



นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

- การบริหารความเสี่ยงการเข้าร่วมกันหลายขนานในผู้สูงอายุโรคไม่ติดต่อเรื้อรังแผนกผู้ป่วยนอก
โดยเครื่องมือ ARMOR 189
นพวรรณ ขำโอด, ศรศิริ ประพุดิธรรม, ณัฐสุดา แก้วเงิน, พงศธร มีสวัสดิ์สม
- การเปรียบเทียบผลลัพธ์และต้นทุนของการใช้ปากกาและเข็มฉีดยาสำหรับอินซูลินชนิดผสม 70/30
ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 202
อนัญญา สองเมือง, ธัญญา สองเมือง
- อาการแสดงทางคลินิก ระดับโปรแลคติน และการจัดการในผู้ป่วยที่มีภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงจากยาจิตเวช 218
ชมภูษ วีระวัธนชัย, อภิรติ แสงงาม, กมลรัตน์ โสมรักษ์, สิปปนัฐ ศิลาเกษ, ทวนธน บุญลือ
- ผลของการพัฒนาระบบการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง ต่อความเหมาะสมของการใช้ยา
ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลตติยภูมิแห่งหนึ่ง 230
หฤทัย คุณไทย์, ราตรี แสงสง, ดารานี อิศราวิชญกุล, ชาริณี มีอาษา

พิษวิทยา (Toxicology)

- ภาวะพิษจากก๊าซคลอรีน 241
วุฒิเชษฐ รุ่งเรือง, ฐิติพล เยาวลักษณ์

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

- ไอคาทิบานท์: ยารักษาโรคความได้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรม 248
ศุภวัฒน์ ตระกูลเดชะ, อภิษฎา ศุภสิทธิกุลชัย

บทความปริทัศน์ (Review Article)

- Dual orexin receptor antagonists สำหรับรักษาโรคนอนไม่หลับ: ทบทวนข้อมูลยา suvorexant และ lemborexant 266
อรณพ ภูประดิษฐ์
- Semaglutide รูปแบบรับประทาน: ทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 285
ณัฐพร ไชยะกิตติรัตน

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

- Luspatercept: ยามุ่งเป้าในการป้องกันการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ 294
เกียรติยศ รอดกำเหนิด
- Index to Vol.32 304



Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

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

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเผยแพร่ผลงานวิจัย ผลงานทางวิชาการ และนวัตกรรมที่เกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงาน
ทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลหรือสถานบริการสาธารณสุข ให้กับเภสัชกร บุคลากร
สาธารณสุข บุคลากรทางการแพทย์ นักวิจัย อาจารย์ และนักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา
2. เพื่อให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
และผู้สนใจ
3. เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลความรู้ทางวิชาการ และนวัตกรรมด้านเภสัชกรรม ที่สามารถนำไป
ปฏิบัติได้จริง รวมทั้งสามารถชี้แนะและขับเคลื่อนการพัฒนางานเภสัชกรรมโรงพยาบาลใน
ระดับประเทศและ/หรือนานาชาติ

ที่ปรึกษา

(Consultants)

- รศ. ญ. ธิดา นิงสานนท์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ญ. ปรานี ภิญโญพัฒน์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภก. อำนวย พฤกษ์ภาคภูมิ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

บรรณาธิการ

(Editor in Chief)

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

รองบรรณาธิการ

(Associate Editors)

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

กองบรรณาธิการ

(Editorial Board)

- รศ.ดร.ภก. จีรพงศ์ สุขศิริวรพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ญ. เจนนิษฐ์ มีนวัฒนา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ญ. ศยามล สุขชา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ภก. ศุภทัต ชุมนุวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ศ.ญ. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
รศ.ดร.ภก. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผศ.ดร.ญ. สิริพรรณ พัฒนาฤดี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ศ.ดร.ญ. นฤมล เจริญศิริพรกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.ภก. ธีระ 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. มณวรรณ์ เล่าหิรัญพันธ์ 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)

Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 กันยายน - ธันวาคม 2565

Vol 32 No 3 Sep - Dec 2022

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

การบริหารความเสี่ยงการใช้ยาร่วมกันหลายขนานในผู้สูงอายุโรคไม่ติดต่อเรื้อรังแผนกผู้ป่วยนอก

โดยเครื่องมือ ARMOR189

นพวรรณ ขำโอด, ศรศิริ ประพฤติธรรม, ณัฐสุตา แก้วเงิน, พงศธร มีสวัสดิ์สม

การเปรียบเทียบผลลัพธ์และต้นทุนของการใช้ปากกาและเข็มฉีดยาสำหรับอินซูลินชนิดผสม 70/30

ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2202

อนัญญา สองเมือง, ธัญญา สองเมือง

อาการแสดงทางคลินิก ระดับโปรแลคติน และการจัดการในผู้ป่วยที่มีภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงจากยาจิตเวช ...218

ชมภูณัฐ วีระวัชรชัย, อภิรดี แสงงาม, กมลรัตน์ โสมรักษ์, สิพนัฐ ศิลาเกษ, ทวนธน บุญลือ

ผลของการพัฒนาระบบการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง ต่อความเหมาะสมของการใช้ยา

ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลตติยภูมิแห่งหนึ่ง230

หฤทัย คุณุทัย, ราตรี แสงสง, ดาราณี อิศราวิชญกุล, ชาริณี มีอาษา

พิษวิทยา (Toxicology)

ภาวะพิษจากกัญชาคลอรีน241

วุฒิเชษฐ รุ่งเรือง, ฐิติพล เยาวลักษณ์

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

ไอคาทิบานท์: ยารักษาโรคความดันโลหิตสูงและเยื่อเมือกจากพันธุกรรม248

ศุภวัฒน์ ตระกูลเดชะ, อภิษฎา ศุภสิทธิกุลชัย

บทความปริทัศน์ (Review Article)

