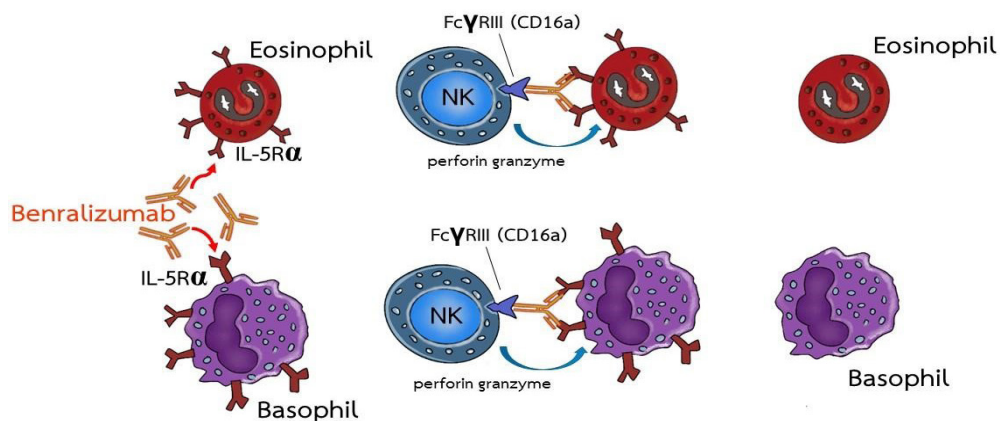
IL-13 = interleukin-13, GM CSF = granulocyte macrophage colony stimulating factor

รูปที่ 6 กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม anti-eosinophil, humanized afucosylated, monoclonal antibody

6a คือ ภาพแสดงการทำงานของ IL-5 ต่อตัวรับ IL-5R α และ IL-5R β ในสภาวะปกติ

6b คือ ภาพแสดงผลของการจับของ benralizumab กับ IL-5R α

(ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 8)



รูปที่ 7 ขบวนการ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)

(ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 9)

ฉีดยา (injection site reactions) เช่น ปวด บวม แดง เป็นต้น พบว่าไม่แตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับ benralizumab และยาหลอก นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิด anaphylactic reactions ได้

พิษวิทยา⁶

ในการศึกษาที่ให้ benralizumab ขนาด 200 mg ยังไม่พบว่ามี dose related toxicity และหากมีการใช้ยา over dose เกิดขึ้นให้รักษาแบบประคับประคองและติดตามอาการ

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ benralizumab เปรียบเทียบกับยาหลอก

งานวิจัยที่ 1

Bleecker EB และคณะ ในปี ค.ศ. 2016 (SIROCCO trial)¹⁰ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาว จำนวน 1,205 คน อายุ 12-75 ปี รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่ม

ผลการศึกษาที่ 48 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ benralizumab สามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบใน 1 ปี ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (RR 0.49; 95% CI 0.37–0.64; p -value < 0.0001) สามารถเพิ่มสมรรถภาพปอด (FEV_1 ; forced expiratory volume in one second) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean difference 0.159; 95% CI 0.068–0.249; p -value = 0.0006) มีคะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของหืดได้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยดูจากค่า ACQ-6 (asthma control questionnaire, six question version) (mean difference -0.29; 95%CI -0.48 ถึง -0.10; p -value = 0.0028) และ AQLQ(S)+12 (standardized asthma quality of life questionnaire for 12 years and older) (mean difference 0.30; 95%CI 0.10 - 0.50;

p -value = 0.0036) ลดอัตราการเกิดหืดกำเริบร้อยละ 40 (HR 0.60; 95% CI 0.46–0.78; p -value = 0.0002) แสดงให้เห็นว่าสามารถควบคุมอาการโรคหืดได้และมีคุณภาพชีวิตที่ดี และสามารถลดระดับอีโอซิโนฟิลในเลือดจนเป็น 0 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิลิตรที่ 4 สัปดาห์

ด้านความปลอดภัยพบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 72 ในกลุ่มที่ได้รับ benralizumab และร้อยละ 76 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ อาการหืดที่แย่งลง พบร้อยละ 13 เยื่อจมูกและลำคออักเสบเฉียบพลัน พบร้อยละ 12 และการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน พบร้อยละ 10 ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงพบว่าไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม โดยพบร้อยละ 12 ในกลุ่มที่ได้รับ benralizumab และร้อยละ 14 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

งานวิจัยที่ 2

Fitzgerald JM และคณะ ในปี ค.ศ. 2016 (CALIMA trial)¹¹ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมโรคและมีการเพิ่มขึ้นของอีโอซิโนฟิลในเลือด จำนวน 1,306 คน อายุ 12-75 ปี รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่ม

ผลการศึกษาที่ 56 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ benralizumab สามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบใน 1 ปี ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยเกิดอาการร้อยละ 28 (mean difference 0.72; 95% CI 0.54–0.95; p -value = 0.0188) สามารถเพิ่มสมรรถภาพปอดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean difference 0.116; 95% CI 0.028–0.204; p -value = 0.0102) มีคะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของหืดได้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean difference -0.23; 95% CI -0.43 ถึง -0.04; p -value = 0.0816) มีระยะเวลาในการเกิดหืดกำเริบในครั้งแรกที่นานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (HR 0.73; 95% CI 0.55–0.95; p -value = 0.0182) สามารถลดระดับอีโอซิโนฟิลในเลือดจนเป็น 0 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร ที่ 4 สัปดาห์

ด้านความปลอดภัยพบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ ร้อยละ 74 ในกลุ่มที่ได้รับ benralizumab และร้อยละ 78 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ เยื่อจมูกและลำคออักเสบเฉียบพลัน พบร้อยละ 20 และพบ anti-drug antibody ในกลุ่มที่ได้รับ benralizumab ร้อยละ 15

งานวิจัยที่ 3

Tian BP และคณะ ในปี ค.ศ. 2017¹² ทำการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ benralizumab เทียบกับยาหลอก จาก 7 การศึกษา ที่เป็น randomized controlled trials

ผลการวิเคราะห์จากงานวิจัย พบว่ากลุ่มที่ได้รับ benralizumab จำนวน 6 การศึกษา ยาสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดหืดกำเริบได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (RR 0.63; 95% CI 0.52–0.76; p -value < 0.00001) โดยมีสัดส่วนของการเกิดอาการกำเริบของโรคหืดร้อยละ 26.28

ความสามารถในการเพิ่มสมรรถภาพปอด พบว่าจาก 3 การศึกษา benralizumab สามารถเพิ่มค่า FEV1 ได้ แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (mean difference -0.10; 95% CI -0.31 ถึง 0.10; p -value = 0.33)

คะแนนความสามารถควบคุมอาการของโรคหืด จาก 4 การศึกษา พบว่า ACQ-6 มีค่าลดลงในกลุ่มที่ได้รับ benralizumab (SMD -0.10; 95% CI -0.26 ถึง 0.06; p -value = 0.22) ค่า AQLQ (asthma control and quality of life assessment questionnaire) มีค่าเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ benralizumab (RR 1.00; 95% CI 0.95–1.05; p -value = 0.96) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก

อาการไม่พึงประสงค์ จากการศึกษานี้ทั้งหมด 7 การศึกษา แสดงให้เห็นว่าทั้งกลุ่มที่ได้รับ benralizumab และยาหลอก เกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน

เนื่องจากข้อมูลการศึกษาที่รวบรวมได้ยังน้อย จึงต้องรอข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ benralizumab เปรียบเทียบกับยาหลอก แสดงรายละเอียดในแต่ละงานวิจัย ดังตารางที่ 2

งานวิจัยที่ 4

เป็นการศึกษาความสามารถในการลดขนาดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน เมื่อเทียบกับขนาดเริ่มต้นของ benralizumab เปรียบเทียบกับยาหลอก

Nair P และคณะ ในปี ค.ศ. 2017 (ZONDA trial)¹³ ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ benralizumab ในการลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรง ที่ได้รับยาควบคุมอาการอยู่แล้ว จำนวน 220 คน รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่ม

ผลการศึกษาที่ 28 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ benralizumab สามารถลดขนาดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับเริ่มต้นการวิจัยได้ร้อยละ 75 (p -value < 0.001) สามารถลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานได้มากกว่ายาหลอก 4.12 เท่า (95% CI 2.22–7.63; p -value < 0.001) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับ benralizumab มีอัตราการเกิดโรคหืดกำเริบใน 1 ปี น้อยกว่าร้อยละ 70 เมื่อเทียบกับยาหลอก (marginal rate 0.54 vs. 1.83; RR 0.30; 95% CI 0.17–0.53; p -value < 0.001) ผลต่อสมรรถภาพปอด พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อสิ้นสุดการศึกษา ในทั้ง 2 กลุ่มและคะแนนผลการประเมินอาการของโรคหืด (ACQ-6 และ AQLQ(S) +12) พบว่าในกลุ่มที่ได้ benralizumab ทุก 8 สัปดาห์ มีคะแนน ACQ-6 ลดลง (mean difference 0.55; 95% CI 0.23–0.86; p -value = 0.001) และ AQLQ(S)+12 เพิ่มขึ้น (mean difference 0.45; 95% CI 0.14–0.76; p -value = 0.004) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 3

ด้านความปลอดภัยพบว่าทั้ง 2 กลุ่มเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน โดยอาการที่พบบ่อย ได้แก่ เยื่อจมูก/ลำคออักเสบเฉียบพลัน อาการหอบหืดแย่ลง และหลอดลมอักเสบ คิดเป็นร้อยละ 17, 13 และ 10 ตาม

ตารางที่ 2 งานวิจัยทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ benralizumab กับยาหลอก (ตั้งแต่ฉบับที่ 10, 11 และ 12)

ชื่อผู้วิจัย	จำนวน (คน)	ประเภทของผู้ป่วย/รูปแบบงานวิจัย	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ระยะเวลาที่วัดผลลัพธ์	ผลการวิจัย
Bleecker EB และคณะ	1,205	ผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาว/แบบสูด	benralizumab	ยาหลอก	48 สัปดาห์	- ลดอัตราการเกิดหืดกำเริบร้อยละ 40 (p-value = 0.0002) - ลดอัตราการเกิดหืดกำเริบใน 1 ปี ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (p-value < 0.0001) - เพิ่ม FEV₁ ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (p-value = 0.0006) - มีคะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของหืดได้สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยดูจากค่า ACQ-6: p-value = 0.0028, AQLQ(S)+12: p-value = 0.0036 - ลดระดับไอซีโนฟิลในเลือดจนเป็น 0 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร ที่ 4 สัปดาห์
Fitzgerald JM และคณะ	1,306	โรคหืดรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมโรคและมีอาการเพิ่มขึ้นของไอซีโนฟิลในเลือด/แบบสูด	benralizumab	ยาหลอก	56 สัปดาห์	- ลดอัตราการเกิดหืดกำเริบใน 1 ปี ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยเกิดอาการร้อยละ 28 (p-value = 0.0188) - เพิ่ม FEV₁ ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (p-value = 0.0102) - มีคะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของหืดได้สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.0186) - มีระยะเวลาในการเกิดหืดกำเริบในครั้งแรกที่นานกว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (p-value = 0.0182)
Tian BP และคณะ	2,072	โรคหืดรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมโรค/วิเคราะห์หิวภูมิ	benralizumab	ยาหลอก	84 วัน – 1 ปี	- สามารถลดระดับไอซีโนฟิลในเลือดจนเป็น 0 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร ที่ 4 สัปดาห์ - ลดความเสี่ยงในการเกิดหืดกำเริบได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (p-value < 0.00001) โดยมีสัดส่วนของการเกิดอาการกำเริบของโรคที่ร้อยละ 26.28 - เพิ่ม FEV₁ พบว่า สามารถเพิ่มค่า FEV₁ ได้ แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (p-value = 0.33) - มีคะแนนความสามารถควบคุมอาการของโรคหืด พบว่า ACQ-6 มีค่าลดลงในกลุ่มที่ได้รับยา benralizumab (p-value = 0.22) ค่า AQLQ มีการเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา benralizumab (p-value = 0.96) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก

ตัวย่อ: FEV1 = forced expiratory volume in one second; ACQ-6 = asthma control questionnaire; AQLQ = asthma control and quality of life assessment questionnaire;
AQLQ(S)+12 = standardized asthma quality of life questionnaire for 12 years and older

ตารางที่ 3 การศึกษาความสามารถในการลดขนาดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน เมื่อเทียบกับขนาดเริ่มต้นของ benralizumab เปรียบเทียบกับยาหลอก (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 13)

ผลการศึกษา	กลุ่มที่ใช้ benralizumab (73 คน)	กลุ่มที่ใช้ ยาหลอก (75 คน)	p-value
1. ร้อยละการลดลงของขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานต่อวันเมื่อเทียบกับขนาดการใช้เริ่มต้น (ร้อยละ)	75 (95% CI: 60-88)	25 (95% CI: 0-33)	<0.001
2. ร้อยละการลดลงของขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานต่อวันเมื่อเทียบกับขนาดการใช้เริ่มต้น ที่ 28 สัปดาห์ (ร้อยละ)			
- ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 90	37	12	<0.001
- ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 75	51	20	<0.001
- ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 50	66	37	<0.001
- ลดลงมากกว่า 0	79	53	<0.001
- ไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์	21	47	<0.001
Odds ratio 4.12 (95% CI: 2.22-7.63)			

ลำดับ

Cost effectiveness analysis¹⁴:

การเปรียบเทียบด้านความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล ในประเทศสเปนพบว่า benralizumab มีความคุ้มค่าในการใช้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดรุนแรง ที่เกิดจากการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลล์ที่ต่อการรักษา (refractory eosinophilic asthma) แต่เนื่องจากยามีราคาค่อนข้างแพง และในแต่ละประเทศมีราคาที่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาข้อมูลด้านความคุ้มค่าต่อไปเพิ่มเติม

การเปรียบเทียบกับยามุ่งเป้าตัวอื่นที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยในขณะนี้คือ anti-IgE (omalizumab) และ IL-5R α inhibitors (benra-

lizumab) ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบโดยตรงระหว่างยากลุ่ม anti-IgE และ IL-5R α inhibitors แต่มีข้อมูลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่ายาทั้ง 2 กลุ่ม สามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบเพิ่มสมรรถภาพปอด และทำให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมอาการของโรคหืดได้ดีและมีคุณภาพชีวิตที่ดี นอกจากนี้ยังพบว่ายากลุ่ม IL-5R α inhibitors สามารถลดขนาดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานได้ ส่วนด้านความปลอดภัย ไม่พบว่าทั้ง 2 กลุ่มทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง^{3,15}

ดังนั้นหากจำเป็นต้องเลือกให้ยาให้กับผู้ป่วยโรคหืด ระดับ 5 (STEP 5 Controller) ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ควรได้รับการดูแลรักษาในสถานพยาบาลที่มีความเชี่ยวชาญ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมโรคด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาว ร่วมกับยาอื่น ๆ ต้องพิจารณาดังนี้

1. อายุของผู้ป่วย omalizumab แนะนำให้ใช้
ผู้ป่วย อายุ 6 ปีขึ้นไป ส่วน benralizumab แนะนำให้ใช้
ในผู้ป่วย อายุ 12 ปีขึ้นไป
2. ข้อบ่งใช้ของ omalizumab แนะนำให้ใช้
ผู้ป่วยโรคหืดที่เกิดจากภูมิแพ้ มีระดับ IgE ในเลือด $\geq$
30-1500 IU/mL, FeNO $\geq$ 25 ppb และระดับอีโอซิโน-
ฟิลล์ในกระแสเลือด $\geq$ 150 cell/ μ L ส่วน benralizu-
mab แนะนำให้ใช้ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดที่เกิดจากภูมิแพ้
และการอักเสบจากอีโอซิโนฟิลล์ ที่มีระดับอีโอซิโนฟิลล์
ในกระแสเลือด $\geq$ 300 cell/ μ L
3. วิธีการให้ยาและความถี่ของการให้ยา ซึ่งมีผล
ต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (omalizumab
ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2- 4 สัปดาห์, benralizumab ฉีด
เข้าใต้ผิวหนังเช่นกันโดยฉีดทุก 4 สัปดาห์ สำหรับ 3 เข็ม
แรก หลังจากนั้นฉีดทุก ๆ 8 สัปดาห์อย่างต่อเนื่อง)
4. โรคร่วมอื่น ๆ ของผู้ป่วย เช่น ไชนัสอักเสบ
เรื้อรัง ริดสีดวงจมูก เป็นต้น

บทสรุป

Benralizumab เป็นยาที่ออกฤทธิ์จับแบบเฉพาะ
เจาะจงกับ IL-5R α ซึ่งอยู่บนผิวของอีโอซิโนฟิลล์และแบ-
โซฟิลล์ และสามารถลดจำนวนอีโอซิโนฟิลล์และแบโซ-
ฟิลล์ในเลือดได้ ยามีข้อบ่งใช้ในการให้ร่วมกับการรักษา
เดิมในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงชนิดที่เกิดจากการอักเสบ
ชนิดอีโอซิโนฟิลล์ที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้แม้จะใช้
ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นขนาดสูงผสมกับยาขยาย

หลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวแล้วก็ตาม จากการรวบรวมงาน
วิจัยที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพพบว่าการใช้ benrali-
zumab สามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบใน 1 ปี เพิ่ม
สมรรถภาพปอด ผลการประเมินอาการของโรคหืดได้
ดีขึ้นผู้ป่วยสามารถควบคุมอาการของโรคหืดได้ดีและมี
คุณภาพชีวิตที่ดี และสามารถลดขนาดการใช้ยาคอร์ติโค-
สเตียรอยด์ชนิดรับประทานได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
เมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ benra-
lizumab สามารถลดระดับอีโอซิโนฟิลล์ในเลือดลงเป็น 0
เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรที่ 4 สัปดาห์ แต่กลุ่มที่ได้รับยา
หลอกยังคงมีระดับเท่าเดิม ด้านความปลอดภัยจากการ
ใช้ยาพบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตก
ต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดย
อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ เยื่อจมูกและลำคอ
อักเสบเฉียบพลัน อาการหอบหืดที่แย่ลง หลอดลมอักเสบ
มีปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วน
บน เป็นต้น อาจเกิดอาการแพ้รุนแรงและภาวะภูมิไวเกิน
ได้จากการใช้ benralizumab ดังนั้นผู้ที่มีประวัติดังกล่าว
ต้องมีการแจ้งแพทย์ก่อนใช้และสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด
หลังได้รับยา หากเปรียบเทียบด้านความคุ้มค่าจาก
การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล พบว่า benralizumab
มีความคุ้มค่าในการใช้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยที่
เป็นโรคหืดรุนแรงที่เกิดจากการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลล์
ที่ต้องต่อการรักษา แต่เนื่องจากยามีราคาค่อนข้างแพง
และยังขาดข้อมูลการวิจัยดังกล่าวในประเทศไทยจึงต้อง
มีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย. แนวทางการวิ-
นิจฉัยและรักษาหืดในประเทศไทยสำหรับผู้ใหญ่ พ.ศ. 2562.
พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: บริษัท บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์
จำกัด; 2561.
2. GINA. Global strategy for asthma management and
prevention 2021 [Internet]. Fontana, USA [cited
2021 Jul 4]. Available from: [https://ginasthma.org/
wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-)

2021-V2-WMS.pdf

3. ชีระศักดิ์ แก้วอมตวงศ์. การรักษามุ่งเป้าสำหรับโรคหืดรุนแรง.
พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดินทร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2560.
4. Bel EH, Brinke AT. New anti-eosinophil drugs for
asthma and COPD: Targeting the trait. Chest.
2017;152(6):1276-82.
5. Bice JB, Leechawengwongs E, Montanaro A. Biologic
targeted therapy in allergic asthma. Ann Allergy

- Asthma Immunol. 2014;112(2):108-15.
6. Fasenra® [package insert]. Bangkok (Thailand): Astra-Zeneca; 2019.
 7. Drugbank [Internet]. Alberta Canada; c2015. Drug information: Benralizumab; [updated 2021 Jul 8; cited 2021 Jul 12]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12023>.
 8. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab – a humanized mAb to IL-5R α with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(1):113–8.
 9. Sista U, Ren Y, Yu J, Marathe A, Ji P. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review, benralizumab [Internet]. 2016 [cited 2021 Jul 12]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761070Orig1s000ClinPharmR.pdf
 10. Bleecker RE, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): A randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115-27.
 11. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128-41.
 12. Tian BP, Zhang GS, Lou J, Zhou HB, Cui W. Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Asthma*. 2018;55(9):956-65.
 13. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-58.
 14. Galo AP, Ruiz AJG, Abitbol ACL, Oliveira C, Ruiz FR, Soler NGA, et al. Real-life cost-effectiveness of benralizumab in patients with severe asthma. *Respir Res*. 2021;22(163):1-14.
 15. Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75:1043–57.

คาสิริวิแมบและอิมเดวิแมบ:

แอนติบอดีค็อกเทล สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

Casirivimab/Imdevimab:

Antibody Cocktail for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

ทิพย์นา จารุจิตมณีกุล, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: nung_mina@hotmail.com

ธิดารัตน์ สมานคงศักดิ์, ภ.บ., วท.ม. (เภสัชศาสตร์)

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: jaaeythidarat.s@gmail.com

Thipnapa Jarujitmaneeikul, Pharm.D.

Pharmacy Department, Faculty of Medicine

Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Corresponding author; e-mail: nung_mina@hotmail.com

Thidarat Samarnkongsak, B.Sc. in Pharm.,

M.Sc. (Pharm)

Pharmacy Department, Faculty of Medicine

Ramathibodi Hospital, Mahidol University

e-mail: jaaeythidarat.s@gmail.com

บทคัดย่อ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19) เป็นโรคอุบัติใหม่รุนแรงที่อาจทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ โดยทางเลือกแรกในการรักษาของประเทศไทยจะเริ่มต้นด้วยยาต้านไวรัสฟาวิพิราเวียร์ หรือสมุนไพรฟ้าทะลายโจรซึ่งทั้งสองไม่ได้มีฤทธิ์จำเพาะในการรักษาโควิด-19 ปัจจุบันจึงมีการพัฒนายาใหม่ที่มีคุณสมบัติเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดี ซึ่งเป็นแอนติบอดีที่ถูกออกแบบมาให้มีความจำเพาะต่อเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 โดยตรง สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ของประเทศไทยได้ประกาศอนุมัติการใช้ยาแอนติบอดีแบบผสม หรือ “แอนติบอดีค็อกเทล” แบบมีเงื่อนไขภายใต้สถานการณ์ฉุกเฉินเพื่อใช้รักษาโควิด-19 ประกอบด้วยคาสิริวิแมบและอิมเดวิแมบ ซึ่งมีคุณสมบัติจับกับโปรตีนส่วนหนามของเชื้อ ยับยั้งการติดเชื้อไวรัสเข้าสู่ร่างกายและช่วยต่อต้านเชื้อไวรัสทำลายปอด โดยพิจารณาให้เป็นยาทางเลือกใหม่ในการรักษาโควิด-19 ในผู้ป่วยนอกที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง และมีปัจจัยเสี่ยงที่โรคจะรุนแรงมากขึ้น เพื่อป้องกันการดำเนินโรคไม่ให้เกิดภาวะปอดอักเสบรุนแรงจนต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล ช่วยลด

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has been a new severe emerging infectious disease that might lead to death. The first-line treatment in Thailand is favipiravir (antiviral drug) or Andrographis paniculata (Thai herbal medicine) but both agents are not specific treatments of COVID-19. The new drug as monoclonal antibody is currently developed which is a specific antibody against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The Thai FDA has issued an Emergency Use Authorization (EUA) for the combination monoclonal antibody product as “antibody cocktail” composed of casirivimab plus imdevimab to be administered together for treatment of COVID-19 which is specifically directed against the spike protein of SARS-CoV-2 and is designed to block the virus attachment and entry into human cells, also against SARS-CoV-2 variants and mutation. Con-

รับบทความ: 25 ตุลาคม 2564

แก้ไข: 4 เมษายน 2565

ตอบรับ: 6 เมษายน 2565

อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย และป้องกันวิกฤตการณ์การระบาดของโควิด-19 ในปัจจุบันและอนาคตได้

considering a new drug option to treat non-hospitalized patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of clinical progression that decreases the risk of hospitalization or death and prevents the COVID-19 pandemic at present and in the future.

คำสำคัญ: คาสิริวิแมบ/อิมเดวิแมบ; แอนติบอดีค็อกเทล; โมโนโคลนอลแอนติบอดี; โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

Keyword: casirivimab/imdevimab; antibody cocktail; monoclonal antibodies; COVID-19

การอ้างอิงบทความ:

ทิพย์นภา จารุจิตเมณกุล, อิศารัตน์ สมานคงศักดิ์. คาสิริวิแมบและอิมเดวิแมบ: แอนติบอดีค็อกเทล สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(1):75-86.

Citation:

Jarujitmaneeekul T, Samarnkongsak T. Casirivimab/imdevimab: Antibody cocktail for the treatment of Coronavirus Disease 2019. Thai J Hosp Pharm, 2022;32(1):75-86.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายบทบาทของ casirivimab และ imdevimab ในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้
2. อธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยา การศึกษาทางคลินิก และความปลอดภัยของยา casirivimab และ imdevimab ได้

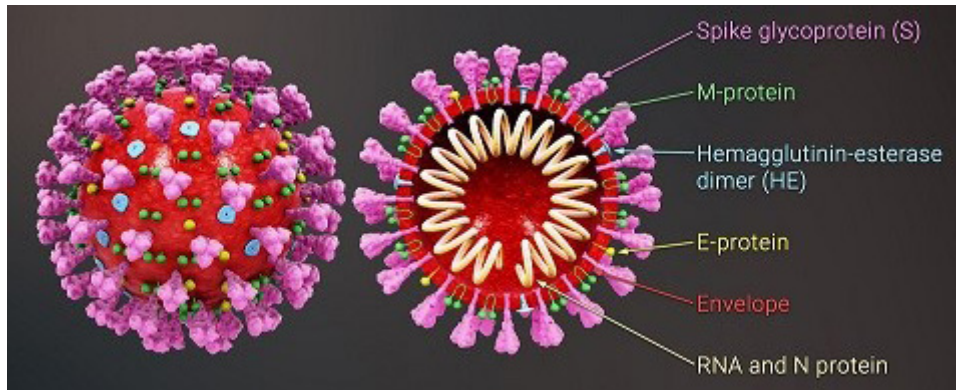
บทนำ¹⁻²

ไวรัสโคโรนาสายพันธุ์กลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2) เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่มีการระบาดอย่างใหญ่ทั่วโลกในปัจจุบัน ไวรัส SARS-CoV-2 มีโครงสร้างเป็นอาร์เอ็นเอ (RNA) สายเดี่ยวที่มีเปลือกหุ้ม (envelope) เป็นชั้นไขมัน มีปุ่มยื่นออกมาจาก envelope เรียกว่า โปรตีนส่วนหนาม (spike glycoprotein หรือ spike protein) แสดงดังรูปที่ 1 spike protein มีรูปร่างเฉพาะเจาะจงสามารถจับกับโปรตีนเอซีอี 2 (angiotensin-converting enzyme 2; ACE2) บนตัวรับ (receptor) ที่ผิวเซลล์มนุษย์ซึ่งพบมากที่ปอด ไต หัวใจและหลอดเลือด ทำให้ไวรัสสามารถแพร่เข้าสู่เซลล์มนุษย์ได้ โดยบริเวณของ spike protein ที่ทำหน้าที่จับกับโปรตีน ACE2 เรียกว่า receptor-binding domain (RBD) และเนื่องจาก envelope ที่เป็นชั้นไขมันนี้เอง

ไวรัสชนิดนี้จึงถูกทำลายได้ด้วยแสงแดด ความร้อน และสารที่ละลายไขมันได้ เช่น แอลกอฮอล์หรือสบู่ เมื่อไวรัส SARS-CoV-2 เข้าสู่เซลล์จะมีการสร้างสาย RNA ใหม่เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ขณะเดียวกันจะกระตุ้นให้เซลล์เจ้าบ้าน (host) สร้างโปรตีนเพื่อมาห่อหุ้ม RNA ใหม่จนกลายเป็นไวรัสที่สมบูรณ์พร้อมที่จะออกมาสู่ภายนอกเซลล์ได้

เชื้อโคโรนาไวรัสที่ก่อโรคในระบบทางเดินหายใจส่วนบนของมนุษย์ชนิดไม่รุนแรงมี 4 สายพันธุ์ ได้แก่ HKU1, NL63, OC43 และ 229E ส่วนเชื้อโคโรนาไวรัสอีก 3 สายพันธุ์ก่อโรครุนแรงทำให้ปอดอักเสบและเสียชีวิตได้ ได้แก่ SARS CoV-1, MERS-CoV และล่าสุดคือ SARS-CoV-2 ที่เป็นสาเหตุของโรค COVID-19 ในปัจจุบัน

SARS-CoV-2 เป็นไวรัสที่กระบวนกรเพิ่มจำนวนและรหัสพันธุกรรมมีประสิทธิภาพไม่สมบูรณ์ ทำให้มีหลายสายพันธุ์ย่อยและสามารถกลายพันธุ์จนทวีความรุนแรงของโรคมมากขึ้น สายพันธุ์ย่อยของไวรัสก่อโรค COVID-19 ที่ระบาดอย่างหนัก ได้แก่ สายพันธุ์แอลฟา



รูปที่ 1 โครงสร้างของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2

(คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงที่ 3; the WIKI Creative Commons 4.0 License)

(α) หรือ B.1.1.7, สายพันธุ์เบตา (β) หรือ B.1.351, สายพันธุ์แกมมา (γ) หรือ P.1, สายพันธุ์เดลตา (δ) หรือ B.1.617.2 เป็นต้น ในปัจจุบันพบสายพันธุ์โอมิครอน (omicron) หรือ B.1.1.529 เป็นสายพันธุ์ใหม่ที่ระบาดไปทั่วโลกตั้งแต่เดือน พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 โอมิครอน มีหลายสายพันธุ์ย่อยคือ BA.1, BA.1.1, BA.2 และ BA.3 ซึ่งสายพันธุ์โอมิครอนเป็นสายพันธุ์กลายที่นำกังวล (variant of concern; VOC) เช่นเดียวกับสายพันธุ์เดลตา สำหรับสายพันธุ์แอลฟา, สายพันธุ์เบตา และสายพันธุ์แกมมา ถูกจัดเป็นเพียงสายพันธุ์ที่ต้องจับตามอง (variant being monitored; VBM)^{4,5}

ยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ⁴⁻⁸

1. ฟาทะลายโจร (*Andrographis paniculata*)

ยานี้ใช้สำหรับผู้ติดเชื้อที่ไม่มีอาการ (asymptomatic COVID-19) หรือมีอาการเพียงเล็กน้อย รวมทั้งผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค COVID-19 ชนิดรุนแรง ออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส แต่ไม่สามารถป้องกันไวรัสเข้าสู่เซลล์ได้ ซึ่งควรเริ่มยาให้เร็วที่สุดหลังติดเชื้อ COVID-19 ทั้งนี้ การให้ยาฟาทะลายโจรในผู้ป่วยขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ ตามแนวทางการรักษาของประเทศไทย

2. กลุ่มยาด้านไวรัส (antivirals)

ปัจจุบันในประเทศไทยมียากลุ่มนี้อยู่ 4 ชนิด ชนิดแรก คือ ฟาวิพิราเวียร์ (favipiravir) เป็นรูปแบบยาเม็ดและยาน้ำ ชนิดที่สองคือโมลนูพิราเวียร์ (molnupiravir) เป็นรูปแบบยาเม็ด ชนิดที่สามคือ เนอร์มาเทรลเวียร์/ไรโทนาเวียร์ (nirmatrelvir/ritonavir) เป็นรูปแบบยาเม็ด และชนิดสุดท้ายคือเรมเดซิเวียร์ (remdesivir) เป็นรูปแบบยาฉีดทางหลอดเลือดดำใช้ในผู้ป่วยที่เริ่มมีความเสี่ยงของโรครุนแรง มีการอักเสบของปอด ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ RNA polymerase ซึ่งมีความสำคัญในกระบวนการถ่ายแบบอาร์เอ็นเอ (RNA replication) เมื่อเอนไซม์ไม่สามารถทำงานได้ จึงยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส นอกจากนี้ยายังทำให้เกิดการสร้างสารพันธุกรรมที่ผิดปกติและทำให้ไวรัสตายได้ อีกทั้งคาดว่า remdesivir มีฤทธิ์ยับยั้งไวรัสไม่ให้เข้าสู่เซลล์ในร่างกายมนุษย์ได้อีกด้วย โดยจะไม่พิจารณาให้ยาฟาทะลายโจรและยาด้านไวรัสรวมกันแก่ผู้ป่วย เพราะอาจมีผลไม่พึงประสงค์จากยาได้

3. กลุ่มยาด้านไซโตไคน์ (anti-cytokines)

ยา anti-cytokines ในกลุ่มนี้ได้แก่ โทซิลิซูแมบ (tocilizumab) โทฟาซิทีนิบ (tofacitinib) และบาร์ซิทีนิบ (baricitinib) ซึ่งออกฤทธิ์ต้านการทำงานของ cytokines ในร่างกาย

ยากกลุ่มนี้ใช้กรณีที่ร่างกายมีปฏิกิริยาทางระบบ

ภูมิคุ้มกันในการตอบสนองอย่างรุนแรงต่อการติดเชื้อ ภาวะนี้ร่างกายจะหลั่ง cytokines ปริมาณมากเข้าสู่ กระแสเลือดทันที เช่น interferon-gamma (IFN- γ), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) เป็นต้น ทำให้เกิดภาวะ cytokine storm ส่งผล ทำร้ายเซลล์ ก่อให้เกิดการล้มเหลวของอวัยวะต่าง ๆ ใน ร่างกายได้ ดังที่เราอาจพบในผู้ป่วยติดเชื้อ COVID-19 ที่มีปอดอักเสบอย่างรุนแรง และมีระบบทางเดินหายใจล้มเหลวตามมา ซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิตได้หากไม่ได้รับการรักษาอย่างทัน่วงที

4. กลุ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

ยาในกลุ่มสเตียรอยด์มีกลไกการออกฤทธิ์คือ ช่วยลดการอักเสบ ควบคุมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่ให้ทำปฏิกิริยากับไวรัสมากเกินไปจนทำให้เนื้อเยื่อเกิดความเสียหาย ใช้เป็นยาเสริมในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงร่วมกับมีปอดอักเสบ (COVID-19 pneumonia) ได้แก่ dexamethasone รูปแบบยาเม็ดและยาฉีดที่ใช้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ หรือใช้ methylprednisolone รูปแบบยาฉีดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเด็กที่สงสัยกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบที่เกี่ยวข้องกับโรค COVID-19 (multisystem inflammatory syndrome in children; MIS-C)

5. กลุ่มยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibodies)

โมโนโคลนอลแอนติบอดี คือ แอนติบอดีที่สร้างจากเซลล์เม็ดเลือดขาว เป็นแอนติบอดีที่มีโครงสร้างเป็นรูปตัว Y ประกอบด้วย 2 แขน คือ Fab (antigen binding fragment) ที่มีความจำเพาะต่อเซลล์เป้าหมาย และส่วนของ Fc (crystallizable fragment) ที่จับกับตัวรับ Fc ของเซลล์ภูมิคุ้มกันของเจ้าบ้าน ซึ่งจะสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้มาทำลายตัวมันเองได้ (antibody-dependent cell mediated cytotoxicity; ADCC) ชื่อสามัญทางยาจะลงท้ายด้วย “แมบ (mab)” เป็นคำย่อของ “monoclonal antibody” นั่นเอง