Dual orexin receptor antagonists สำหรับรักษาโรคนอนไม่หลับ:

บททวนข้อมูลยา suvorexant และ lemborexant266

อรรณพ ภูประดิษฐ์

Semaglutide รูปแบบรับประทาน: ทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2285

ณัฐพร ไชยะกิตติรัตน

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

Luspatercept: ยามุ่งเป้าในการป้องกันการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ294

เอียรยง รอดกำเหนิด

Index to Vol.32304

บทบรรณาธิการ

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับส่งท้ายของปี พ.ศ. 2565 ประกอบด้วยบทความจำนวน 9 เรื่อง

นิพนธ์ต้นฉบับ จำนวน 4 เรื่อง ได้แก่

- เรื่องแรกเป็นการนำเครื่องมือ ARMOR มาใช้ในการค้นหาความเสี่ยงจากการใช้ยาาร่วมกันหลายขนานในผู้สูงอายุโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง แผนกผู้ป่วยนอก และพบว่าใช้ได้ดี
- เรื่องที่สอง เป็นการเปรียบเทียบผลลัพธ์และต้นทุนของการใช้ปากกาและเข็มฉีดยาสำหรับอินซูลินชนิดผสม 70/30 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 บทความนี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาฉีดอินซูลินในรูปแบบปากกาแม้จะมีราคาสูงกว่ารูปแบบปกติที่ใช้เข็มและกระบอกฉีดยา แต่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีกว่า
- เรื่องที่สาม เกี่ยวกับการประเมินผู้ป่วยที่มีภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงจากการใช้ยาจิตเวช ด้วยการใช้แบบสอบถามที่พัฒนาขึ้นเองในการประเมินเพื่อหาปัญหาอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งพบว่าสอดคล้องกับระดับโปรแลคตินสูงที่วัดได้
- เรื่องที่สี่ เป็นการพัฒนาระบบการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง และพบว่าการนำระบบการปรับขนาดยาที่ใช้กับผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องจะช่วยให้เกิดความเหมาะสมของการใช้ยา

บทความลำดับที่ห้าเป็นบทความพิษวิทยาของก๊าซคลอรีน ปัญหานี้เกิดขึ้นได้บ่อย มักเกิดจากการนำผลิตภัณฑ์ซักผ้าขาวที่มีส่วนผสมของโซเดียมไฮโปคลอไรท์ไปผสมกับผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดห้องน้ำที่มีส่วนผสมเป็นกรดไฮโดรคลอริก เพื่อทำความสะอาดห้องน้ำ เมื่อผสมผลิตภัณฑ์ทั้งสองเข้าด้วยกันจะเกิดก๊าซคลอรีนขึ้น แล้วทำอันตรายกับผู้ทำความสะอาดห้องน้ำที่สูดดมก๊าซคลอรีนเข้าไป การรักษาทำได้เพียงการประคับประคอง เนื่องจากไม่มียาต้านพิษ

Icatibant เป็นบทความลำดับที่หก ผู้อ่านจะได้ทราบข้อมูลของยานี้ที่อยู่ในรูปแบบยาฉีดพร้อมใช้ในการรักษาโรคภูมิแพ้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรม โดยมีกลไกการออกฤทธิ์แบบแข่งขันกับแบริตีไคนินในการจับตัวรับแบริตีไคนินประเภทที่ 2 ทำให้การขยายตัวของหลอดเลือดและการซึมผ่านของหลอดเลือดฝอยลดลง จึงลดภาวะบวม

บทความลำดับที่เจ็ดและแปด เป็นนิพนธ์ปริทัศน์ของข้อมูลยา

- Suvorexant และ lemborexant เป็นยาในกลุ่ม dual orexin receptor antagonists ซึ่งเป็นยากลุ่มใหม่ใช้สำหรับรักษาโรคนอนไม่หลับ โดยการเหนี่ยวนำให้เกิดการนอนหลับและลดการตื่นตัว
- Semaglutide เป็นยาในกลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonists มีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดและน้ำหนักตัว ในรูปแบบรับประทาน นับเป็นทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2

บทความลำดับสุดท้าย เป็น บทความการศึกษาต่อเนื่อง เรื่อง luspatercept: ยามุ่งเป้าในการป้องกันการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ เกสซ์กรสามารถอ่านและเข้าไปที่ www.ccpe.pharmacycouncil.org ตอบคำถามเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิตได้

รองศาสตราจารย์ ดร. เกสซ์กรหญิง บุชา จินตาวิจักษณ์

บรรณาธิการ

การบริหารความเสี่ยงการใช้ยาร่วมกันหลายขนานในผู้สูงอายุโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง แผนกผู้ป่วยนอก โดยเครื่องมือ ARMOR

Risk Management of Polypharmacy in Older Adult with Non-Communicable Diseases in An Outpatient Clinic by the ARMOR Tool

นพวรรณ ขำโอด ภ.บ., วท.ม.
โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 2 พิษณุโลก
ผู้รับผิดชอบหลัก e-mail: Noppawan_Kumoad@yahoo.com

ศรศิริ ประพฤติธรรม ภ.บ.
โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 2 พิษณุโลก
e-mail: hwanrx@yahoo.com

ณัฐสุดา แก้วเงิน ส.บ.
โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 2 พิษณุโลก
e-mail: nutsuda.pair@gmail.com

พงศธร มีสวัสดิ์สม ภ.บ., Ph.D.
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: pongstorn.mee@mahidol.edu

Noppawan Kumoad, B.Pharm., M.Sc.
Regional Health Promotion Center 2 Phitsanulok
Corresponding author e-mail: Noppawan_Kumoad@yahoo.com

Sornsiree Prapruttham, B.S. (Pharm)
Regional Health Promotion Center 2 Phitsanulok
e-mail: hwanrx@yahoo.com