ในอดีต โมโนโคลนอลแอนติบอดี เป็นแอนติบอดีที่สกัดจากหนูทั้งหมด เมื่อนำมาใช้ในมนุษย์ทำให้เกิด

แอนติบอดีต่อต้าน ทำให้ผลการรักษาลดลง และอาจทำให้เกิดการแพ้ได้ ในปัจจุบันจึงมีการพัฒนาเป็น chimeric antibody ซึ่งเกิดจากการตัดต่อพันธุกรรมเพื่อให้ได้แอนติบอดีของมนุษย์ร่วมกับหนู โดยมีสัดส่วนของมนุษย์ร้อยละ 65 ชื่อสามัญทางยาจะลงท้ายด้วย “ซิแมบ (ximab)” อีกชนิดคือ humanized antibody ที่มีสัดส่วนของมนุษย์มากกว่าร้อยละ 90 ชื่อสามัญทางยาจะลงท้ายด้วย “ซูแมบ (zumab)” และชนิดสุดท้ายคือ human antibody ที่มีสัดส่วนเป็นของมนุษย์ทั้งหมด ชื่อสามัญทางยาจะลงท้ายด้วย “อูแมบ (umab)”

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์จับกับตำแหน่งเฉพาะ (epitope) ที่ spike protein บนผิวของไวรัส SARS-CoV-2 จึงขัดขวางการจับของ spike protein กับตัวรับชนิดเอซีอี 2 (ACE2 receptor) บนผิวเซลล์มนุษย์ ขัดขวางขั้นตอนการผ่านเข้าสู่เซลล์เมมเบรน ทำให้ไวรัสไม่สามารถเข้าสู่ภายในเซลล์มนุษย์ได้ ยาในกลุ่มนี้มีทั้งแบบเดี่ยว ได้แก่ โซโทรวิแมบ (sotrovimab) และแบบผสม (antibody cocktail) ประกอบด้วยโมโนโคลนอลแอนติบอดี 2 ชนิด คือ แอนติบอดีที่สกัดจากหนูซึ่งถูกดัดแปลงพันธุกรรมให้มีระบบภูมิคุ้มกันอย่างมนุษย์ รวมกับแอนติบอดีที่สกัดจากผู้ที่หายป่วยจากโรค COVID-19

กลไกการออกฤทธิ์ของแอนติบอดีค็อกเทล (antibody cocktail)⁷⁻⁸

ยากลุ่มนี้จะออกฤทธิ์โดยเข้าจับกับ spike protein ของไวรัส ไวรัสจึงไม่สามารถจับกับตัวรับของเซลล์ร่างกาย ทำให้ไวรัสที่เข้าสู่ร่างกายลดปริมาณลง นำไปสู่การยับยั้งการติดเชื้อในร่างกายของผู้ป่วยได้ หรือกล่าวได้ว่าเป็นการลบล้างการทำงานของไวรัส จึงจัดอยู่ในกลุ่มยาภูมิคุ้มกันลบล้างฤทธิ์ (neutralizing monoclonal antibodies: NmAbs) ที่มีคุณสมบัติจำเพาะต่อการรักษาโรค COVID-19 มากขึ้น ให้ผลดีกว่าการใช้ยาเพียงชนิดเดียว

ข้อดีของยาในกลุ่มนี้คือ ช่วยให้ภูมิคุ้มกันสามารถลบล้างฤทธิ์ของเชื้อ ทำให้ไวรัสอ่อนกำลังลง ลดอัตราการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล ลดระยะเวลาการนอน

ในโรงพยาบาล ลดความเสี่ยงจากการเสียชีวิต และช่วยลดภาวะวิกฤตการณ์เตียงในโรงพยาบาลเต็มที่ไม่สามารถรับผู้ป่วยเพิ่มได้ ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ แบนลานิวิแมบ (bamlanivimab) ร่วมกับเอเทเซวิแมบ (etesevimab) และ คาสิริวิแมบ (casirivimab) ร่วมกับอิมเดวิแมบ (imdevimab) ในชื่อการค้า รีเจนคอฟ (REGEN-COV™) ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

ข้อมูลทั่วไปของยา

ชื่อสามัญ: คาสิริวิแมบ (casirivimab) และ อิมเดวิแมบ (imdevimab)

ชื่อการค้า: REGEN-COV™

ผลิตโดย บริษัท จีเนนเทค อิงค์ ฮิลส์โบโร โอเรกอน สหรัฐอเมริกา บริษัท คาตาเลนท์ อินเดียนา แอลแอลซี บลูมิงตัน อินเดียนา สหรัฐอเมริกา

นำเข้าโดย บริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด

ชื่อทางเคมีและน้ำหนักโมเลกุล¹⁰ (รูปที่ 2):

Casirivimab: $C_{6454}H_{9976}N_{1704}O_{2024}S_{44}$, 145.23 kDa

Imdevimab: $C_{6396}H_{9882}N_{1694}O_{2018}S_{42}$, 144.14 kDa

รูปแบบยา:

สารละลายเข้มข้นสำหรับเจือจาง ลักษณะสารละลายใสถึงขุ่นเล็กน้อย ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน มีค่า pH 6.0

จำหน่ายในบรรจุภัณฑ์ 2 ประเภท คือ

1. บรรจุภัณฑ์สำหรับใช้หลายครั้ง (multidose vial) ลักษณะเป็นขวด vial ขนาด 20 มิลลิลิตร มีปริมาณยาจริงในขวด 11.1 มิลลิลิตร ประกอบด้วย

ขวดที่ 1 สารละลาย casirivimab 1,332 มิลลิกรัม ใน 11.1 มิลลิลิตร (120 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)

ขวดที่ 2 สารละลาย imdevimab 1,332 มิลลิกรัม ใน 11.1 มิลลิลิตร (120 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)

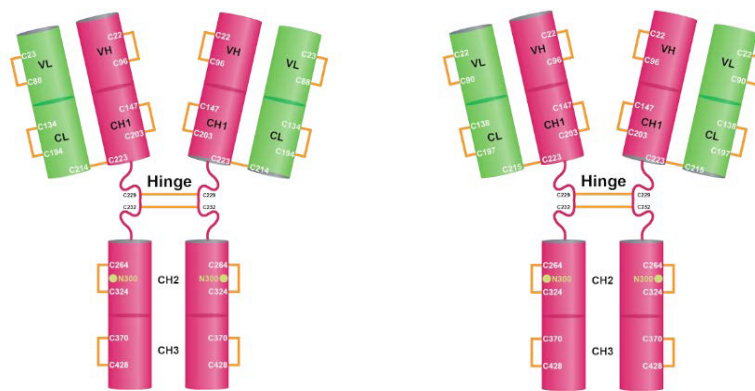
2. บรรจุภัณฑ์สำหรับใช้ครั้งเดียว (single-use vial) ลักษณะเป็นขวด vial ขนาด 6 มิลลิลิตร มีปริมาณยาจริงในขวด 2.5 มิลลิลิตร ประกอบด้วย

ขวดที่ 1 สารละลาย casirivimab 300 มิลลิกรัม ใน 2.5 มิลลิลิตร (120 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)

ขวดที่ 2 สารละลาย imdevimab 300 มิลลิกรัม ใน 2.5 มิลลิลิตร (120 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)

ส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์:

- L-histidine
- L-histidine monohydrochloride monohydrate
- Polysorbate 80
- Sucrose
- Water for injection



รูปที่ 2 โครงสร้างของ casirivimab (รูปด้านซ้าย) และ imdevimab (รูปด้านขวา)
(คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงที่ 10)

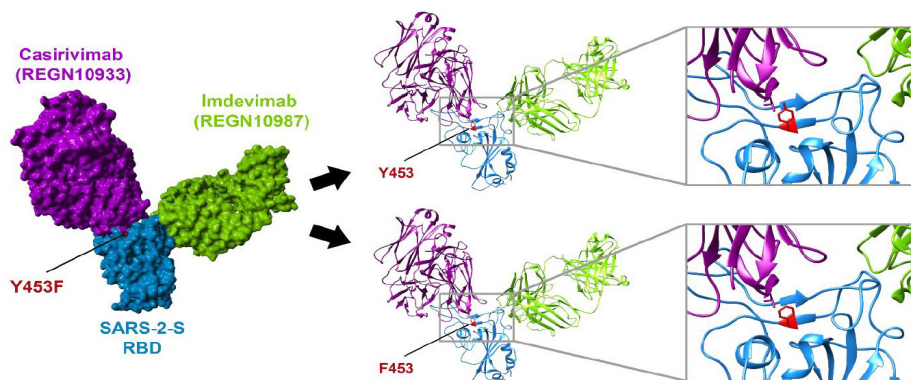
เภสัชพลศาสตร์^{5,9-12}

Casirivimab และ imdevimab เป็น monoclonal antibody ประเภท human immunoglobulin (Ig) ชนิด IgG1 ผลิตด้วยเทคโนโลยี recombinant DNA ในเซลล์รังไข่ของหนูแฮมสเตอร์ (Chinese hamster ovary) โดย casirivimab และ imdevimab จะจับกับบริเวณ receptor-binding domain (RBD) คนละตำแหน่งกันของ spike protein แสดงดังรูปที่ 3 ทำให้ spike protein ไม่สามารถจับกับโปรตีน ACE2 บนผิวเซลล์มนุษย์ได้ จึงมีผลยับยั้งการติดเชื้อในเซลล์ของผู้ป่วย ปัจจุบันสายพันธุ์เชื้อไวรัส SARS-CoV-2 มีการกลายพันธุ์ไปหลากหลายทั้งสายพันธุ์แอลฟา สายพันธุ์เบตา สายพันธุ์แกมมา สายพันธุ์เดลตา ซึ่งจาก in vitro studies พบว่าการให้ casirivimab ร่วมกับ imdevimab ทำให้ยังมีความไวต่อสายพันธุ์เชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ข้างต้นอยู่ อย่างไรก็ตามสำหรับสายพันธุ์โอไมครอน จาก in vitro study พบว่า casirivimab และ imdevimab อาจสูญเสียความสามารถในการลบล้างฤทธิ์โอไมครอนสายพันธุ์ย่อย BA.1 และ BA.1.1 แต่ยังสามารถในการลบล้างฤทธิ์โอไมครอนสายพันธุ์ย่อย BA.2 อยู่ ซึ่งศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค (CDC) ของสหรัฐอเมริกาเปิดเผยว่าโอไมครอนสายพันธุ์ย่อย BA.2 ได้เป็นไวรัสสายพันธุ์

หลักที่แพร่ระบาดในสหรัฐอเมริกาแล้ว รวมถึงประเทศเดนมาร์ก อินเดีย และฟิลิปปินส์

เภสัชจลนศาสตร์^{9,13}

เภสัชจลนศาสตร์ของ casirivimab และ imdevimab มีลักษณะเป็นเส้นตรงและเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ได้รับโดยมีความเข้มข้นสูงสุดในเลือด (maximum concentration; C_{max}) เฉลี่ยของ casirivimab 1,200 มิลลิกรัม และ imdevimab 1,200 มิลลิกรัม เท่ากับ 325 และ 364 มิลลิกรัมต่อลิตร ตามลำดับ และมีพื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve; AUC) ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลาที่ 0-28 วัน (AUC_{0-28}) ของ casirivimab 1,200 มิลลิกรัม และ imdevimab 1,200 มิลลิกรัม เท่ากับ 3,393 และ 3,492 (มิลลิกรัม•วันต่อลิตร) ตามลำดับ ส่วนในด้านการเปลี่ยนสภาพยา คาดการณ์ว่า casirivimab และ imdevimab จะถูกเปลี่ยนสภาพผ่านทาง catabolic pathways ซึ่งเป็นกระบวนการเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของสารขนาดใหญ่ให้เล็กลงโดยการสลายตัวกลายเป็นเปปไทด์ขนาดเล็กและเป็นกรดอะมิโน ในลักษณะเดียวกับ IgG ที่มีอยู่ในร่างกาย ไม่ถูกขจัดออกทางไตหรือถูกเปลี่ยนสภาพด้วยเอนไซม์ CYP P450



รูปที่ 3 โครงสร้างของ casirivimab (REGN10933) และ imdevimab (REGN10987) จับกับ severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike glycoprotein receptor-binding domain (SARS-CoV-2-S RBD) (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงที่ 11; CC-BY-NC-ND 4.0 International license)

COVID-19 หายเร็วกว่ายาหลอกถึง 4 วัน (10 วัน และ 14 วันตามลำดับ; p -value < 0.0001)

ข้อบ่งใช้

1. รักษาโรค COVID-19 ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปและมีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 40 กิโลกรัมที่มีผลตรวจยืนยันและมีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางโดยไม่ต้องให้ออกซิเจนเสริมเพื่อรักษาโรค COVID-19 และเป็นผู้ป่วยที่เสี่ยงสูงที่โรคจะดำเนินไปสู่โรค COVID-19 ที่มีอาการรุนแรง ได้แก่ ผู้สูงอายุ โรคอ้วน โรคหลอดเลือดหัวใจ ความดันโลหิตสูง โรคปอดเรื้อรังรวมถึงโรคหืด โรคเบาหวานชนิดที่ 1 หรือชนิดที่ 2 โรคไตเรื้อรังรวมถึงผู้ป่วยฟอกไต โรคตับเรื้อรัง มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือภูมิคุ้มกันถูกกด เช่น โรคเอดส์ ได้รับการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกหรืออวัยวะ กลุ่มอาการภูมิคุ้มกันบกพร่อง ติดเชื้อเอชไอวี (ควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดได้ไม่ดี หรือปรากฏหลักฐานของโรคเอดส์) ภาวะโลหิตจางประเภทเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell anemia) ธาลัสซีเมีย การใช้ยากดภูมิคุ้มกันติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน เป็นต้น^{9,10}

2. ป้องกันการติดเชื้อ COVID-19 ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปและมีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 40 กิโลกรัม

ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้ casirivimab และ imdevimab ในผู้ป่วยในที่ติดเชื้อ COVID-19 ที่มีอาการรุนแรงและต้องให้ออกซิเจนเสริมแบบอัตราการไหลสูง (high flow) หรือใส่เครื่องช่วยหายใจ (mechanical ventilation) เนื่องจากอาจส่งผลทำให้ผลการรักษาทางคลินิกแย่ลง^{5,16}

คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา

1. ตามคำแนะนำของสถาบันสุขภาพแห่งชาติสหรัฐอเมริกา⁵

แนะนำให้ใช้ในกลุ่ม anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody regimens เพื่อรักษาผู้ป่วยนอกที่ติดเชื้อ COVID-19 ที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง และเป็นผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงตามเกณฑ์ของ EUA กำหนด

ตามการศึกษา ได้แก่ อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป โรคอ้วน (BMI>30 กก./ม²) โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด หมายถึงโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด หรือความดันโลหิตสูง โรคปอดเรื้อรัง เช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคหืด ระดับปานกลางถึงรุนแรง โรคพังผืดที่ปอด (interstitial lung disease) โรค cystic fibrosis ภาวะความดันโลหิตสูง (pulmonary hypertension) เป็นต้น นอกจากนี้ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) แนะนำให้พิจารณาปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วย ที่อาจทำให้การดำเนินไปของโรค COVID-19 รุนแรงขึ้น ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ภาวะน้ำหนักเกิน (BMI 25-30 กก./ม²) โรคไตเรื้อรัง ภาวะตั้งครรภ์ โรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว ภาวะบกพร่องทางสติปัญญา (neurodevelopmental disorder), ผู้ป่วยที่ต้องอาศัยเครื่องมือทางการแพทย์เพิ่มเติมโดยไม่สัมพันธ์กับ COVID-19 เช่น เจาะคอ ใส่สายให้อาหาร เป็นต้น

ยาในปัจจุบันมีทั้งหมด 3 ชนิด คือ casirivimab ร่วมกับ imdevimab, bamlanivimab ร่วมกับ etesevimab และ sotrovimab สำหรับในประเทศไทยมีจำหน่ายยา casirivimab ร่วมกับ imdevimab และ sotrovimab

เมื่อเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2564 ที่ผ่านมา องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้ขยาย EUA เพิ่มข้อบ่งใช้ของ casirivimab และ imdevimab สำหรับป้องกันในผู้ป่วยที่สัมผัสเชื้อ COVID-19 (post-exposure prophylaxis; PEP) ซึ่งแนะนำให้ยาให้เร็วที่สุดหลังสัมผัสเชื้อ โดยให้ casirivimab 600 มิลลิกรัม และ imdevimab 600 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ตำแหน่งละ 2.5 มิลลิลิตร ทั้งหมด 4 ตำแหน่ง หรือ หดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ ครั้งเดียว (กรณีผู้ป่วยเสี่ยงสูงที่โรคจะดำเนินไปสู่ COVID-19 ที่มีอาการรุนแรง)

2. จากแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาลกรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ฉบับปรับปรุง วันที่ 22

มีนาคม พ.ศ. 2565 สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข-
สุขของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข⁴ พบว่ายัง
ไม่มีข้อมูลคำแนะนำการใช้ anti-SARS-CoV-2 mono-
clonal antibody regimens ในประเทศไทย

ขนาดยาและวิธีการให้ยา^{9,10,16}

1. การรักษา

ขนาดยาสำหรับผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปและ
มีน้ำหนักอย่างน้อย 40 กิโลกรัม คือ casirivimab 600
มิลลิกรัม และ imdevimab 600 มิลลิกรัม ให้พร้อมกัน
โดยการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว หรือการ
ให้โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

2. การป้องกัน

2.1 การป้องกันหลังสัมผัสเชื้อ

ใช้ขนาดยาเหมือนกับขนาดยาของการรักษา ทั้งนี้
ควรให้ยา casirivimab และ imdevimab พร้อมกันโดย
เร็วที่สุดเท่าที่สามารถทำได้หลังจากสัมผัสเชื้อไวรัส SAR-
CoV-2