Nutsuda Kaewngoen, B.P.H.
Regional Health Promotion Center 2 Phitsanulok
e-mail: nutsuda.pair@gmail.com

Pongstorn Meesawatsom, B.Pharm, Ph.D.
Faculty of Pharmacy, Mahidol University
e-mail: pongstorn.mee@mahidol.edu

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ผู้สูงอายุที่เป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรังมักเกิดปัญหาจากการใช้ยาร่วมกันหลายขนาน เครื่องมือ ARMOR (Assess, Review, Minimize, Optimize, Reassess) มีรายงานว่าสามารถใช้ประเมินและจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้ แต่ยังไม่เคยนำมาใช้ในโรงพยาบาลระดับปฐมภูมิ สังกัดกรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของรูปแบบการบริหารความเสี่ยงในการใช้ยาร่วมกันหลายขนานระดับบุคคลในผู้ป่วยนอกสูงอายุ ที่เป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง โดยใช้เครื่องมือ ARMOR

วิธีวิจัย: งานวิจัยกึ่งทดลองนี้ศึกษาในผู้ป่วยนอก 50 คน อายุอย่างน้อย 60 ปี ที่เป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่มารับบริการในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 2 พิษณุโลก และได้รับยาอย่างน้อย 5 ขนาน โดยนำเครื่อง-

Abstract

Background: Older adults with chronic non-communicable diseases are prone to problems with polypharmacy. The ARMOR (Assess, Review, Minimize, Optimize, Reassess) tool has been reported to be able to use in assessing and managing risks of polypharmacy in elderly patients. However, the tool has not been implemented in primary hospitals affiliated to the Department of Health, Ministry of Public Health.

Objectives: To study the effect of risk management model of polypharmacy in elderly patients with chronic non-communicable diseases in out-patient clinic using the ARMOR tool.

Methods: This quasi-experimental research study was conducted in 50 out-patients aged

มือ ARMOR มาพัฒนารูปแบบการบริหารความเสี่ยงก่อนนำไปใช้ทางคลินิก จากนั้นประเมินผลการจัดการความเสี่ยง และ ประเมินความร่วมมือในการใช้ยาเพียงพอด้วย Medication Adherence Scale in Thais (MAST®) คะแนน ≥ 34

ผลการวิจัย: พบความเสี่ยงจากการใช้ยาในผู้ป่วย 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 46 ในจำนวนนี้ที่พบมากที่สุดคือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 83 จัดการความเสี่ยงดังกล่าว ด้วยการหยุดใช้ยา การปรับขนาด หรือทั้งสองอย่าง คิดเป็นร้อยละ 48, 48 และ 4 ตามลำดับ โดยมีผลการจัดการความเสี่ยงได้ร้อยละ 91 และ ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาเพียงพอ ร้อยละ 86

สรุปผล: รูปแบบการบริหารความเสี่ยงที่พัฒนาจากเครื่องมือ ARMOR สามารถลดความเสี่ยงจากการใช้ยาร่วมกันหลายขนานในกลุ่มผู้สูงอายุที่เป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรังของแผนกผู้ป่วยนอก ในโรงพยาบาลระดับปฐมภูมิได้

≥ 60 years with chronic non-communicable diseases who attended outpatient clinic at Health Promoting Hospital, Regional Health Promotion Center 2, Phitsanulok and took ≥ 5 medications. The risk management model was developed using the ARMOR tool before clinical implementation. The result of risk management was evaluated and sufficient medication adherence was deemed by Medication Adherence Scale in Thais (MAST®) score ≥ 34 .

Results: The drug associated risks were found in 23 patients corresponding to 46%. The most frequent risk was the occurrence of adverse drug reactions (83%). The managing those risks, either discontinuation of the causative drugs, dosage adjustment or both were 48%, 48% and 4%, respectively. As a result, the drug associated risk was manageable by 91% and 86% of patients had sufficient medication adherence.

Conclusion: The risk management model developed using ARMOR tool can minimize the risk from polypharmacy in elderly patients with chronic non-communicable diseases in the primary hospital out-patient setting.

คำสำคัญ: การใช้ยาร่วมกันหลายขนาน; เครื่องมือ ARMOR

การอ้างอิงบทความ:

นพวรรณ ขำโอด, ศรศิริ ประพตธรรม, ณัฐสุตา แก้วเงิน, พงศรมีสวัสดิ์สม. การบริหารความเสี่ยงการใช้ยาร่วมกันหลายขนานในผู้สูงอายุโรคไม่ติดต่อเรื้อรังแผนกผู้ป่วยนอก โดยเครื่องมือ ARMOR. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(3):189-201.

Keyword: polypharmacy; ARMOR tool

Citation:

Kumoad N, Prapruttham S, Kaewngoen N, Meesawat-som P. Risk management of polypharmacy in older adult with non-communicable diseases in an outpatient clinic by the ARMOR tool. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(3):189-201.