2.2 การป้องกันก่อนสัมผัสเชื้อ

ขนาดยาที่ให้ในครั้งแรกเป็นขนาดยาเหมือนกับ
ขนาดยาของการรักษา และการให้ยาในครั้งถัด ๆ ไป ได้แก่
casirivimab 300 มิลลิกรัม และ imdevimab 300 มิลลิ-
กรัม โดยการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ หรือโดยการ
ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง จำนวนหนึ่งครั้งในทุก ๆ 4 สัปดาห์
จนกว่าการป้องกันจะไม่จำเป็นอีกต่อไป ทั้งนี้ยังไม่มีข้อมูล
การให้ยาซ้ำภายใน 24 สัปดาห์ (การให้ยา 6 ครั้ง)

วิธีการเตรียมยาและการให้ยาสำหรับหยดยาเข้า
ทางหลอดเลือดดำและฉีดเข้าใต้ผิวหนัง แสดงดังตาราง
ที่ 1 โดยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา casirivimab และ
imdevimab ในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของ
ตับบกพร่องและไตบกพร่อง และห้ามให้ยาโดยการฉีด
เข้าทางชั้นกล้ามเนื้อ

ความคงตัวของยา⁹

เก็บรักษาในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส
ป้องกันแสง ห้ามแช่แข็ง ห้ามเขย่า

กรณีที่ 1 หลังเปิดขวดยาครั้งแรก

1. บรรจุภัณฑ์สำหรับ multidose vial

หากไม่ได้ใช้ยาในทันทีที่สามารถเก็บได้นาน 16 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้องไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส หรือเก็บได้นาน 48 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส

2. บรรจุภัณฑ์สำหรับ single-use vial

ทันทีที่เปิดใช้ยา น้ำยาในขวดจำเป็นต้องนำไปใช้ทันที หากไม่ได้ใช้ ควรทิ้งน้ำยาที่เหลืออยู่ในขวดทั้งหมด

กรณีที่ 2 หลังจากเตรียมสารละลายยาเสร็จแล้ว

1. สารละลายที่นำมาเจือจางสำหรับหยดยาทางหลอดเลือดดำ

ต้องนำไปใช้ในทันที อย่างไรก็ตามหากไม่สามารถบริหารยาได้ไม่ควรเก็บนานเกินกว่า 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส

ข้อมูลความคงสภาพของยาทางกายภาพและเคมีพบว่ายาคงสภาพอยู่ได้ 20 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้องไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส และ 72 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส แต่หากพิจารณาจากจุลชีววิทยา ควรใช้น้ำยาที่เตรียมสำหรับการหยดเข้าหลอดเลือดดำในทันที

2. สารละลายในกระบอกสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ต้องนำไปใช้ในทันที อย่างไรก็ตามหากไม่สามารถบริหารยาได้ไม่ควรเก็บนานเกินกว่า 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส

ข้อมูลความคงสภาพของยาทางกายภาพและเคมีพบว่ายาคงสภาพอยู่ได้ 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้องไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส และ 72 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส แต่หากพิจารณาจากจุลชีววิทยา ควรใช้น้ำยาที่เตรียมสำหรับการหยดเข้าหลอดเลือดดำในทันที

ข้อห้ามใช้

- ห้ามใช้ยา casirivimab และ imdevimab ในผู้ที่แพ้ตัวยาหรือส่วนประกอบอื่นของยา⁹
- ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี หรือมีน้ำหนักน้อยกว่า 40 กิโลกรัม อย่างไรก็ตามข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ casirivimab และ imdevimab ยังไม่มีการศึกษาประเมินโดยตรงใน

ตารางที่ 1 การเตรียมยาและการให้ยา casirivimab และ imdevimab (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 9)

ขนาดยา casirivimab และ imdevimab	ประเภทของบรรจุภัณฑ์ที่ใช้	การเตรียมยาและการให้ยา
ขนาดยา casirivimab	single-use vial	สำหรับหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ
600 มิลลิกรัม/ 600 มิลลิกรัม ตามลำดับ	2.5 มิลลิกรัม จากขวด casirivimab 300 มิลลิกรัม จำนวน 2 ขวด และ 2.5 มิลลิกรัม จากขวด imdevimab 300 มิลลิกรัม จำนวน 2 ขวด	เตรียมยาใส่กระบอกฉีดยา 4 กระบอก (10 มิลลิกรัม) หรือ 2 กระบอก (5 มิลลิกรัม) ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้
(ปริมาณยาทั้งหมด 10 มิลลิกรัม)	และ 2.5 มิลลิกรัม จากขวด imdevimab 300 มิลลิกรัม จำนวน 2 ขวด	ฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังในแต่ละตำแหน่งต่อเนื่องกันไป โดยแต่ละเข็มฉีดเข้าร่างกายในจุดที่ต่างกัน ได้แก่ บริเวณต้นขา ต้นแขนด้านนอก หรือบริเวณหน้าท้อง ยกเว้นบริเวณรักมี 5 เซนติเมตรรอบสะดือ ควรหลีกเลี่ยงการฉีดยาบริเวณรอบ ๆ เอว
300 มิลลิกรัม/ 300 มิลลิกรัม ตามลำดับ	2.5 มิลลิกรัม จากขวด casirivimab 300 มิลลิกรัม จำนวน 1 ขวด และ 2.5 มิลลิกรัม จากขวด casirivimab 300 มิลลิกรัม จำนวน 1 ขวด	(แนะนำการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เฉพาะกรณีที่ไม่สามารถฉีดเข้าหลอดเลือดดำได้ และอาจทำให้เกิดความล่าช้าในการรักษา)
(ปริมาณยาทั้งหมด 5 มิลลิกรัม)	2.5 มิลลิกรัม จากขวด imdevimab 300 มิลลิกรัม จำนวน 1 ขวด	

ผู้ป่วยเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี ซึ่งคำแนะนำขนาดยาในผู้ป่วยอายุ 12-17 ปีและน้ำหนักอย่างน้อย 40 กิโลกรัม นั้นคาดว่าจะให้ผลลัพธ์ทางการรักษาเทียบได้กับในผู้ใหญ่ โดยพิจารณาจากการใช้ allometric scaling approach ซึ่งเป็นการประเมินหาความสัมพันธ์ระหว่างผลของน้ำหนักและอายุกับพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ต่อการกำจัดยา (clearance) และปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) ดังนั้นจึงแนะนำให้ติดตามผลจากการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มอายุ 12-17 ปีอย่างใกล้ชิด⁵

3. สำหรับข้อมูลในหญิงมีครรภ์ยังมีอย่างจำกัด โดยทั่วไป IgG1 ในมนุษย์สามารถทะลุผ่านแนวกั้นของรกได้ ดังนั้นยา casirivimab และ imdevimab จึงมีความสามารถในการถูกส่งผ่านจากแม่ไปสู่ตัวอ่อนในครรภ์ที่กำลังเจริญเติบโตได้ ยังไม่มีข้อมูลแน่ชัดว่าการที่ยาอาจข้ามผ่านแนวกั้นของรกจะทำให้เกิดประโยชน์ต่อการรักษาหรือเป็นอันตรายต่อตัวอ่อนในครรภ์ที่กำลังเจริญเติบโตหรือไม่ อย่างไรก็ตาม casirivimab และ imdevimab มีการจับเฉพาะที่ spike protein ของเชื้อ SARS-CoV-2 และในการศึกษาปฏิกิริยาข้ามเนื้อเยื่อไม่พบการข้ามผ่านของเนื้อเยื่อสืบพันธุ์หรือทารกในครรภ์ จึงคาดว่า การใช้ยาจะไม่มีผลกระทบในทางลบต่อการพัฒนาของทารกในครรภ์⁶

4. ยังไม่มีข้อมูลยืนยันว่า casirivimab และ im-

devimab ถูกหลั่งออกมาในน้ำนมของมนุษย์หรือไม่ โดย IgG ของมารดาสามารถพบได้ในน้ำนมของมนุษย์ ตั้งแต่วันแรกคลอด casirivimab และ imdevimab มีการจับเฉพาะที่ spike protein ของเชื้อ SARS-CoV-2 และมีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายที่ต่ำเมื่อได้รับยาทางการรับประทาน ดังนั้นหากอ้างอิงข้อมูลทางคลินิกมารดา ระหว่างให้นมบุตรสามารถได้รับ casirivimab และ imdevimab ได้⁹

บทสรุป

หลักฐานทางวิชาการและข้อมูลยาพบว่า การใช้ casirivimab และ imdevimab ร่วมกันซึ่งเป็นยาในกลุ่ม monoclonal antibody ตัวใหม่ในประเทศไทย นั้นมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่มีอาการระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง สามารถลดจำนวนเชื้อไวรัสในร่างกาย ลดการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลหรือการเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 70 และยังมีข้อบ่งใช้ในการป้องกันการติดเชื้อ COVID-19 ด้วย โดยพบอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้น้อย ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง อีกทั้งอาจมีบทบาทสำคัญในการรักษาโอไมครอนสายพันธุ์ย่อย BA.2 ในอนาคต อย่างไรก็ตามอาจมีข้อจำกัดในด้านการเข้าถึงยารวมถึงราคายากรณีผู้ป่วยต้องชำระเงินเอง

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 23]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
2. Kumar SU, Priya NM, Nithya SR, Kannan P, Jain N, Kumar DT, et al. A review of novel coronavirus disease (COVID-19): Based on genomic structure, phylogeny, current shreds of evidence, candidate vaccines, and drug repurposing. 3 Biotech. 2021;11(4):1-22.

3. Kausalya. Coronavirus symptoms and prevention explained through medical animation [Internet]. California: Scientific Animations; 2020 [cited 2021 Sep 23]. Available from: <https://www.scientificanimations.com/coronavirus-symptoms-and-prevention-explained-through-medical-animation/>
4. คณะกรรมการกำกับดูแลรักษาโควิด-19. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2565 [ปรับปรุงเมื่อ 22

- มี.ค. 2565; เข้าถึงเมื่อ 30 มี.ค. 2565]. เข้าถึงได้จาก: https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_File/Covid_Health/Attach/25650324144250PM_CPG%2022%E0%B8%A1%E0%B8%B5%E0%B8%99%E0%B8%B2.pdf
5. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Maryland: National Institutes of Health; 2022 [updated 2022 Mar 28; cited 2022 Mar 30]. Available from: <https://www.covid19treatment-guidelines.nih.gov/about-the-guidelines/>
 6. Pourkarim F, Pourtaghi-Anvarian S, Rezaee H. Molnupiravir: A new candidate for COVID-19 treatment. *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10:e00909. doi:10.1002/prp2.909.
 7. Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: what cardiologists need to know. *Circulation*. 2013; 127(22):2222-30.
 8. The United States Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV™ (casirivimab and imdevimab) [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 29]. Available from: <https://www.fda.gov/media/145611/download>
 9. REGEN-COV™ [package insert]. Bangkok (Thailand): Roche Thailand Ltd.; revised 2021 November.
 10. Hoffmann-La Roche Limited. Product monograph including patient medication information, casirivimab and imdevimab for injection. Canada; 2021.
 11. Hoffmann M, Zhang L, Krüger N, Graichen L, Weber HK, Heike A, et al. SARS-CoV-2 mutations acquired in mink reduce antibody-mediated neutralization. *Cell Rep*. 2021;35(3):109017. doi:10.1016/j.celrep.2021.109017
 12. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Fujisaki S, Ito M, Peter H, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against COVID-19 Omicron variant. *N Engl J Med*. 2022;386(10):995-8. doi:10.1056/NEJMc2119407.
 13. Abramowicz M, Zuccotti G, Pflomm JM, Daron SM, Faucard A, Morrison CZ, et al. An EUA for casirivimab and imdevimab for COVID-19. *Med Lett Drugs Ther*. 2020;62(1614):201-2.
 14. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV antibody cocktail in outpatients with COVID-19. [Preprint]. medRxiv 2021 [cited 2021 Sep 20]: [33 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.06.09.21257915>
 15. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV antibody cocktail clinical outcomes study in COVID-19 outpatients. [Preprint]. medRxiv 2021 [cited 2021 Sep 28]: [32 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.05.19.21257469>
 16. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Tarrytown NY. New REGEN-COV™ (casirivimab and imdevimab) Data show supportive results in patients hospitalized with COVID-19 [Internet]. New York. [updated 2021 Sep 30; cited 2021 Oct 2]. Available from: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/new-regen-covtm-casirivimab-and-imdevimab-data-show-supportive>

กลุ่มโรคจรรยาเรียนบกพร่อง Urea Cycle Disorders



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-03-2565

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 มีนาคม 2565

วันที่หมดอายุ : 28 กุมภาพันธ์ 2566

รัชสิณี กาญจนอลงกรณ์, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail : Feriona_PC@hotmail.com

Tachsinee Kanchanaalongkorn, Pharm.D.

Pharmacy Department, Faculty of Medicine

Ramathibodi Hospital, Mahidol University

e-mail : Feriona_PC@hotmail.com

บทคัดย่อ

กลุ่มโรคจรรยาเรียนบกพร่อง คือ กลุ่มโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกที่มีอุบัติการณ์โดยประมาณที่ 1 : 35,000 ของประชากรทารกแรกเกิดในสหรัฐอเมริกา ผู้ป่วยกลุ่มโรคจรรยาเรียนบกพร่องในทารกแรกเกิดร้อยละ 50 พบว่ามีภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง และมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 25 - 50 ตามมาด้วยอาการทางระบบประสาทอย่างรุนแรงในผู้รอดชีวิตหากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันที่ กลุ่มโรคจรรยาเรียนบกพร่องเกิดจากความผิดปกติของเอนไซม์ 1 ใน 6 ชนิด หรือโปรตีนขนส่ง 2 ตัว ที่เกี่ยวข้องในวงจรยูเรีย ทำให้ร่างกายไม่สามารถเปลี่ยนแอมโมเนียให้อยู่ในรูปของยูเรียเพื่อขับออกผ่านไตได้ตามปกติ เกิดความเป็นพิษจากภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงต่อระบบต่าง ๆ ภายในร่างกาย ในการรักษากลุ่มโรคจรรยาเรียนบกพร่อง ควรจำกัดการรับประทานโปรตีนที่จะสลายไปเป็นแอมโมเนีย และเลือกรับประทานเฉพาะโปรตีนคุณภาพสูงร่วมกับการรับประทานยาซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ กลุ่มแรกคือกลุ่มยาที่เป็น nitrogen scavengers ได้แก่ sodium benzoate, sodium phenylbutyrate, sodium phenylacetate และ glycerol phenylbutyrate กลุ่มที่สองคือ กลุ่มยาที่เป็น deficient metabolites ได้แก่ L-arginine, L-citrulline, และ carbamoylglutamate โดยมีวัตถุประสงค์

Abstract

Urea cycle disorders (UCDs) are metabolic genetic disorders with an estimated incidence of 1:35,000 in the United States newborn population. Fifty percent of neonatal UCDs develop hyperammonemia, with a mortality rate of 25 to 50 percent, followed by severe neurological symptoms in survivors if not treated promptly. UCDs are caused by abnormalities in 1 of the 6 enzymes or 2 transport proteins involved in the urea cycle, preventing the body from converting ammonia into urea to be normally excreted through the kidneys, which causes toxicity from hyperammonemia to various endogenous systems within the body. In the treatment of UCDs, patients should limit their intake of proteins that break down into ammonia and choose to consume only high-quality protein together with medication. Medications are divided into two groups based on their mechanism of action: 1. Nitrogen scavengers: sodium benzoate, sodium phenylbutyrate, sodium phenylacetate and glycerol phenylbutyrate 2. Deficient metabo-

รับบทความ: 24 กรกฎาคม 2564

แก้ไข: 21 กุมภาพันธ์ 2565

ตอบรับ: 27 กุมภาพันธ์ 2565

เพื่อควบคุมระบบเมแทบอลิซึมที่จะส่งผลต่อการเจริญเติบโตหรือพัฒนาการของร่างกายให้เป็นปกติ และเพื่อป้องกันโรคแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นในอนาคต

lites: L-arginine, L-citrulline, and carbamoylglutamate. The aim of these drug treatments is to regulate the metabolism that affects normal growth or development and to prevent future complications.

คำสำคัญ: กลุ่มโรควงจรยูเรียบกพร่อง; ภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง; sodium benzoate; arginine

Keyword: urea cycle disorders; hyperammonemia; sodium benzoate; arginine

การอ้างอิงบทความ:

รัชสิณี กาญจนอลงกรณ์. กลุ่มโรควงจรยูเรียบกพร่อง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(1):87-102

Citation:

Kanchanaalongkorn T. Urea cycle disorders. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(1):87-102.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายหน้าที่ของวงจรยูเรียได้
2. ระบุสาเหตุการเกิดความบกพร่องของวงจรยูเรียที่พบบ่อยได้
3. ระบุลักษณะทางคลินิกและการวินิจฉัยกลุ่มโรควงจรยูเรียบกพร่องได้
4. อธิบายการจัดการกลุ่มโรควงจรยูเรียบกพร่องทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะยาวได้

บทนำ

กลุ่มโรควงจรยูเรียบกพร่อง (urea cycle disorders; UCDs) จัดเป็นกลุ่มโรคทางพันธุกรรมเมแทบอลิก (inherited metabolic disorders หรือ inborn errors of metabolism; IEM) รูปแบบหนึ่งที่เกิดจากความผิดปกติในระดับ DNA ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ของยีนที่ทำหน้าที่สร้างโปรตีนต่าง ๆ เช่น เอนไซม์ ตัวรับ โปรตีนขนส่ง โปรตีนโครงสร้างหรือส่วนประกอบอื่น เช่น สารควบคุม/ส่งเสริมการทำงานของเอนไซม์ (cofactor) การกลายพันธุ์ดังกล่าวส่งผลต่อการทำงานที่ผิดปกติของกระบวนการย่อยสลาย (catabolism) หรือกระบวนการสังเคราะห์ (anabolism) สารอาหารของเซลล์ ทำให้เกิดการคั่งของสารตั้งต้นและการขาดของสารปลายทาง จนมีอาการแสดงทางคลินิกขึ้น อาการของโรคพันธุกรรมเมแทบอลิกคล้ายคลึงกับโรคในเด็กหลายโรค ก่อให้เกิดอาการในระบบเดียวหรือหลายระบบก็ได้ โดยที่พบบ่อย

จะเป็นอาการทางระบบประสาท ระบบทางเดินอาหาร และหัวใจ สามารถแสดงอาการครั้งแรกเมื่ออายุใดก็ได้แม้จะเป็นโรคเดียวกัน ทั้งนี้ขึ้นกับระดับเอนไซม์ที่เหลือและปัจจัยกระตุ้น ถ้าการกลายพันธุ์ทำให้ไม่เหลือเอนไซม์ที่ปกติเลย ผู้ป่วยอาจเกิดอาการเร็วภายในไม่กี่ชั่วโมงหลังเกิด แต่ถ้าการกลายพันธุ์ทำให้ระดับเอนไซม์ลดลงแต่ยังมีอยู่บ้าง ผู้ป่วยอาจไม่แสดงอาการเลยจนกว่าจะมีปัจจัยมากระตุ้น¹

หน้าที่หลักของวงจรยูเรีย

วงจรยูเรีย (urea cycle) มีหน้าที่หลัก คือ

1. ทำหน้าที่สังเคราะห์กรดอะมิโนบางชนิดภายในร่างกาย ได้แก่ arginine, ornithine และ citrulline เพื่อนำกลับมาใช้ในวงจรยูเรียอีกครั้ง
2. เป็นกลไกหลักในการเปลี่ยนของเสียในรูปของไนโตรเจน คือ แอมโมเนีย (ammonia; NH_3) ที่เกิดจาก

การหมุนเวียนของโปรตีน (protein turnover) ไปเป็นยูเรีย (urea) เพื่อขับออกจากร่างกายผ่านทางหน่วยไต^{2,3}

3. เป็นกลไกหลักในการเมแทบอลิซึมของสารประกอบไนโตรเจนอื่น ๆ ในร่างกาย เช่น adenosine monophosphate

4. เป็นวงจรที่มีเอนไซม์เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้าง nitric oxide ได้แก่ เอนไซม์ argininosuccinate synthase (ASS) และ argininosuccinate lyase (ASL)³

กลุ่มโรคจรรยาบรรณพร่อง

กลุ่มโรคจรรยาบรรณพร่อง (UCDs) มีอุบัติการณ์โดยประมาณอยู่ที่ 1:35,000 ของประชากรทารกแรกเกิดในสหรัฐอเมริกา เป็นกลุ่มความผิดปกติด้านกระบวนการสร้างและสลาย ที่ร่างกายไม่สามารถเปลี่ยนแอมโมเนียให้อยู่ในรูปของยูเรียเพื่อขับออกได้ ดังนั้น ค่าชีวเคมีหลักที่ผิดปกติในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือระดับแอมโมเนียในเลือดที่สูงกว่าปกติ (hyperammonemia) ร่วมกับการสะสมของสารตั้งต้นตัวอื่น ๆ ตามความผิดปกติของเอนไซม์ในแต่ละขั้นตอนของจรรยาบรรณพร่อง **ทารกที่เอนไซม์ในวงจรยูเรียไม่สามารถทำงานได้เลย (null activities)** มักปรากฏอาการแสดงตั้งแต่ในช่วงแรกเกิด เช่น ซึม ปฏิเสธการดูดนม อาเจียน ชัก หดสติ โคม่า และอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต อาการแสดงเหล่านี้เกิดจากระดับแอมโมเนียในเลือดที่สูงขึ้นและส่งผลกระทบต่อสมอง (hyperammonemic encephalopathy) ทารกที่เสียชีวิตจากภาวะ hyperammonemia มีจำนวนมากถึงร้อยละ 25 – 50 ตามมาด้วยผลสืบเนื่องทางระบบประสาทที่รุนแรงในรายที่ไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที **ผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ในวงจรยูเรียทำงานได้เพียงบางส่วน** อาจมีอาการแสดงเกิดขึ้นได้ทุกช่วงวัย จากปัจจัยกระตุ้นในชีวิตประจำวัน ตัวอย่างเช่น การได้รับโปรตีนในปริมาณสูงหรือยาบางชนิด ที่ส่งผลต่อกระบวนการสลายสารโมเลกุลใหญ่ (catabolic stress) ภายในร่างกาย ก่อให้เกิดภาวะวิกฤตจากระดับแอมโมเนียในเลือดสูง (hyperammonemic crisis) เป็นสาเหตุความผิดปกติของระบบประสาท ความพิการ หรือโรคแทรกซ้อน เช่น ภาวะสมอง

พิการ โรคทางจิตเวช โรคลมชัก อีกทั้งระดับแอมโมเนียที่สูงนี้ มีผลต่อการเพิ่มปริมาณโปรตีน tryptophan ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสร้าง serotonin ส่งผลต่อการแสดงออกทางพฤติกรรมที่ผิดปกติ (behavioral abnormalities) ดังนั้นการวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้อง รวดเร็ว ทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะยาวจึงเป็นสิ่งสำคัญ^{2, 4-6}

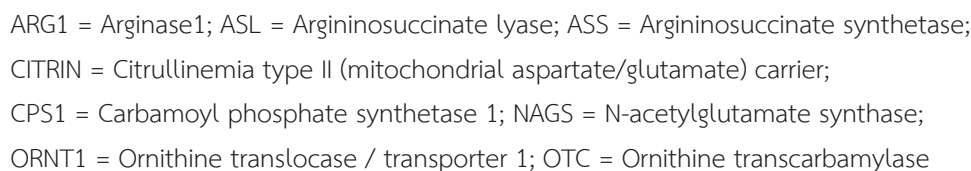
กลไกความผิดปกติในระดับชีวเคมี

กลไกการกำจัดแอมโมเนียผ่านจรรยาบรรณพร่องเกี่ยวข้องกับการทำงานของโปรตีน ทั้งที่อยู่ใน mitochondrial matrix และ cytoplasm ของเซลล์ตับ ดังแสดงในรูปที่ 1 โดยความบกพร่องของเอนไซม์และสารที่เกี่ยวข้องเกือบทั้งหมดจะมีการถ่ายทอดแบบยีนด้อย ยกเว้นความบกพร่องของเอนไซม์ ornithine transcarbamylase (OTC) ที่ความผิดปกติของยีนถ่ายทอดบนโครโมโซม X⁵

สาเหตุของการเกิด UCDs ค่อนข้างซับซ้อน มีกลไกการเกิดพยาธิสภาพ 5 ขั้นตอน ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 เกิดขึ้นภายในไมโทคอนเดรีย เอนไซม์ carbamoylphosphate synthetase I (CPS1) ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยารวมแอมโมเนียเข้ากับไบคาร์บอเนต เกิดเป็น carbamoyl phosphate เคลื่อนเข้าสู่จรรยาบรรณพร่อง (รูปที่ 1) การทำงานของเอนไซม์ CPS1 ในการเร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์ carbamoyl phosphate ถูกควบคุมโดย N-acetylglutamate ซึ่งเป็นตัวช่วยกระตุ้นเอนไซม์ (allosteric activator) ซึ่ง N-acetylglutamate ถูกสังเคราะห์มาจาก glutamate และ acetyl-CoA โดยอาศัยเอนไซม์ N-acetylglutamate synthase (NAGS) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ผลของความผิดปกติของเอนไซม์ NAGS คล้ายคลึงกับของเอนไซม์ CPS1 คือส่งผลให้เกิดภาวะ hyperammonemia^{6,7}

ขั้นตอนที่ 2 เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ ornithine transcarbamylase (OTC) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาให้ carbamoyl phosphate จับกับ ornithine เกิดเป็น citrulline (รูปที่ 1) ความบกพร่องของเอนไซม์ OTC นี้ จัดเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของ UCDs โดยเอนไซม์นี้ถูกสร้าง



โดยยีน *SLC25A15* ที่อยู่บนโครโมโซม X ดังนั้น ในเพศชายที่มีความผิดปกติของยีนดังกล่าวจึงมีความรุนแรงของโรครุนแรงกว่า เนื่องจากเพศหญิงมีการสุ่มเลือกการแสดงออกของโครโมโซม X ซึ่งมีผลต่อระดับความรุนแรงของโรค อาการแสดงที่พบในผู้ป่วยเพศหญิงจึงมีทั้งแบบที่ไม่แสดงอาการเลยจนถึงอาการรุนแรงมาก

ได้เป็น argininosuccinate ความบกพร่องของเอนไซม์ ASS จึงทำให้เกิดภาวะ citrullinemia และ hyperammonemia ได้

Citrin คือ โปรตีนขนส่งที่อยู่บริเวณไมโทคอนเดรียทำหน้าที่พา aspartate ในไมโทคอนเดรียออกสู่วัย cytoplasm เพื่อใช้ในวงจรยูเรีย อีกทั้งยังพา glutamate จาก cytoplasm เข้าสู่ไมโทคอนเดรียเช่นกัน ดังนั้น ความผิดปกติของยีน *SLC25A13* ที่ทำหน้าที่สร้างโปรตีนขนส่งนี้อาจทำให้เกิดภาวะ citrullinemia และ hyperammonemia ได้^{6,7}

ขั้นตอนที่ 4 อาศัยตัวเร่งปฏิกิริยา argininosuccinate lyase (ASL) ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาตัด argininosuccinate ได้เป็น fumarate และ arginine ความผิดปกติของเอนไซม์ ASL ทำให้ระดับ citrulline และ argininosuccinate ในเลือดสูงขึ้น ก่อให้เกิด UCDs ใน

ทารกแรกเกิดและในผู้ใหญ่ได้^{6,7}

ขั้นตอนที่ 5 อาศัยตัวเร่งปฏิกิริยา **arginase** ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาตัด arginine ได้เป็น urea และ ornithine โดย ยีน ARG1 ทำหน้าที่สร้าง arginase หากเกิดความผิดปกติกับยีนหรือเอนไซม์ดังกล่าว จะทำให้เกิดภาวะ argininemia คือ มีระดับ arginine ในเลือดสูงร่วมกับ hyperammonemia โดยอาการแสดงมักเกิดขึ้นในเด็กอายุ 3 ปีขึ้นไป^{6,7}

การวินิจฉัย UCDs

อาการแสดงทางคลินิก

อาการทางสมองเหตุจากแอมโมเนีย (ammonia-triggered encephalopathy) มักเป็นอาการแสดงของ UCDs ผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทและ/หรือทางจิตเวช ภาวะตัววูบเฉียบพลัน ผู้ป่วยที่สงสัยภาวะพิษหรือการวินิจฉัยแยกโรคของภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิด ควรพิจารณาถึง UCDs และแนะนำให้มีการตรวจวัดระดับแอมโมเนียในเลือดร่วมกับการวิเคราะห์หาสาเหตุอย่างเร่งด่วน

UCDs อาจแสดงอาการที่ไม่จำเพาะเจาะจงเกี่ยวกับ ระบบการทำงานของตับ-การย่อยอาหาร ภาวะอาการคล้ายโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (stroke-like episodes) อาการเคลื่อนไหวผิดปกติโคเรีย (chorea) ภาวะสมองพิการ ภาวะสมองบวม สูญเสียการมองเห็นจากความผิดปกติของสมอง (episodic cortical visual losses) อาการคล้ายออทิสซึม (autism-like symptoms)⁶

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิกควรได้รับการวินิจฉัยและตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ดังนี้

1. การตรวจวัดระดับแอมโมเนียในเลือด

การตรวจวัดระดับแอมโมเนียในเลือดจำเป็นอย่างยิ่งเนื่องจากระยะเวลาที่เกิด hyperammonemia สัมพันธ์กับผลลัพธ์ในการรักษาของผู้ป่วย ทารกแรกเกิดและผู้ใหญ่ที่มีภาวะ hyperammonemia มีระดับความเข้มข้นของแอมโมเนียในเลือด มากกว่า 100 $\mu\text{mol/L}$ และ

50 $\mu\text{mol/L}$ ตามลำดับ (โดยในผู้ป่วยทารกแรกเกิดมักมีระดับกลูตาไมนในเลือดสูงร่วมด้วย) เพื่อการวินิจฉัยที่รวดเร็วควรใช้ระบบบันทึกและการแจ้งเตือนอิเล็กทรอนิกส์ ตรวจวัดระดับแอมโมเนียภายใน 2 ถึง 7 วันหลังคลอด^{6,8}

2. การตรวจวิเคราะห์ blood gas เพื่อหาภาวะ respiratory alkalosis ที่มักเกิดขึ้นร้อยละ 50 ของผู้ป่วย UCDs แบบเฉียบพลันเนื่องจากแอมโมเนียที่สูงขึ้นจะจับกับ free hydrogen ion (H^+) กลายเป็น ammonium ion (NH_4^+) มีผลต่อศูนย์ควบคุมการหายใจทำให้ผู้ป่วยหายใจถี่ขึ้นจนเกิดภาวะเลือดเป็นด่างจากการหายใจ^{1,7}

3. การตรวจวัดระดับ blood urea nitrogen (BUN) คือ การวัดค่าไนโตรเจนจากยูเรียในเลือด ผู้ป่วย UCDs มักตรวจพบค่า BUN ต่ำกว่าปกติ เนื่องจากตับไม่สามารถเปลี่ยนแอมโมเนียให้เป็นยูเรียได้ โดยช่วงค่าปกติของระดับ BUN มีดังนี้^{1,9,10}

- Newborn (ทารกแรกเกิด) : 3-12 mg/dL
- Infant (ทารกอายุ 1-12 เดือน) : 5-18 mg/dL
- Child (เด็ก) : 5-18 mg/dL
- Adult (ผู้ใหญ่) : 10-20 mg/dL หรือ 3.6-7.1 mmol/L (SI units)
- Elderly (ผู้สูงอายุ) : ระดับ BUN อาจมากกว่าในผู้ใหญ่เล็กน้อย

นอกจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ควรมีการตรวจทางชีวเคมีเพื่อสนับสนุนโรคในกลุ่มนี้ คือ การตรวจกรดอะมิโนในพลาสมาหรือหยดเลือด ร่วมกับการตรวจ urine organic acids และ orotic acid โดยควรทราบผลการตรวจภายใน 24 ชั่วโมง และสามารถทำการรักษาผู้ป่วยได้เลยแม้ยังไม่ทราบผลตรวจแน่ชัด⁶ (ในประเทศไทยสามารถส่งตรวจทางชีวเคมีได้ โดยมีการรายงานผลกลับภายในหนึ่งถึงเจ็ดวันแล้วแต่ห้องปฏิบัติการ)

การวินิจฉัยแยกโรค

ส่วนใหญ่ UCDs ในทารกที่มีอาการแสดงช่วงต้น (early-onset hyperammonemia) มักได้รับการวินิจฉัยผิดเป็นภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งนอกจาก

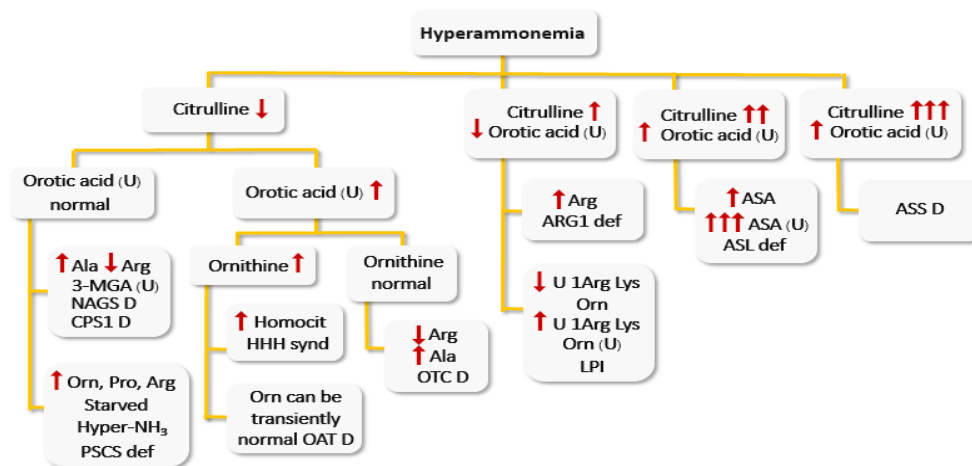
ภาวะ UCDs แล้วความผิดปกติที่อาจทำให้เกิด hyperammonemia นั้นมีหลายสาเหตุด้วยกัน เช่น ภาวะตับวาย การติดเชื้อแต่กำเนิดในทารก และการคลอดก่อนกำหนด ในส่วนของ late-onset hyperammonemia อาจมีสาเหตุจากระดับแอมโมเนียในเลือดที่สูงกว่าปกติเมื่ออายุมากขึ้น การสลายตัวของโปรตีนที่เพิ่มขึ้น (เช่น ผู้หญิงในช่วงระยะหลังคลอด การได้รับยาเคมีบำบัดหรือ ยาสเตียรอยด์ มีบาดแผล/บาดเจ็บ มีเลือดออกในทางเดินอาหาร) ภาวะตับวายเฉียบพลันหรือเรื้อรัง การได้รับสารพิษจากภายนอกร่างกาย การได้รับยาบางชนิด (เช่น valproate และ L-asparaginase/pegaspargase) โรคเส้นเลือดลัดข้ามตับ (porto-systemic shunting) โรคเรย์ซินโดรม (Reye syndrome) ภาวะที่มีการสร้างแอมโมเนียในร่างกายปริมาณมาก (เช่น urease-positive bacteria overgrowth และ genito-urinary infection) และการได้รับสารที่มีไนโตรเจนในปริมาณ

มาก (เช่น การให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ การได้รับสารละลาย glycine ในการผ่าตัดต่อมลูกหมากด้วยวิธีส่องกล้อง)⁶