บทนำ

ปัญหาการใช้ยาในผู้สูงอายุถือว่าเป็นปัญหาที่เกิดขึ้นบ่อยเนื่องจากผู้สูงอายุมักมีความเจ็บป่วยด้วยโรคเรื้อรังหลายโรคจึงจำเป็นต้องได้รับยาาร่วมกันหลายขนานในการรักษา¹ ซึ่งอาจมีโอกาสดเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ การใช้ยาาร่วมกันหลายขนาน (poly-pharmacy) คือการใช้ยามากกว่าหรือเท่ากับ 5 ขนานร่วมกันขึ้นไปในผู้ป่วยรายเดียวหรือในคราวเดียวกันจากรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าการใช้ยาาร่วมกันหลายขนานในโรงพยาบาลในประเทศไทยมีความชุกสูงถึงร้อยละ 50-70² ผู้สูงอายุร้อยละ 61 เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และร้อยละ 50 เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการใช้ยาาร่วมกันหลายขนาน³ นอกจากนี้ยังอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่เหมาะสมหรือไม่ได้รับยาที่ควรได้รับ และมีความร่วมมือในการใช้ยาไม่ดี⁴

แนวทางการจัดการใช้ยาาร่วมกันหลายขนานในผู้สูงอายุเป็นการป้องกันการใช้ยาที่ไม่จำเป็น ในปัจจุบันมีเครื่องมือหลายชนิดที่ใช้ในการประเมินการใช้ยาาร่วมกันหลายขนาน ซึ่งแต่ละเครื่องมือมีความเหมาะสมในกลุ่มเป้าหมายและบริบทของระบบบริการที่แตกต่างกัน^{2,5} เช่น Screening Medications in the Older Drug User (SMOG), The Medication Appropriateness Index (MAI), Tool to Improve Medications in the Elderly via Review (TIMER), Assessing Care of Vulnerable Elders-3 (ACOVE-3), Good Palliative-Geriatric Practice Algorithm (GPGPA) และ ARMOR (Assess, Review, Minimize, Optimize, Reassess) งานวิจัยนี้เลือกใช้ ARMOR เนื่องจากเป็นเครื่องมือที่สามารถนำมาใช้จัดการการใช้ยาาร่วมกันหลายขนานในผู้สูงอายุระดับบุคคลได้ พัฒนาขึ้นโดยนายแพทย์ Raza Haque⁶ ประกอบด้วย 5 ขั้นตอน คือ assess (ประเมิน) review (ทบทวน) minimize (ลดจำนวนยา) optimize (ปรับยาให้เหมาะสม) และ reassess (ติดตามผลการรักษา)⁶ ซึ่งเป็นการจัดการความเสี่ยงด้านยาาร่วมกันระหว่างแพทย์ เภสัชกร พยาบาล และเป็นเครื่องมือที่ไม่ยุ่งยากเมื่อเทียบ

กับเครื่องมือชนิดอื่น มีรายงานว่าสามารถช่วยลดการใช้ยาาร่วมกันหลายขนาน ลดค่าใช้จ่ายในการรักษา และลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงเหมาะสมในการนำมาปรับใช้ในแผนกผู้ป่วยนอก² จากการทบทวนวรรณกรรมยังไม่พบการนำเครื่องมือนี้มาใช้ในโรงพยาบาลสังกัดกรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข

จากข้อมูลการใช้ยาของผู้รับบริการสูงอายุในปี 2562 ของโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 2 พิษณุโลก พบว่าผู้สูงอายุที่ได้รับยาตั้งแต่ 5 ขนานขึ้นไปคิดเป็นร้อยละ 39.10 และได้รับยากลุ่มเสี่ยงในผู้สูงอายุร้อยละ 57.30 ซึ่งมีความเสี่ยงที่อาจเกิดปัญหาจากการใช้ยาได้ ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงมีความสนใจในการนำรูปแบบการบริหารความเสี่ยงในการใช้ยาาร่วมกันหลายขนานแบบรายบุคคลโดยเครื่องมือ ARMOR มาปรับใช้ในการดูแลกลุ่มผู้รับบริการโรคไม่ติดต่อเรื้อรังสูงอายุ แผนกผู้ป่วยนอก เพื่อลดความเสี่ยงจากการใช้ยา ให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุผลสำหรับผู้สูงอายุ และเกิดความร่วมมือในการใช้ยา

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลการใช้รูปแบบการบริหารความเสี่ยงในการใช้ยาาร่วมกันหลายขนานระดับบุคคลในผู้รับบริการโรคไม่ติดต่อเรื้อรังสูงอายุที่ได้รับการพัฒนาจากเครื่องมือ ARMOR ของแผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 2 พิษณุโลก

วิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยกึ่งทดลอง และผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ศูนย์อนามัยที่ 1 เชียงใหม่ รหัสโครงการวิจัยที่ 1/2563

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้รับบริการโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง ที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปี

ขึ้นไปทุกรายที่มารับบริการในแผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 2 พิษณุโลก ตั้งแต่ 1 มิถุนายน 2563 ถึง 31 มีนาคม 2564 เป็นระยะเวลา 10 เดือน โดยเก็บข้อมูลจากผู้รับบริการสูงอายุทุกคนที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วม มีผู้ผ่านการคัดกรองจำนวน 60 คน และยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวน 50 คน

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย

ผู้รับบริการที่ถูกรับวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปได้รับยาชนิดรับประทานตั้งแต่ 5 รายการขึ้นไป ทั้งที่รับจากโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 2 พิษณุโลก และจากแหล่งอื่น สามารถมาติดตามการใช้ยาตามนัดหมายของแพทย์ได้ และตกลงยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์การคัดออกจากการวิจัย

ผู้รับบริการที่ไม่สามารถมาติดตามการใช้ยาตามนัดหมายของแพทย์ได้

ขั้นตอนดำเนินงานวิจัย ประกอบด้วย 3 ขั้นตอน ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 การพัฒนารูปแบบการบริหารความเสี่ยงในการใช้ยาาร่วมกันหลายขนานระดับบุคคลด้วยเครื่องมือ ARMOR ที่สอดคล้องกับบริบทของโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 2 พิษณุโลก ได้แก่