การตรวจวิเคราะห์ทางชีวเคมีและเอนไซม์

ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติควรส่งตรวจวัดระดับกรดอะมิโนในพลาสมา โดยเครื่อง amino acid analyzer ซึ่งอาศัยหลักการของ liquid chromatography¹ การตรวจทางคลินิกและวิธีวิเคราะห์ดังกล่าวสามารถแยกการเกิดภาวะ hyperammonemia จากสาเหตุอื่นได้ โดยทั่วไปภาวะ UCDs มักตรวจพบความผิดปกติของระดับกรดอะมิโนในเลือด ทั้งนี้ ขั้นตอนการวินิจฉัยภาวะ hyperammonemia ที่มีรูปแบบค่าชีวเคมีค่อนข้างเฉพาะเจาะจงตามชนิดของเอนไซม์หรือยีนที่ผิดปกติ ดังแสดงในรูปที่ 2^{4,6}

หากไม่พบความผิดปกติของค่าชีวเคมี การวินิจฉัยสุดท้าย คือ การตรวจสอบการทำงานของเอนไซม์ที่



(U) = urine หรือปัสสาวะ; 3-MGA = 3-methylglutaconic acid; Ala = alanine; Arg = arginine; ARG1 = arginase 1; ASA = arginosuccinic acid; ASS = argininosuccinate synthetase; CPS = carbamoyl phosphate synthetase; HHH = hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria; LPI = lysinurix protein intolerance; Lys = lysine; NAGS = N-acetylglutamate synthase; OAT = ornithine aminotransferase; Orn = ornithine; OTC = ornithine transcarbamylase; P5CS = pyrroline-5-carboxyl synthetase; Pro = proline

รูปที่ 2 ขั้นตอนการวินิจฉัยผู้ป่วย late onset hyperammonemia โดยระดับ citrulline ในเลือดและ orotic acid ในปัสสาวะ สามารถใช้ระบุหรือนำไปวิเคราะห์หาความผิดปกติของ UCDs แต่ละรูปแบบได้ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)

เกี่ยวข้องกับวงจรวารี ซึ่งเอนไซม์ทั้งหมดอยู่ในตับและเอนไซม์บางส่วนอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดแดง เซลล์เยื่อบุลำไส้ และเซลล์ไฟโบรบลาสต์ อย่างไรก็ตาม วิธีการตรวจเอนไซม์ไม่เป็นที่นิยม แต่จะนำมาใช้เมื่อการตรวจทางอนุพันธุกรรม (molecular genetic analysis) ให้ผลเป็นลบ หรือใช้สำหรับการวิจัยเพื่อยืนยันผลการตรวจทางพันธุกรรมที่ให้ผลไม่ชัดเจน⁶

การจัดการภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงเฉียบพลัน

การพยากรณ์ความรุนแรงของโรคขึ้นอยู่กับ 2 ปัจจัย ได้แก่ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเกิดภาวะโคม่า และระดับความเข้มข้นสูงสุดของแอมโมเนียในเลือด ความรวดเร็วในการรักษาเป็นปัจจัยสำคัญที่ทุกสถานพยาบาลควรมีมาตรการในการจัดการและมีความพร้อมในส่วนของการเลือกแรก ตารางที่ 1 แสดงการจัดการผู้ป่วยตามอาการและระดับแอมโมเนียในเลือด⁶ สามารถเริ่มการรักษาได้โดยไม่ต้องทราบชนิดของเอนไซม์ที่ผิดปกติ มีเป้าหมายในการรักษา คือ ลดปริมาณการสร้าง เพิ่มการขับออกของแอมโมเนียผ่านวิถีทางเลือกอื่น⁴ ตารางที่ 2 แสดงขนาดยาที่ใช้รักษาภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงเฉียบพลัน และภาวะทรุดหนักเฉียบพลัน (acute decompensation) ในกลุ่มโรคทวารวารีแบบพร่อง⁶ ซึ่งเป็นยาในรูปแบบฉีดที่ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย การบริหารยาในประเทศไทยจึงเป็นในรูปแบบรับประทานโดยขนาดยาที่ใช้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

การจัดการภาวะบกพร่องของวงจรวารีในระยะยาว

การจัดการภาวะบกพร่องของวงจรวารีระยะยาวมีวัตถุประสงค์ในการควบคุมระบบเมแทบอลิซึม ป้องกันโรคแทรกซ้อน และเพื่อให้พัฒนาการเจริญเติบโตของผู้ป่วยเป็นปกติ มีการปฏิบัติดังต่อไปนี้⁶

- รับประทานยาที่มีกลไกในการกำจัดของเสียในรูปของไนโตรเจนและขับออกจากร่างกาย ได้แก่ sodium benzoate, sodium phenylacetate และ glycerol phenylbutyrate (GPB) (ขนาดรับประทาน ดังแสดงในตารางที่ 3)

- จำกัดการรับประทานโปรตีน (low-protein diet)
- รับประทานโปรตีนเสริม arginine และ/หรือ citrulline (ขนาดรับประทาน ดังตารางที่ 3)
- รับประทานอาหารเสริม เช่น วิตามินและแร่ธาตุที่จำเป็น
- รับประทานกรดอะมิโนจำเป็นเสริมในผู้ป่วยบางราย
- เตรียมการจัดการหรือการรักษาฉุกเฉินของอาการแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้น

เภสัชบำบัดในการรักษา UCDs

ยาที่ใช้ในการรักษา UCDs แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. กลุ่มยาที่ทำหน้าที่กำจัดไนโตรเจน (nitrogen scavengers) ยากลุ่มนี้มีกลไกการออกฤทธิ์โดยจับกับสารประกอบไนโตรเจน และขับออกจากร่างกาย ได้แก่ sodium benzoate, sodium phenylbutyrate (prodrug) / sodium phenylacetate และ glycerol phenylbutyrate (GPB)⁶
2. กลุ่มยาที่เป็น deficient metabolites ได้แก่ L-arginine, L-citrulline และ carbamoylglutamate^{6,11}

Sodium benzoate และ sodium phenylbutyrate/sodium phenylacetate

Sodium phenylacetate หรือ phenylbutyrate เป็น prodrug เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะจับกับ glutamine (มีไนโตรเจนในโครงสร้าง 2 อะตอม) ได้เป็น phenylacetylglutamine (PAGN) และในขณะที่ sodium benzoate จับกับ glycine (มีไนโตรเจนในโครงสร้าง 1 อะตอม) ได้เป็น hippurate โดยเมแทบอลิซึมทั้ง 2 ชนิดนี้จะถูกขับออกทางปัสสาวะ ดังแสดงในรูปที่ 3⁴

ในการรักษา UCDs ระยะเฉียบพลัน ช่องทางการบริหารยา sodium benzoate และ sodium phenylacetate คือ การฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV bolus) ซึ่งการบริหารยารูปแบบดังกล่าวในขนาดสูง หรือมีการให้ซ้ำแบบ IV bolus ต้องระวังความเสี่ยงจากการสะสมของยาในร่างกาย ซึ่งจะก่อให้เกิดความเป็นพิษได้ (ปัจจุบัน

ตารางที่ 1 การจัดการผู้ป่วยตามอาการและระดับแอมโมเนียในเลือด^a

ระดับแอมโมเนียในเลือด ($\mu\text{mol/L}$)	ผู้ป่วยที่ ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย	ผู้ป่วยที่ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น UCDs	คำแนะนำเพิ่มเติม
สูงกว่าขอบบนของค่าปกติ	- หยุดการบริโภคโปรตีน - ให้ glucose ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดที่เหมาะสม เพื่อป้องกันการเกิดแคแทบอลิซึม : (10 mg/kg/min ในทารกแรกเกิด, 8 mg/kg/min ในทารก และ 6 mg/kg/min ในผู้ป่วยทั่วไป) $\pm$ insulin^b - ตรวจวัดระดับแอมโมเนียในเลือดทุก 3 ชั่วโมง	- หยุดการบริโภคโปรตีน - ให้ glucose ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดที่เหมาะสม เพื่อป้องกันการเกิดแคแทบอลิซึม : (10 mg/kg/min ในทารกแรกเกิด, 8 mg/kg/min ในทารก และ 6 mg/kg/min ในผู้ป่วยทั่วไป) $\pm$ insulin^b - ตรวจวัดระดับแอมโมเนียในเลือดทุก 3 ชั่วโมง	- หยุดการให้โปรตีนนานที่สุด 24 ชั่วโมง - หลีกเลี่ยงการเปลี่ยนถ่ายเลือดซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดแคแทบอลิซึม - ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเป็นอันตรายอย่างมาก (hyperosmolarity) - หากเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงรุนแรงร่วมกับระดับแลคเตทสูง (>3 mmol/L) ให้ลดอัตราการให้กลูโคสและเพิ่มการให้อินซูลิน - หลีกเลี่ยงการให้สารละลายไฮโปโทนิก
>100 และ $<250^a$	- เริ่มการรักษาด้วย L-arginine และ sodium benzoate ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ตารางที่ 2) - เริ่มการรักษาด้วย carbamoylglutamate, carnitine, vitamin B₁₂, biotin (ตารางที่ 2)	- รักษาต่อด้วย L-arginine (ให้ต่อเนื่อง หรือ + L-citrulline สำหรับ mitochondrial UCDs) และ sodium benzoate $\pm$ sodium PBA/ phenylacetate^c (ตารางที่ 2), เพิ่มขนาดยาหรือพิจารณาให้ยาทางหลอดเลือดดำ - พิจารณาให้แหล่งพลังงานที่ปราศจากโปรตีน (glucose polymer และ lipid emulsions) ทางสายยาง (NG tube) ยกเว้นกรณีเด็กอายุเกิน 10 g carbohydrate จาก glucose polymer และ 4 g lipids = ~ 76 kcal/100 ml)	- เสริมโซเดียมและโพแทสเซียมให้ผู้ป่วยตามระดับอิเล็กโทรไลต์ที่ตรวจวัดได้ - พิจารณาปริมาณโซเดียมที่ผู้ป่วยได้รับ หากมีการให้ยา sodium benzoate หรือ sodium phenylbutyrate^d - ไม่ให้ L-arginine ในผู้ป่วย ARG1D (Arginase-1 Deficiency) - มีข้อกังวลบางประการกับการใช้ sodium benzoate ในผู้ป่วย organic acidurias (OAs) - หลีกเลี่ยงการบริหารยาในรูปแบบยาฉีดซ้ำหลายครั้ง - ตรวจวัดระดับฟอสเฟตในเลือดและเสริมให้ในช่วงต้น โดยเฉพาะขณะทำการฟอกเลือด
250 - 500	- ตามที่กล่าวไว้ด้านบน - เตรียมการฟอกเลือดในผู้ป่วยที่มีอาการ encephalopathy และ/หรือมีระดับแอมโมเนียในเลือดสูงเร็วหรือในรายที่เริ่มมีอาการแสดงเร็ว (ในวันที่ 1 หรือ 2) - เริ่มการฟอกเลือดหากระดับแอมโมเนียในเลือดไม่ลดลง ภายใน 3-6 ชั่วโมง	- ตามที่กล่าวไว้ด้านบน แต่ให้ยาทุกรายการทางหลอดเลือดดำ - เตรียมการฟอกเลือดในผู้ป่วยที่มีอาการ encephalopathy และ/หรือมีระดับแอมโมเนียในเลือดสูงเร็วหรือในรายที่เริ่มมีอาการแสดงเร็ว (ในวันที่ 1 หรือ 2) - เริ่มการฟอกเลือดหากระดับแอมโมเนียในเลือดไม่ลดลง ภายใน 3-6 ชั่วโมง	
500 - 1000	- ตามที่กล่าวไว้ด้านบน - เริ่มการฟอกเลือดทันที	- ตามที่กล่าวไว้ด้านบน - เริ่มการฟอกเลือดโดยเร็วที่สุด	
>1000	ประเมินการรักษาแบบเฉพาะเจาะจงต่อเนื้อ หรือเริ่มการดูแลแบบประคับประคอง	ประเมินการรักษาต่อ หรือเริ่มการดูแลแบบประคับประคอง	

^a เป็นเกณฑ์สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้อยู่ในช่วงทารกแรกเกิด (เกณฑ์สำหรับผู้ป่วยทารกแรกเกิด คือ ระดับแอมโมเนียในเลือด >150 และ <250 $\mu\text{mol/L}$)^b ตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือด 30 นาที และทุกชั่วโมง หลังจากผู้ป่วยได้รับ insulin เนื่องจากทารกแรกเกิดบางรายไวต่ออินซูลินมาก^c สามารถให้สารละลาย sodium benzoate และ sodium phenylacetate ทางหลอดเลือดดำ: 250 mg/kg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ นาน 90-120 นาที ตามด้วย 250 mg/kg IV infusion ต่อเนื่องนาน 24 ชั่วโมง โดยยาสูตรผสม sodium benzoate และ sodium phenylacetate เป็นยาที่ถูกจดทะเบียนโดยองค์การอาหารและยา (มีใช้ในสหภาพยุโรปจัดเป็นยาที่อยู่ในกลุ่ม Named Patient Basis แต่ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย) มีข้อบ่งชี้ใช้เสริมการรักษาภาวะ hyperammonemia เฉียบพลันและ encephalopathy ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของเอนไซม์ในวงจรยูเรีย^d 1 g sodium benzoate และ sodium phenylbutyrate (PBA) ให้ปริมาณโซเดียม เท่ากับ 7 และ 5.4 mmol ตามลำดับ

(เนื่องจากยังไม่มีรูปแบบยาฉีดจำหน่ายในประเทศไทย จึงทำการบริหารยาในรูปแบบรับประทาน โดยขนาดยาที่ใช้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ)

ตารางที่ 2 ขนาดยาที่ใช้รักษาภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงเฉียบพลัน และภาวะทรุดหนักลงเฉียบพลัน (acute decompensation) ในกลุ่มโรคจรรยาบรรณพร่อง^๑

รูปแบบความผิดปกติ	Sodium benzoate (ผสมยาในสารละลาย 10% glucose แล้วให้ทางหลอดเลือดดำ)	Sodium PBA/sodium phenylacetate (ผสมยาในสารละลาย 10% glucose แล้วให้ทางหลอดเลือดดำ)	L-arginine hydrochloride (ผสมยาในสารละลาย 10% glucose แล้วให้ทางหลอดเลือดดำ)	N-carbamylglutamate (ให้เฉพาะรูปแบบยารับประทาน/ผ่านทางเดินอาหารเท่านั้น)
ยังไม่มีรูปแบบยาคิด จำหน่ายในประเทศไทย ^๑				
Undiagnosed patient ^๓	ให้ขนาดยา 250 mg/kg คัดเข้าหลอดเลือดดำ นาน 90-120 นาที ตามด้วย maintenance: 250-500 mg/kg/d ^๔ (กรณีน้ำหนักมากกว่า 20 kg ให้ขนาดยา 5.5 g/m ² /d)	ให้ขนาดยา 250 mg/kg คัดเข้าหลอดเลือดดำ นาน 90-120 นาที ตามด้วย maintenance: 250-500 mg/kg/d ^๔	ให้ขนาดยา 250 (ถึง 400) mg/kg (1-2 mmol/kg) คัดเข้าหลอดเลือดดำ นาน 90-120 นาที ตามด้วย maintenance: 250 mg/kg/d (1.2 mmol/kg/d)	ให้ยา 100 mg/kg ทางสายยาง (NG tube) หลังจากนั้นให้ 25-62.5 mg/kg ทุก 6 ชั่วโมง
NAGSD	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ให้ขนาดยา 250 mg/kg (1.2 mmol/kg) คัดเข้าหลอดเลือดดำ นาน 90-120 นาที ตามด้วย maintenance: 250 mg/kg/d (1.2 mmol/kg/d)	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน
CPS1D และ OTCD	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	-
ASSD	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	-
ASLD ^๔	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ให้ขนาดยา 200-400 mg/kg (1-2 mmol/kg) คัดเข้าหลอดเลือดดำ นาน 90-120 นาที ตามด้วย maintenance: 200-400 mg/kg/d (1-2 mmol/kg/d)	-
ARG1D ^๖	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	-	หลีกเลี่ยงการใช้ยา ^๗	-
HHH syndrome	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน ^๕	ให้ขนาดยา 250 mg/kg (1.2 mmol/kg) คัดเข้าหลอดเลือดดำ นาน 90-120 นาที ตามด้วย maintenance: 250 mg/kg/d (1.2 mmol/kg/d)	-

หมายเหตุ:

ARG1D = arginase-1 deficiency; ASLD: arginosuccinic acid lyase deficiency; ASSD = arginosuccinic acid synthetase 1 deficiency; CPS1D = carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency; HHH syndrome = hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria; NAGSD = N-acetyl glutamate synthetase deficiency; OTCD = ornithine transcarbamylase deficiency;

- สามารถเริ่มการรักษาโดยใช้ขนาดยาที่ระบุในตาราง แต่ต้องมีการปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมตามระดับแอมโมเนีย และกรดอะมิโนในพลาสมาของผู้ป่วย
- ควรให้ยา sodium benzoate และ sodium phenylbutyrate (PBA) /phenylacetate คู่ขนานกันไปในการรักษาภาวะทรุดหนักลงเฉียบพลันของ UCDs
- ในกรณีที่ความรุนแรงน้อย ช่วงแรกอาจเริ่มต้นการรักษาด้วยยา sodium benzoate และสามารถให้ยา sodium PBA/phenylacetate ร่วมด้วย หากภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงยังคงมีอยู่หรือแย่ลง
- ภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงเป็นสาเหตุของภาวะสมองบวม จึงควรเพิ่มการให้ NaCl ที่ไม่ใช้สารละลายไฮโปโทนิก เพื่อลดอาการดังกล่าว และควรคำนึงถึงปริมาณโซเดียมในยาอื่นที่ให้ทางหลอดเลือดดำ
- ขนาดยาสูงสุดต่อวัน: sodium benzoate 12 g/d, sodium PBA 12 g/d และ L-arginine 12 g/d

^๑ ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย สามารถใช้ยาที่ระบุในตารางร่วมกันรักษา และพิจารณาการเสริมยา carnitine 100 mg/kg IV/d, hydroxycobalamin 1 mg IM/IV/d และ biotin 10 mg IV/PO/d