1. พัฒนาเครื่องมืองานวิจัย ประกอบด้วย

1.1 แนวทางการสั่งใช้ยาสำหรับผู้รับบริการโรคไม่ติดต่อเรื้อรังสูงอายุของโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 2 พิษณุโลก ประกอบด้วยแนวทางการสั่งใช้ยารักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด ยาลดความดันโลหิตสูง ยาลดไขมันในเลือดสูง) และแนวทางการสั่งใช้ยากลุ่มเสี่ยงในผู้สูงอายุซึ่งทีมผู้วิจัยสร้างขึ้นเอง และ ผ่านการพิจารณาจากแพทย์และเภสัชกรผู้เชี่ยวชาญที่ไม่ใช่ผู้วิจัยโดยตรงจำนวน 3 คน โดยพัฒนาตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน⁷⁻⁹ แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป¹⁰ แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด¹¹ คำแนะนำ

สำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนทำการบำบัดทดแทนไต¹² Beers Criteria 2019¹³ และ STOPP/START criteria version 2¹⁴

1.2 แบบบันทึกการจัดการการใช้ยาาร่วมกันหลายขนานในผู้สูงอายุระดับบุคคลที่ประยุกต์ตามหลักการของเครื่องมือ ARMOR ซึ่งทีมผู้วิจัยสร้างขึ้นเองผ่านการปรับปรุงพัฒนาร่วมกับแพทย์ผู้มีหน้าที่บริหารความเสี่ยงและใช้แบบบันทึกนี้ในงานวิจัย และ ผ่านการพิจารณาจากแพทย์และเภสัชกรผู้เชี่ยวชาญ 3 ท่าน (แบบบันทึกแสดงในภาคผนวกท้ายบทความ)

1.3 แบบวัดความร่วมมือในการใช้ยาสำหรับชาวไทย (Medication Adherence Scale in Thais หรือ MAST[®])¹⁵ เป็นคำถามจำนวน 8 ข้อ ข้อละ 5 คะแนน มีคะแนนเต็ม 40 คะแนน โดยผู้วิจัยได้รับอนุญาตใช้ลิขสิทธิ์ในเครื่องมือวิจัยของอมรพรรณ ศุภจรรย์ และคณะ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ได้นำเครื่องมือไปทดลองใช้กับกลุ่มผู้รับบริการโรคไม่ติดต่อเรื้อรังสูงอายุที่ไม่ใช่กลุ่มตัวอย่างในการวิจัยครั้งนี้จำนวน 20 คน แล้วนำมาหาค่าความเชื่อมั่น (reliability) โดยมีค่า Cronbach's alpha เท่ากับ 0.736 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้

2. กำหนดขั้นตอนการบริหารความเสี่ยงในการใช้ยาาร่วมกันหลายขนานระดับบุคคลในระบบบริการ

2.1 กำหนดบทบาทของแพทย์และเภสัชกรและ ขั้นตอนการดำเนินงาน ประกอบด้วย 5 ขั้นตอนตามหลักการของเครื่องมือ ARMOR ได้แก่ assess (ประเมินรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ) review (ทบทวนความเสี่ยงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา) minimize (ลดจำนวนยาโดยการหยุดยาที่มีความเสี่ยงหรือไม่มีข้อบ่งชี้) optimize (ปรับขนาดยาให้เหมาะสม) และ reassess (ติดตามผลทางคลินิกหลังจัดการความเสี่ยงและประเมินความร่วมมือในการใช้ยา) โดยให้ผู้ที่ต้องใช้เครื่องมือนี้ทุกคนได้ทดลองใช้ก่อน และปรับให้ทุกคนสามารถปฏิบัติงานด้วยเครื่องมือนี้ได้ในลักษณะเดียวกัน

ขั้นตอนที่ 2 การนำรูปแบบการบริหารความเสี่ยงด้วยเครื่องมือ ARMOR ไปใช้ในระบบบริการ โดยมีแพทย์ผู้ทำการรักษา 1 คน พิจารณาการสั่งจ่ายยาของผู้ป่วย

แต่ละรายตามแนวทางการสั่งใช้ยาในข้อ 1.1 ทบทวน และจัดการความเสี่ยงด้านยา (assess, review, minimize หรือ optimize) บันทึกข้อมูลในแบบบันทึกข้อ 1.2 เพื่อใช้ในการติดตามผลและสื่อสารข้อมูลระหว่างวิชาชีพ หลังจากนั้นแพทย์ผู้ทำการรักษา และ เภสัชกรผู้ปฏิบัติงาน 2 คน ติดตามผล (reassess) ในระยะเวลา 3-6 เดือน ขึ้นกับกำหนดการนัดหมายของผู้ป่วยแต่ละราย ระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 3.5 เดือน โดยประเมินผลทางคลินิกหลังจัดการความเสี่ยงด้านยาและประเมินความร่วมมือในการใช้ยาในรายที่พบความเสี่ยงจากการใช้ยา (MAST[®])

ขั้นตอนที่ 3 การประเมินผลของรูปแบบการบริหารความเสี่ยงด้วยเครื่องมือ ARMOR ได้แก่ ผลทางคลินิกและความร่วมมือในการใช้ยา

การวิเคราะห์ข้อมูล

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วย Microsoft Excel version 2012 โดยข้อมูลทั่วไป ข้อมูลจำนวนรายการ ยา ความเสี่ยงจากการใช้ยา การจัดการความเสี่ยง และผลทางคลินิก ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ($\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) และค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)

ข้อมูลความร่วมมือในการใช้ยาจาก MAST[®] หากคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 34 คะแนน หมายถึง ผู้รับบริการมีความร่วมมือในการใช้ยาเพียงพอ และใช้ Wilcoxon matched-paired test และใช้ GraphPad Prism version 7.00, 2016 ในการวิเคราะห์ Wilcoxon matched-paired test เพื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของคะแนนในรายที่พบความเสี่ยงก่อนและหลังการบริหารความเสี่ยง และกำหนดค่า p -value < 0.05