^๒ รูปแบบความผิดปกติ ARG1D มีความเสี่ยงต่ำในการเกิดภาวะทรุดหนักลงจากแอมโมเนียในเลือดสูงเฉียบพลัน

^๓ หากผู้ป่วยอยู่ในช่วงฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis/hemodiafiltration) ควรเพิ่มขนาดยาเป็น 350 mg/kg/d (maintenance dose)

^๔ ในรูปแบบความผิดปกติ ASLD การรักษาด้วยยา L-arginine อาจเพียงพอในการรักษาภาวะทรุดหนักลงเฉียบพลันสำหรับผู้ป่วยบางราย (เนื่องจากยังไม่มีรูปแบบยาคิดจำหน่ายในประเทศไทย จึงทำการบริหารยาในรูปแบบรับประทาน โดยขนาดยาที่ใช้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ)

ตารางที่ 3 ขนาดยารับประทานในการรักษากลุ่มโรควงจรยูเรียบกพร่องระยะยาว⁶

รูปแบบ ความผิดปกติ	Sodium benzoate ^e	Sodium PBA ^{a,e} , or GPB	L-arginine ^e (hydrochloride and/or free base)	L-citrulline ^e	Carbamoyl-glutamate ^e
NAGSD	-	-	-	-	ขนาดยา 10–100 mg/kg/d
CPS1D	ขนาดยาได้ถึง 250 mg/kg/d ^{b,c} ขนาดยาสูงสุด 12 g/d	น้ำหนัก <20 kg: ขนาดยาได้ถึง 250 mg/kg/d ^{b,c} น้ำหนัก >20 kg: ขนาดยา 5 g/m ² /d ^c ขนาดยาสูงสุด 12 g/d	น้ำหนัก <20 kg: ขนาดยา 100–200 ^b mg/kg/d หรือ 0.5–1 mmol/kg/d น้ำหนัก >20 kg: ขนาดยา 2.5–6 g/m ² /d ขนาดยาสูงสุด 6 g/d	100–200 mg/kg/d ^d ขนาดยาสูงสุด 6 g/d	-
OTCD	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	100–200mg/kg/d ^d ขนาดยาสูงสุด 6 g/d	-
ASSD	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	น้ำหนัก <20 kg: ขนาดยา 100–300 ^{b,c} mg/kg/d หรือ 0.5–1.5 mmol/kg/d น้ำหนัก >20 kg: ขนาดยา 2.5–6 g/m ² /d ^c ขนาดยาสูงสุด 8 g/d	-	-
ASLD	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	น้ำหนัก <20 kg: ขนาดยา 100–300 ^{b,c} mg/kg/d หรือ 0.5–1.5 mmol/kg/d น้ำหนัก >20 kg: ขนาดยา 2.5–6 g/m ² /d ^c ขนาดยาสูงสุด 8 g/d	-	-
ARG1D	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	หลีกเลี่ยงการใช้น้ำนี้		
HHH syndrome	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	ตามที่กล่าวไว้ด้านบน	น้ำหนัก <20 kg: ขนาดยา 100–200 ^b mg/kg/d น้ำหนัก >20 kg: ขนาดยา 2.5–6 g/m ² /d ขนาดยาสูงสุด 6 g/d	100–250 mg/kg/d ^d ขนาดยาสูงสุด 6 g/d	-

หมายเหตุ:

ARG1D = arginase-1 deficiency; ASLD = arginosuccinic acid lyase deficiency; ASSD = arginosuccinic acid synthetase 1 deficiency; CPS1D = carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency; HHH syndrome = hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria; NAGSD = N-acetyl glutamate synthetase deficiency; OTCD = ornithine transcarbamylase deficiency;

ยาทั้งหมดควรแบ่งการรับประทานออกเป็นสามถึงสี่ครั้งต่อวันพร้อมมื้ออาหาร และช่วงมื้ออาหารควรห่างที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

^a สมาชิกกลุ่มแนวปฏิบัติส่วนใหญ่พิจารณาว่า sodium phenylbutyrate (PBA) จัดเป็นยาทางเลือกที่สองสำหรับการรักษา UCDs ในระยะยาว และควรใช้ร่วมกับยา sodium benzoate ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย sodium benzoate อย่างเดียวไม่เพียงพอ

GPB (glycerol phenylbutyrate) และ sodium phenylbutyrate สามารถให้ phenylbutyrate ได้ในปริมาณที่เท่ากัน (มากกว่า 5%)

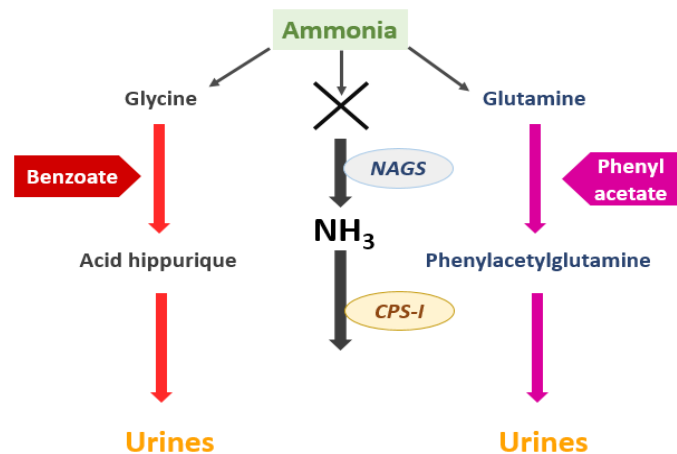
^b ควรมีการตรวจติดตามระดับยา benzoate/PBA และ arginine ในเซรัม/พลาสมา

^c ผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องใช้ขนาดที่สูงขึ้น (จากการศึกษาขององค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา พิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 450–600 mg/kg/d

ในเด็กที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 20 kg และ 9.9–13.0 g/m²/d ในเด็กที่มีน้ำหนักมากกว่า 20 kg เด็กวัยรุ่นและผู้ใหญ่) ตามคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ

^d ไม่จำเป็นต้องให้ยา arginine ในผู้ป่วยที่ทำการรักษาด้วยยา citrulline

^e น้ำหนักยา 100 mg ให้ปริมาณ sodium benzoate เท่ากับ 0.694 mmol, sodium PBA เท่ากับ 0.537 mmol, esterified phenylbutyrate in GPB เท่ากับ 0.566 mmol, arginine hydrochloride เท่ากับ 0.475 mmol, arginine base เท่ากับ 0.574 mmol, citrulline เท่ากับ 0.571 mmol และ carbamoylglutamate เท่ากับ 0.532 mmol



รูปที่ 3 กลไกการกำจัดแอมโมเนียโดยวิธีทางเลือก (alternative pathway) ของยาในกลุ่ม nitrogen scavengers ได้แก่ benzoate และ phenylacetate (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)

ยังไม่มีรูปแบบยาจัดจำหน่ายในประเทศไทย) อาการข้างเคียงที่เกิดจากยากลุ่มนี้ คือ คลื่นไส้ อาเจียน ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ การขาดประจำเดือนหรือภาวะประจำเดือนผิดปกติ ความอยากอาหารลดลง การรับรสเปลี่ยน มีกลิ่นกาย และภาวะเลือดเป็นกรด (โดยเฉพาะการให้ยาในขนาดสูง) เป็นต้น ในรูปแบบยารับประทาน sodium phenylbutyrate และ sodium benzoate อาจทำให้เกิดภาวะ mucositis หรือ gastritis ซึ่งสามารถบรรเทาอาการดังกล่าวโดยการแบ่งการรับประทานยาเป็นสี่ครั้งต่อวัน พร้อมมื้ออาหาร และดื่มน้ำตามในปริมาณมาก⁶

สูตรตำรับ sodium phenylbutyrate ได้ถูกนำมาพัฒนาเภสัชชาติไม่พึงประสงค์ทำให้รับประทานง่ายขึ้น จนได้รับการอนุมัติสูตรตำรับจาก European Medicines Agency (EMA) นอกจากนี้ ยังมีการนำ sodium phenylbutyrate มาทำให้อยู่ในรูปแบบสารประกอบเอสเทอร์ ได้เป็น glycerol phenylbutyrate (GPB) ซึ่งมีข้อดี คือ ไม่มีโซเดียมในโครงสร้าง และเป็นของเหลวที่ไม่มีรสชาติ ได้รับการอนุมัติจาก EMA เช่นกัน⁶

ทั้งนี้หลายหน่วยงานในยุโรป ยังยกให้ sodium benzoate เป็นยาทางเลือกแรกในการรักษา UCDs

ระยะยาว เนื่องจากมีข้อมูลการใช้มายาวนาน ปลอดภัย อาการข้างเคียงต่ำ และราคาเหมาะสม ซึ่งในปัจจุบัน sodium benzoate ไม่มีจำหน่ายในท้องตลาด โดยรูปแบบยาที่นิยมใช้ คือ ยาน้ำรับประทาน เนื่องจากง่ายต่อการบริหารยา และให้ขนาดยาที่ค่อนข้างแม่นยำเหมาะสมกับการรักษาผู้ป่วยเด็ก^{12,13} โดย sodium phenylbutyrate (PBA) เป็นยาทางเลือกที่สองสำหรับการรักษา UCDs ในระยะยาว และควรใช้ร่วมกับยา sodium benzoate ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย sodium benzoate อย่างเดียวไม่เพียงพอ⁶

การตั้งตำรับยารับประทาน sodium benzoate 100 mg/mL (10% W/V) 120 mL

Sodium benzoate เป็นเกลือที่เกิดจาก benzoic acid ที่จับกับโซเดียม ละลายได้ใน ethanol, methanol, ethylene glycol และน้ำ (ความสามารถในการละลายน้ำเท่ากับ 550 – 630 g/L ที่อุณหภูมิ 20°C) มีค่า pH 7.5 ที่ความเข้มข้นหลังละลายน้ำเท่ากับ 10 g/L ผงยาไม่มีรสชาติขมและเค็ม⁹ มีการศึกษาความคงตัวของสารละลาย 10% sodium benzoate ที่เตรียมจากผง sodium benzoate และ sterile water พบว่า หลังละลายได้สารละลายใสเป็นเนื้อเดียวกัน มีความคงตัว

ทางเคมีและกายภาพ เก็บในอุณหภูมิห้องและอุณหภูมิ $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ ในสภาวะป้องกันแสงได้นาน 30 วันนับจากวันที่เตรียม¹³

โรงพยาบาลรามาริบัติ ผลิตยารับประทาน sodium benzoate 100 mg/mL โดยการแบ่งบรรจุ sodium benzoate 12 g ในรูปแบบผงแห้ง ลงในขวดพลาสติกพร้อมฝาปิดสนิท ขนาดบรรจุ 120 mL วิธีใช้ คือ ผสมน้ำต้มสุกที่เย็นแล้วเพื่อทำการละลายยา และปรับปริมาตรให้ถึงขีดบอกปริมาตร 120 mL เขย่าผสมจนได้เป็นสารละลายใสเนื้อเดียวกัน สภาวะการเก็บรักษายาผงแห้งสามารถเก็บที่อุณหภูมิห้อง อายุยาก่อนทำการละลายเท่ากับ 180 วัน และมีอายุยาหลังผสม 30 วัน ที่สภาวะการเก็บ $2-8^{\circ}\text{C}$ ¹³

L-arginine และ L-citrulline

มีการรายงานถึงประสิทธิภาพการรักษา UCDs ในผู้ป่วยเด็ก อายุมากกว่า 30 วันและมากกว่า 12 ปี ที่อยู่ในภาวะ hyperammonemic crisis โดยการให้ sodium benzoate ร่วมกับยา phenylacetate และ arginine พบอัตราการรอดชีวิต สูงถึงร้อยละ 98 และ 99 ตามลำดับ ผู้ป่วย UCDs ทุกชนิด (ยกเว้น ARG1D) มีระดับ arginine ในเลือดต่ำ ส่งผลกระตุ้นให้ร่างกายเพิ่มการสลายโปรตีน เนื่องจากวงจรการย่อยสลาย/การสังเคราะห์ถูกรบกวน การให้ arginine ในผู้ป่วยเหล่านี้จึงมีเป้าหมายเพื่อจำกัดกระบวนการสลายโปรตีน ซึ่งเป็นปัจจัยส่งเสริมให้ระดับยูเรียลดลงเช่นกัน⁴

L-arginine และ L-citrulline (สารตั้งต้นในการสร้าง arginine) จัดเป็นกรดอะมิโนจำเป็นที่ใช้ในการรักษา UCDs ทุกชนิด (ยกเว้น ARG1D) โดยมีเป้าหมายเพื่อเพิ่มการขับออกของแอมโมเนียผ่านวงจรยูเรีย ในผู้ป่วย UCDs ที่มีความผิดปกติแบบ ASLD และ ASSD การให้ arginine ทำให้วงจรยูเรียสามารถผลิต ornithine และลดความถี่ในการเกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูงได้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการขับออกของ argininosuccinate และ citrulline ทางปัสสาวะ ซึ่งถือเป็นการกำจัดไนโตรเจนออกจากร่างกายอีกรูปแบบหนึ่ง ในผู้ป่วย UCDs ที่มีความผิดปกติแบบ NAGSD, CPS1D, OTCD

และ HHH syndrome สามารถให้ L-citrulline แทน L-arginine ได้ แต่ยังไม่มีการศึกษาแสดงประสิทธิภาพเปรียบเทียบกันระหว่างยาทั้ง 2 ชนิดนี้ (L-arginine จัดเป็นข้อห้ามใช้ใน ARG1D เนื่องจากความผิดปกติรูปแบบนี้มีระดับ arginine ในเลือดที่สูงอยู่แล้ว)⁶

ขณะทำการรักษา ควรตรวจวัดระดับ arginine ในเลือดของผู้ป่วยทุกราย โดยผู้ป่วยควรมีระดับความเข้มข้นของ arginine ในเลือดขณะอดอาหาร อยู่ในช่วง $70 - 120 \mu\text{mol/L}$ ⁶

การตั้งตำรับยารับประทาน arginine hydrochloride 100 mg/mL (10% W/V) 120 mL

L-arginine หรือ L-arginine HCl ถูกใช้ในการรักษา UCDs ทั้งแบบเฉียบพลันและระยะยาว โดยมีเป้าหมายหลักเพื่อให้ร่างกายได้รับ L-arginine ในปริมาณที่เพียงพอต่อการเจริญเติบโต และเพื่อเพิ่มการขับออกของเสียในรูปแบบของไนโตรเจนออกจากร่างกาย¹⁴

โรงพยาบาลรามาริบัติ ผลิตยารับประทาน arginine hydrochloride 100 mg/mL โดยแบ่งบรรจุ L-arginine hydrochloride 12 g ในรูปแบบผงแห้ง ลงในขวดพลาสติกพร้อมฝาปิดสนิท ขนาดบรรจุ 120 mL วิธีใช้ คือ ผสมน้ำต้มสุกที่เย็นแล้วเพื่อทำการละลายยา และปรับปริมาตรให้ถึงขีดบอกปริมาตร 120 mL เขย่าผสมจนได้เป็นสารละลายใสเนื้อเดียวกัน กำหนดอายุผงยาก่อนทำการละลายเท่ากับ 180 วัน ที่สภาวะการเก็บรักษายาอุณหภูมิห้อง และอายุยาหลังผสม 14 วัน ที่สภาวะการเก็บ $2-8^{\circ}\text{C}$ อ้างอิงตามข้อมูลเภสัชตำรับของประเทศสหรัฐอเมริกา (The United States Pharmacopoeia USP General Chapters <795> Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations)¹⁵ รูปแบบยาที่นิยมใช้ในการรักษา คือ ยารับประทาน แต่เนื่องจาก L-arginine เป็นสารที่มีรสขม การพัฒนาสูตรตำรับที่กลบรสชาติไม่พึงประสงค์ของยาได้จะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากผู้ป่วยสามารถรับประทานยาได้ตรงตามแผนการรักษามากขึ้น¹⁴

N-carbamoyl-L-glutamate (carglumic acid หรือ carbamoylglutamate)

N-carbamoyl-L-glutamate คือ deacylase-resistant NAG analogue เป็นยาที่ค่อนข้างเฉพาะเจาะจงกับ UCDs ชนิด NAGSD โดยมีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกับ NAG คือ สามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CPS1 ในวงจรยูเรียให้ทำงานปกติ อนุพันธ์นี้สามารถนำไปใช้ในการวินิจฉัยแยกชนิดของ UCDs ในทารกที่มีระดับแอมโมเนียในเลือดสูงแบบไม่ทราบสาเหตุ แต่ควรใช้อย่างระมัดระวัง EMA อนุมัติให้ N-carbamoyl-L-glutamate เป็นยาที่ใช้ในการรักษา UCDs ชนิด NAGSD และภาวะ hyperammonemia ที่เกิดจากโรคทางพันธุกรรม organic acidurias ขณะนี้ยังไม่มีรายงานความปลอดภัย หรืออาการไม่พึงประสงค์ในระยะยาวของยาดังกล่าว แต่มีข้อมูลการใช้ในขนาดสูงว่าอาจทำให้เกิดอาการคล้ายโรคภัยตาคาร์จีน (Chinese restaurant syndrome)⁶ หรืออาการแพ้ผื่นผื่น มีอาการแสดง คือ ปวดศีรษะ วิงเวียน เหงื่อออก ปวดท้อง ลมพิษ หรืออาการบวมของเนื้อเยื่อชั้นใต้ผิวหนัง (angioedema) หลังจากรับประทาน monosodium glutamate (MSG)¹⁶

Carnitine

ผู้ป่วย UCDs บางรายอาจเกิดภาวะ carnitine deficiency จากการจำกัดอาหารจำพวกโปรตีน และการรับประทานยาในกลุ่ม nitrogen scavengers เนื่องจากยากลุ่มนี้สามารถจับกับ carnitine และขับออกทางปัสสาวะได้ ดังนั้น ในระหว่างการรักษาผู้ป่วยควรได้รับการตรวจระดับ carnitine ในเลือดอยู่เป็นประจำ⁶ และหากพบภาวะขาดคาร์นิทีนที่รุนแรง สามารถทำการรักษาโดยรับประทาน carnitine 25–50 mg/kg/day¹⁷

L-Carnitine มีผลช่วยปกป้องสมองจากภาวะ hyperammonemia โดยยาสามารถซึมผ่านเข้า blood brain barrier ไปออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการหายใจระดับเซลล์ในไมโทคอนเดรีย ที่ขั้นตอนปฏิกิริยา pyruvate oxidation, Krebs cycle และ การทำงานของเอนไซม์ glutamate dehydrogenase จึงเป็นสาเหตุให้ระดับแอมโมเนียในเลือดลดลง⁴

การตั้งตำรับยารับประทาน carnitine syrup

100 mg/mL (10% W/V) 60 mL

โรงพยาบาลรามยาธิปัตย์ ผลิตยารับประทาน carnitine syrup 100 mg/mL โดยแบ่งบรรจุ L-carnitine 6 g ในรูปแบบผงแห้ง ลงในขวดพลาสติกสีขาวพร้อมฝาปิดสนิท ขนาดบรรจุ 60 mL จัดชุดคู่กับน้ำกระสายยาที่ใช้ในการละลายยา คือ USP syrup 85% W/V 60 mL ที่มีพาราเบน (paraben) ทำหน้าที่เป็นสารกันเสีย วิธีใช้ คือ เทน้ำกระสายยาปริมาตร 60 mL ลงในขวดที่บรรจุผงยา ปิดฝา และทำการเขย่าผสมจนเป็นเนื้อเดียวกัน สถานะการเก็บรักษายาผงแห้งสามารถเก็บที่อุณหภูมิห้อง กำหนดอายุยาก่อนทำการละลายเท่ากับ 180 วัน และอายุยาหลังผสมน้ำกระสายยาเท่ากับ 30 วัน ที่สถานะการเก็บ 2–8°C¹⁸

การจัดการด้านโภชนาการ

การจัดการด้านโภชนาการของผู้ป่วย UCDs แบบเฉียบพลัน คือ การหยุดให้โปรตีนเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วยเป็นเวลา 24-48 ชั่วโมง แล้วจึงกลับมาให้อีกครั้งเพื่อป้องกันการสลายตัวของโปรตีนภายในร่างกาย นอกจากนี้ ยังควรเพิ่มการให้สารน้ำ 10-30% dextrose และ 20% fat emulsion เพื่อเพิ่มพลังงานให้ผู้ป่วย และป้องกันภาวะแคลเซียมที่ต่ำที่จะเกิดตามมาได้ กรณีที่ผู้ป่วยสามารถรับประทานได้ แต่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน สามารถให้ยาด้านอาเจียนในการบรรเทาอาการดังกล่าว และแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานโปรตีนเสริมการรักษา ได้แก่ L-arginine หรือ L-citrulline เพื่อส่งเสริมกระบวนการเมแทบอลิซึมในร่างกายให้เป็นปกติ⁴

การฟอกไต (Dialysis)

การรักษาภาวะ hyperammonemia coma (ammonia > 250 µmol/L) อาศัยการเสริมฤทธิ์กันของ 2 ปัจจัย คือ การให้ sodium benzoate (± phenylacetate) ร่วมกับการฟอกเลือด พบว่า การฟอกเลือดนอกจากส่งผลให้ผู้ป่วยหายจากภาวะ encephalopathy แล้ว ยังสามารถป้องกันภาวะสมองบวมและการเสียชีวิตได้⁴

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis; HD) หรือ การบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (continuous venovenous hemofiltration; CVVH) จัดเป็นการรักษาทางเลือกแรกในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะทรุดหนักลงเฉียบพลัน เนื่องจากผู้ป่วยผู้ใหญ่มีโอกาสเกิดภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง และสมองบวมได้เร็วกว่าในเด็ก จึงควรเริ่มพิจารณาการฟอกเลือดเมื่อระดับแอมโมเนียในเลือดมากกว่า $200 \mu\text{mol/L}$ ภายใต้การพิจารณาอาการและการทนต่อยาของผู้ป่วย และควรเริ่มการรักษาทันทีเมื่อระดับแอมโมเนียในเลือดมากกว่า $500 \mu\text{mol/L}$ ⁶

ภาวะแทรกซ้อนและการไหลเวียนโลหิตของทารกส่งผลให้การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีประสิทธิภาพในการกำจัดแอมโมเนียลดลง การฟอกเลือดเป็นช่วง (intermittent HD) จะสามารถเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาได้ การบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD) หรือ continuous veno-venous hemodia-filtration (CVVHDF) จัดเป็นการรักษาทางเลือกแรกในทารกแรกเกิด เนื่องจากมีประสิทธิภาพกำจัดแอมโมเนียอย่างต่อเนื่อง และผู้ป่วยทนต่อการรักษาได้ดี เริ่มการรักษาทันทีเมื่อระดับแอมโมเนียในเลือดมากกว่า $500 \mu\text{mol/L}$ ⁶

การล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis; PD) เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพน้อยกว่ามาก ควรใช้วิธีนี้เฉพาะในกรณีที่ไม่สามารถทำ hemodialysis และไม่สามารถเคลื่อนย้ายผู้ป่วยไปยังสถานพยาบาลที่มีความพร้อมได้ ณ ขณะนั้น⁶

การปลูกถ่ายตับ (Liver transplantation)

การปลูกถ่ายตับคือวิธีการรักษาขั้นสุดท้ายสำหรับผู้ป่วย UCDs (ยกเว้น NAGSD) โดยพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำหลายครั้งของภาวะ hyperammonemia หรือดื้อต่อยา รักษา โดยวิธีนี้ควรทำก่อนที่ระบบประสาทของผู้ป่วยจะได้รับความเสียหายถาวร ช่วงอายุที่เหมาะสมในการปลูกถ่ายตับ คือ 3-12 เดือน ไม่ควรทำในทารกที่มีอายุต่ำกว่า 3 เดือนหรือมีน้ำหนักน้อย

กว่า 5 กิโลกรัม เพราะมีอัตราการรอดชีวิตต่ำและมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะแทรกซ้อน จากรายงานระบุว่าผู้ป่วย UCDs จำนวน 51 ราย ทำการผ่าตัดปลูกถ่ายตับแล้วได้ผลลัพธ์และคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ไม่ต้องจำกัดการรับประทานอาหารหรือยากลุ่ม scavenging agents อีกต่อไป^{4,6}

สถานการณ์โรคหายากในประเทศไทย

จากมติการประชุมคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (ครั้งที่ 10/2562 วันที่ 10 ตุลาคม 2562) ได้มีการเห็นชอบ ให้มีการดำเนินการบริการดูแลผู้ป่วยโรคหายากเป็นการเฉพาะ ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2563 โดยเริ่มในกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของสารโมเลกุลเล็ก (disorders of small molecules) จำนวน 24 โรค ให้จัดระบบส่งต่อวิธีพิเศษเพื่อเข้ารับการรักษาในศูนย์โรคหายาก จำนวน 7 แห่ง จัดค่าใช้จ่ายในการให้บริการทางการแพทย์สำหรับโรคหายาก เป็นค่าวินิจฉัย การตรวจยืนยัน การรักษาพยาบาล การติดตามผลการรักษา และค่าพาหนะรับส่งต่อส่งกลับไปยังโรงพยาบาล (ผู้ป่วยใน ผู้ป่วยนอก) หรือชุมชน

UCDs จัดอยู่ในกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของสารโมเลกุลเล็ก ยาที่มีในประเทศส่วนใหญ่ คือ การนำสารเคมีมาทำเป็นผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบรับประทานเท่านั้น ได้แก่ sodium benzoate 100 mg/mL 120 mL, arginine hydrochloride 100 mg/mL 120 mL และ carnitine syrup 100 mg/mL 60 mL หรือมีการนำเข้ายาบางรายการ เช่น Carbaglu® (carglumic acid) ที่ถูกขึ้นทะเบียนเป็นยากำพร้าในประเทศไทยแล้ว (ประกาศจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาบัญชีรายการยากำพร้า พ.ศ. 2561) ทั้งนี้ยังคงมียาบางรายการที่ขณะนี้ ยังไม่มีการผลิต นำเข้า หรือจำหน่ายในประเทศ ซึ่งสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) จะเป็นผู้ประสานกับองค์การเภสัชกรรม เพื่อผลิตและจัดหาใช้ในการรักษาโรคหายาก 24 โรค และประสานสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) เพื่อดำเนินการขับเคลื่อนเรื่องยากำพร้าและยา จ.2 อย่างเป็นระบบควบคู่

กันต่อไป

บทสรุป

การรักษาโดยวิธีทางเลือก (alternative pathway therapy) สามารถใช้รักษาผู้ป่วย UCDs ทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะยาว โดยการให้ยาในกลุ่ม nitrogen scavengers และเสริมโปรตีน L- arginine หรือ L-carnitine จะให้ผลการเดี่ยวหรือร่วมกัน ขึ้นอยู่กับลักษณะความบกพร่องของเอนไซม์ในผู้ป่วยแต่ละคน ในส่วนของ hyperammonemic crisis สามารถทำการรักษาโดยการให้ sodium benzoate/sodium phenylacetate ร่วมกับการให้ arginine ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งประเทศไทยยังไม่มีจำหน่ายในรูปแบบยาฉีด จึงทำการบริหารยาในรูปแบบรับประทาน โดยขนาดยาที่ใช้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ การรักษาโดยวิธีทางเลือกนี้ต้องทำร่วมกับการจัดการด้านโภชนาการ สามารถ

ลดความเจ็บป่วย และการเสียชีวิตได้จริง แต่ยังมีข้อเสียคือการได้รับยาเกินขนาดระหว่างการรักษาโดยเฉพาะในผู้ป่วยทารกและเด็กที่ระบบเมแทบอลิซึมหรือการเจริญเติบโตของร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงในแต่ละช่วงวัย ส่งผลต่อการกำหนดปริมาณยาที่ควรได้รับในแต่ละครั้ง อีกทั้งยังมีประสิทธิภาพจำกัดในการป้องกันการเกิดภาวะ hyperammonemia ดังนั้น กรณีผู้ป่วยที่ต่อการรักษา การปลูกถ่ายตับจัดเป็นการรักษาอีกวิธีหนึ่งที่ต้องพิจารณาในผู้ป่วยที่ยังควบคุมระบบเมแทบอลิซึมได้ไม่ดี มีอาการกำเริบบ่อยครั้ง หรือในผู้ป่วยเด็กที่แสดงอาการตั้งแต่ช่วงแรกเกิด วิธีการรักษาดังกล่าวต้องเกิดจากการปรึกษาและตัดสินใจร่วมกันในทีมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ เนื่องจากมีความเสี่ยงของการผ่าตัด และการเกิดภาวะต่อต้านอวัยวะ โดยมีเป้าหมายการรักษาเพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ไม่จำเป็นต้องจำกัดการรับประทานอาหารหรือยาในกลุ่ม scavenging agents อีกต่อไป

เอกสารอ้างอิง

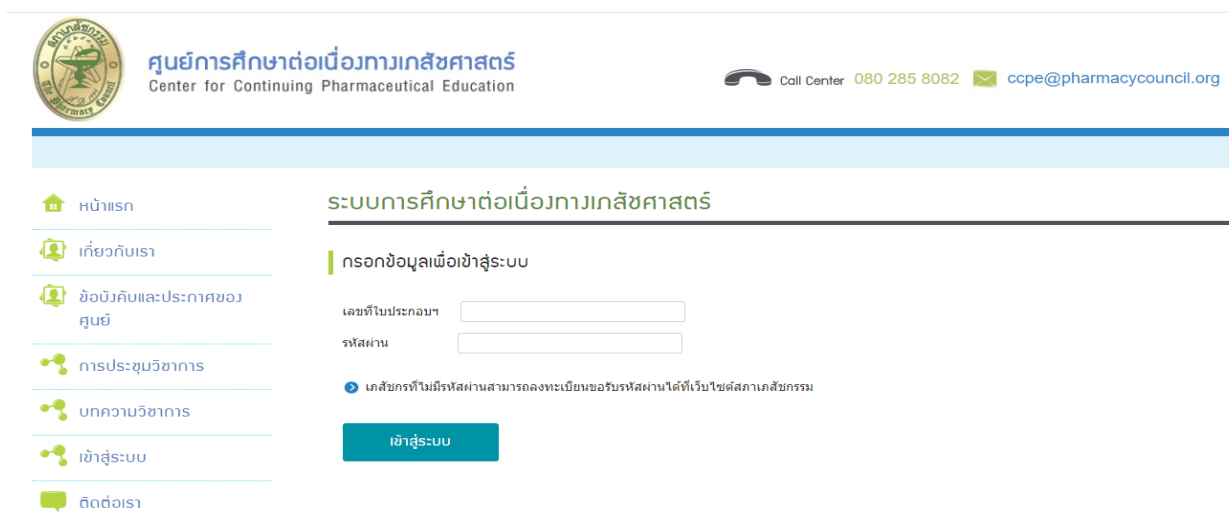
1. พรสวรรค์ วสันต์. โรคพันธุกรรมเมแทบอลิก (Inherited metabolic disorders). ใน: กิตติ อังศุสิงห์, นวลอนงค์ วิศิษฎ์สุนทร, อัจฉรา สัมบุณณานนท์, วาณี วิสุทธิ์เสริวงศ์, กฤตย์วิกรม ดรุรงค์พิศิษฐ์กุล, บรรณาธิการ. กุมารเวชปฏิบัติ ทันยุค. กรุงเทพมหานคร: ชวนพิมพ์; 2542. หน้า 233-49.
2. Scaglia F, Brunetti-Pierri N, Kleppe S, Marini J, Carter S, Garlick P, et al. Clinical consequences of urea cycle enzyme deficiencies and potential links to arginine and nitric oxide metabolism. J Nutr. 2004;134(10):2775S-82S.
3. Mew NA, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea cycle disorders overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 2003 [cited 2021 Jun 27]. 1-21. Available from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/pdf/Bookshelf_NBK1217.pdf
4. Redant S, Empain A, Mugisha A, Kamgang P, Attou R, Honoré P, et al. Management of late onset urea cycle disorders - a remaining challenge for the intensivist? Ann Intensive Care. 2021;11(1):1-10.
5. พิสิษฐ์ ประพันธ์วัฒน์. บทที่ 12 ความผิดปกติแต่กำเนิดของกระบวนการเมแทบอลิซึม. ใน: เมแทบอลิซึมและโภชนาการ. [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2555 [สืบค้น 3 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: <http://biochem.md.chula.ac.th/Data/PDF%20files/IEM2555.pdf>.
6. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inher Metab Dis. 2019;42(6):1192-230.
7. Stone WL, Basit H, Jaishankar G. Urea cycle disorders [Internet]. Bethesda, MD: National Center for Biotechnology Information; 2021 [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482363>
8. Daniel LI, Angulo-Cruz I, Sánchez-Abdon L, Patriocio-Martínez A. Disturbance of the glutamate-glutamine cycle, secondary to hepatic damage,

- compromises memory function. *Front Neurosci.* 2021;15:1-16.
9. Lerma EV. Blood Urea Nitrogen (BUN) [Internet]. New York: Medscape; 2019 [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2073979-overview>
10. Barmore W, Azad F, Stone WL. Physiology, urea cycle [Internet]. Treasure Island: StatPearls; 2021. [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513323>
11. Batshaw M, Monahan P. Treatment of urea cycle disorders. *Enzyme.* 1987;38(1-4):242-50.
12. Maines E, Urru S, Burri E, Piccoli G, Pedrolli A, Pasqualini A, et al. Formulation and clinical evaluation of sodium benzoate oral solution for the treatment of urea cycle disorders in pediatric patients. *AAPS PharmSciTech.* 2020;21(100):1-8.
13. Balado A, Fernández A, Barrientos I, Montero J, Rey I, Ferreira A, et al. 3PC-005 Stability study of a 10% sodium benzoate oral solution. Section 3: Production and compounding. *Eur J Hosp Pharm.* 2019;26(Suppl 1):A39.
14. Hussein Q. Paediatric formulations of L-arginine for the use in urea cycle disorders [Internet]. Düsseldorf: Heinrich Heine University; 2009 [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-13784/Promotion,%20Qaed%20Abdul%20Hussein.pdf>
15. The United States Pharmacopeial Convention. General Chapters <795> Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations [Internet]. Maryland: The United States Pharmacopeial Convention; updated 2020 May 1 [cited 2021 Jul 13]. Available from: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/gc-795-rb-notice-20200424.pdf
16. Bawaskar HS, Bawaskar PH, Bawaskar PH. Chinese restaurant syndrome. *Indian J Crit Care Med.* 2017;21(1):49–50.
17. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):32.
18. The United States Pharmacopeial Convention. General Chapters <795> Pharmaceutical Compounding - Nonsterile Preparations [Internet]. Maryland: The United States Pharmacopeial Convention; updated 2019 Dec 1 [cited 2021 Jul 13]. Available from: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/gc-795-postpone-ment-rb-notice-20191122.pdf

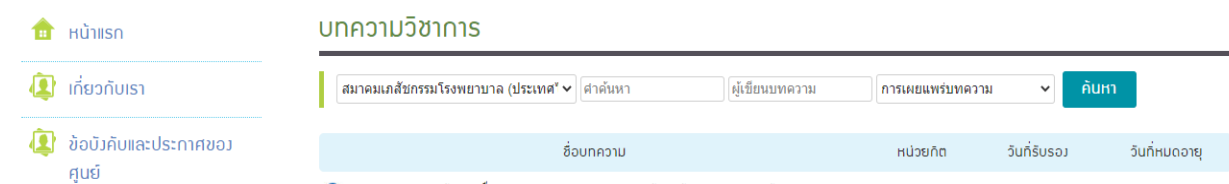
คำชี้แจง

การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

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



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



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



3. ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์