ผลการวิจัย

จากการศึกษารูปแบบการบริหารความเสี่ยงในการใช้ยาาร่วมกันหลายขนานระดับบุคคลโดยเครื่องมือ ARMOR ในกลุ่มผู้รับบริการโรคไม่ติดต่อเรื้อรังสูงอายุ จำนวน 50 คน ได้ผลการวิจัยดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างเป็นเพศชายและหญิงจำนวนพอ ๆ กัน มีอายุเฉลี่ย 69.7 ± 7.1 ปี ส่วนใหญ่มีโรคไม่ติดต่อเรื้อรังทั้ง 3 โรค ได้แก่ โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ 80) ไม่มีประวัติการหกล้มมาก่อน (ร้อยละ 82) และ ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90) มีความร่วมมือในการใช้ยาเพียงพอ (คะแนน MAST[®] ≥ 34) โดยค่าเฉลี่ยของคะแนน MAST[®] เท่ากับ 37.5 ± 4.2 คะแนน ดังแสดงในตารางที่ 1

2. ผลการบริหารความเสี่ยงที่เกิดจากการใช้ยาของผู้รับบริการโรคเรื้อรังสูงอายุโดยเครื่องมือ ARMOR

หลังจากใช้รูปแบบการบริหารความเสี่ยง และ เก็บข้อมูลแบ่งตามขั้นตอน assess, review, minimize, optimize และ reassess ได้ผลดังตารางที่ 2-4

จากการประเมิน (assess) พบว่าผู้ป่วยได้รับจำนวนยาเฉลี่ย 6 รายการต่อคน โดยมีจำนวนยาที่ได้รับต่ำสุด 5 รายการ และสูงสุด 8 รายการ เป็นยารักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรังเฉลี่ย 4.2 รายการต่อคน และยากลุ่มเสี่ยงในผู้สูงอายุเฉลี่ย 0.5 รายการต่อคน นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยได้รับยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพที่ได้รับจากที่อื่นเฉลี่ย 1.2 รายการต่อคน (ตารางที่ 2)

การทบทวน (review) พบความเสี่ยงจากการใช้ยาทั้งหมด 23/50 คน (ร้อยละ 46) เกิดจาก adverse drug reaction (ADRs) มากที่สุด (ร้อยละ 87) รองลงมาได้แก่ drug-disease interactions และ drug-drug interactions ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

เมื่อนำความเสี่ยงมาพิจารณาในแง่ของอาการแสดง (รูปที่ 1 ก.) ที่พบมาก 3 อันดับแรก ได้แก่ มีอาการที่สัมพันธ์กับหลอดเลือดขยาย เช่น ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า เท้าบวม (ร้อยละ 24) ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (ร้อยละ 20) และ อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก (ร้อยละ 16) กลุ่มยาที่เป็นสาเหตุ 3 อันดับแรก (รูปที่ 1 ข.) ได้แก่ vasodilating drugs เช่น amlodipine, doxazosin (ร้อยละ 28) กลุ่ม sulfonylurea เช่น glipizide (ร้อยละ 16) และ กลุ่ม diuretics เช่น HCTZ (ร้อยละ 16) ตามลำดับ ระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่อยู่

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลโรค และข้อมูลการใช้ยาของผู้รับบริการ

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (คน) n = 50	ร้อยละ
1. เพศ		
ชาย	23	46
หญิง	27	54
2. อายุ (อายุเฉลี่ย 69.7 ± 7.1 ปี)		
60-69 ปี	27	54
70-79 ปี	18	36
80 ปีขึ้นไป	5	10
3. โรคประจำตัว		
เบาหวานอย่างเดียว	0	0
ความดันโลหิตสูงอย่างเดียว	1	2
ไขมันในเลือดสูงอย่างเดียว	1	2
2 ใน 3 โรคข้างต้นร่วมกัน	8	16
เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง	40	80
4. การหกล้ม		
เคย	4	8
ไม่เคย	46	82
5. ความร่วมมือในการใช้ยา โดยประเมินจาก MAST [®] (คะแนนเฉลี่ย 37.5 ± 4.2)		
มีความร่วมมือในการใช้ยาเพียงพอ (≥ 34 คะแนน)	45	90
มีความร่วมมือในการใช้ยาไม่เพียงพอ (< 34 คะแนน)	5	10

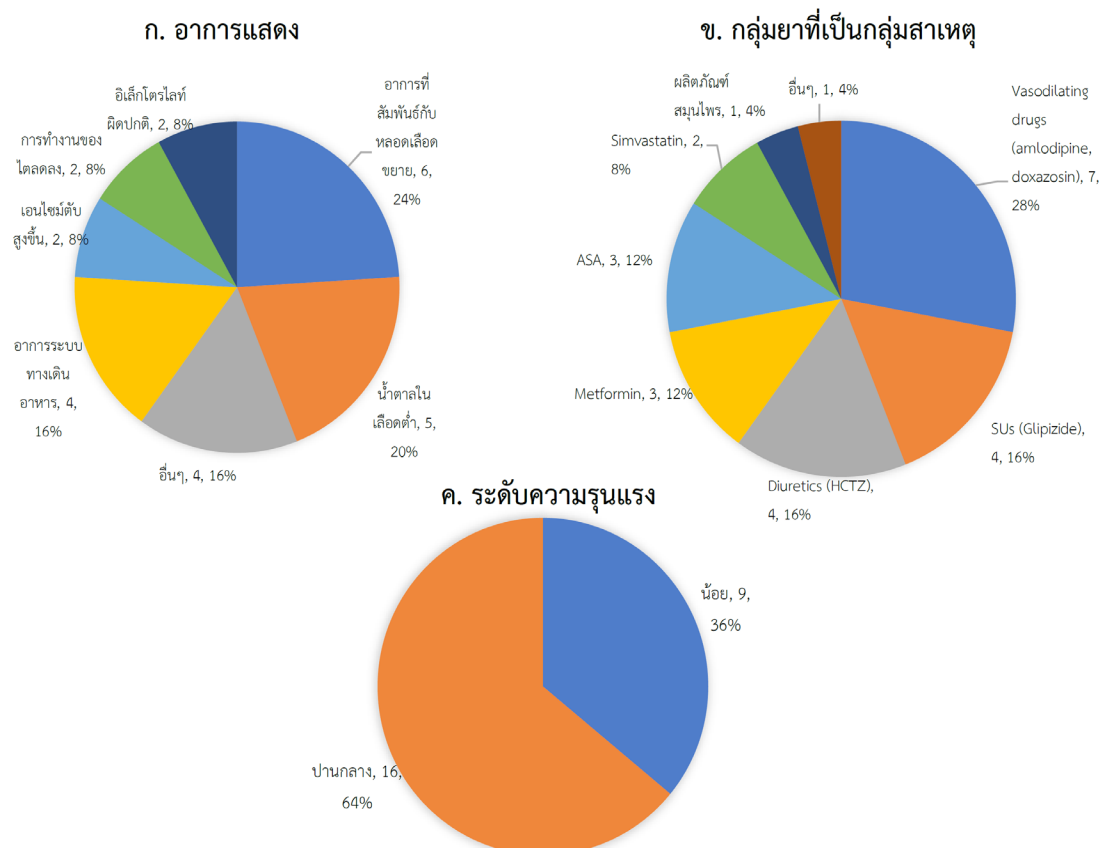
ตารางที่ 2 ผลในกระบวนการประเมินการใช้ยา (Assess)

การประเมิน	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	มัธยฐาน	ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
A : Assess (n = 50)				
จำนวนรายการยาที่ได้รับทั้งหมด	5	8	6	6.0 ± 1.0
จำนวนรายการยารักษาโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง	1	7	4	4.2 ± 1.2
จำนวนรายการยากลุ่มเสี่ยงในผู้สูงอายุ*	0	2	0	0.5 ± 0.7
จำนวนรายการยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพที่ได้รับจากที่อื่น	0	7	0	1.2 ± 1.4

*ตามเกณฑ์ของ Beers Criteria 2019¹⁴ และ STOPP/START criteria version 2¹⁵

ตารางที่ 3 ผลในกระบวนการทบทวนการใช้ยา (Review)

การทบทวน	จำนวน (คน) n=50	ร้อยละ
R : Review		
พบความเสี่ยงจากการใช้ยา	23	46
เกิดจาก adverse drug reactions (ADRs)	20	87
เกิดจาก drug-drug interactions	1	4
เกิดจาก drug-disease interactions	2	9
ไม่พบความเสี่ยงจากการใช้ยา	27	44



ASA = aspirin, HCTZ = hydrochlorothiazide, SUs = sulfonylureas

รูปที่ 1 รายละเอียดของปัญหาจากการใช้ยาที่พบทั้ง 23 ราย แบ่งประเภทตามอาการแสดง (ก.) กลุ่มยาที่เป็นกลุ่มสาเหตุ (ข.) และ ระดับความรุนแรง (ค.)

ในระดับปานกลาง (ร้อยละ 64) ถึงน้อย (ร้อยละ 36) ตามลำดับ (รูปที่ 1 ค.)

ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง 23 ราย แพทย์ได้จัดการความเสี่ยงที่เกิดขึ้นด้วยวิธีการต่าง ๆ คือ หดยดใช้ยาที่เป็นสาเหตุ (minimize) ร้อยละ 48 ปรับขนาดยา (optimize) ร้อยละ 48 ทั้งหดยดยาและปรับขนาดยา (minimize & optimize) ร้อยละ 4 (ตารางที่ 4) เมื่อติดตามผลหลังการจัดการความเสี่ยงด้วยการหดยดยาและปรับขนาดยาในนัดครั้งถัดไป พบว่าสามารถจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาได้ จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 91) มี 2 รายที่ยังคงพบอาการไม่พึงประสงค์อยู่ (ตารางที่ 5) ส่วนราย

อื่น ๆ มีอาการดีขึ้นหรือหายเป็นปกติหลังจากได้รับการปรับเปลี่ยนการรักษา

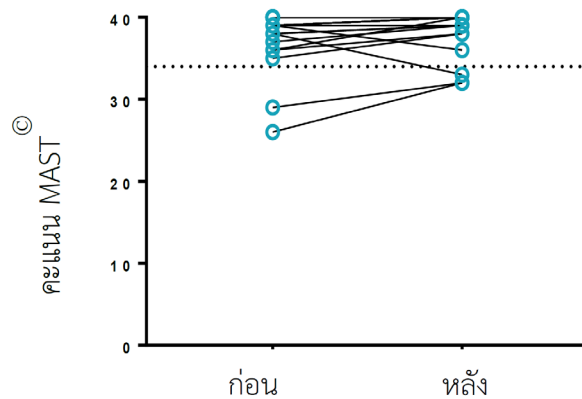
เมื่อประเมินความร่วมมือในการใช้ยาด้วย MAST[®] ในผู้รับบริการที่พบความเสี่ยงจำนวน 23 ราย หลังจากใช้รูปแบบพบว่าผู้รับบริการที่มีความร่วมมือในการใช้ยาเพียงพอตามเกณฑ์ (คะแนน $\geq$ 34) มีจำนวน 20 คน (ร้อยละ 86) ซึ่งไม่เปลี่ยนแปลงจากก่อนทำการศึกษา อย่างไรก็ตามค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของคะแนน MAST[®] เพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่มีนัยสำคัญทางสถิติ จาก 39 (36-40) เป็น 40 (38-40) (p -value = 0.0275, Wilcoxon test) (รูปที่ 2)

ตารางที่ 4 กระบวนการจัดการความเสี่ยงในการใช้ยา

การจัดการความเสี่ยง	จำนวน (คน) n=23	ร้อยละ
M: Minimize	11	48
หดยดยาที่มีความเสี่ยง	9	39
หดยดยาที่ไม่มีข้อบ่งชี้	2	9
O: Optimize		
ปรับขนาดยา	11	48
M: Minimize & O: Optimize		
หดยดยาและปรับขนาดยา	1	4

ตารางที่ 5 ผลการติดตามหลังการจัดการความเสี่ยง (reassess)

การติดตามผล	จำนวน (คน) n=23	ร้อยละ
R : Reassess ผลทางคลินิก		
สามารถจัดการความเสี่ยงจากการใช้ยาได้	21	91
ยังพบอาการไม่พึงประสงค์	2	9
R : Reassess ความร่วมมือในการใช้ยา		
มีความร่วมมือในการใช้ยาเพียงพอ ($\geq$ 34 คะแนน)	20	86
มีความร่วมมือในการใช้ยาไม่เพียงพอ ($<$ 34 คะแนน)	3	4



รูปที่ 2 คะแนนความร่วมมือในการใช้ยาประเมินจาก MAST[®] ก่อนและหลังการใช้รูปแบบ
(เส้นประแสดงคะแนน 34 โดยคะแนน ≥ 34 หมายถึงมีความร่วมมือในการใช้ยาเพียงพอ)

อภิปรายผล

จากการพัฒนารูปแบบการบริหารความเสี่ยงในการใช้ยาาร่วมกันหลายขนานโดยใช้เครื่องมือ ARMOR และนำไปใช้กับผู้รับบริการโรคไม่ติดต่อเรื้อรังสูงอายุ จำนวน 50 คน ในระบบบริการผู้ป่วยนอกตาม 5 ขั้นตอนของเครื่องมือ ARMOR พบว่า จำนวนรายการยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับเฉลี่ย 6 รายการต่อคน ส่วนใหญ่เป็นยากลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง จากการทบทวนพบความเสี่ยงจากการใช้ยาร้อยละ 46 สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดเกิดจากอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาร้อยละ 87 เกิดจากยา 3 อันดับแรก ได้แก่ amlodipine, doxazosin, glipizide และ HCTZ รองลงมาเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างยาและโรค ร้อยละ 9 และ ปฏิกิริยาระหว่างยาร้อยละ 4 ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาศึกษาของศิริสา เรื่องฤทธิ์ยาพิษและพิษ¹⁶ และ K. Sechana และคณะ¹⁷ ที่พบว่า ปัญหาการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่สัมพันธ์กับการใช้ยาาร่วมกันหลายขนานพบถึงร้อยละ 91.4 และ 93.33 ความเสี่ยงดังกล่าวได้จัดการด้วยการหยุดยาและปรับขนาดยา โดยการหยุดยาที่มีความเสี่ยง ร้อยละ 39 หยุดยาที่ไม่มีข้อบ่งชี้ ร้อยละ 9 และปรับขนาดยา ร้อยละ 48 ซึ่งต่ำกว่าผลการศึกษาศึกษาของศิริสา เรื่องฤทธิ์ยาพิษและพิษ¹⁶ ที่พบการใช้ยาที่ไม่จำเป็นหรือไม่มีข้อบ่งชี้ ร้อยละ 72.4 และการใช้ยาไม่เหมาะสม ร้อยละ 62.9 ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ

โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 2 พิษณุโลก มีการดำเนินงานด้านการพัฒนาระบบการใช้ยาสมเหตุผลในผู้สูงอายุมาก่อนหน้าการศึกษาครั้งนี้อย่างต่อเนื่อง

ผลจากการติดตามพบว่าสามารถจัดการความเสี่ยงและทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นร้อยละ 91 ด้วยวิธีการที่ไม่ซับซ้อน ได้แก่ การหยุดยาและ/หรือ ปรับขนาดยาเท่านั้น ส่วนที่เหลืออีก 2 รายที่ยังมีอาการไม่พึงประสงค์อยู่หลังจัดการความเสี่ยงแล้ว คือ ปัญหาท้องผูกจาก amlodipine จำนวน 1 ราย และ ความดันโลหิตต่ำจาก doxazosin จำนวน 1 ราย อาจเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ และจากการติดตามประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้รับบริการในการศึกษานี้ มีความร่วมมือในระดับเพียงพอสูงถึง 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 86 ซึ่งสูงกว่าผลการศึกษาศึกษาของ ธราดล โพธิชา และคณะ¹⁸ ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่า 2 ชนิด มีความร่วมมือในระดับเพียงพอ ร้อยละ 35.14 และมีโรคร่วม มีความร่วมมือในระดับเพียงพอ ร้อยละ 28.32 ทั้งนี้อาจเป็นเพราะผู้ป่วยทุกรายเป็นผู้ป่วยที่มีความคุ้นเคยกับบุคลากรทางการแพทย์ ได้รับการให้ความรู้ และ มีการให้ผู้ป่วยทบทวนรายการยาที่ตนใช้ทุกครั้งที่มาใช้บริการอย่างต่อเนื่องมาเป็นเวลานาน เมื่อมีการนำเครื่องมือ ARMOR ไปใช้ และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงจะมีการแก้ไข รวมถึงการพูดคุยกับผู้ป่วย แม้จะพบว่าไม่ได้เพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือ

มือในการรักษาเพียงพอ แต่เมื่อเปรียบเทียบคะแนนจาก MAST[®] ในรายที่พบความเสี่ยงจะเห็นได้ว่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในภาพรวมจึงแสดงให้เห็นว่าแม่ผู้ป่วยจะมีความร่วมมือในการใช้ยา และ ควบคุมโรคได้ดี แต่ก็ยังควรเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์อย่างสม่ำเสมอ ซึ่งเครื่องมือ ARMOR สามารถใช้เป็นเครื่องมือในระบบบริหารความเสี่ยงของแผนกผู้ป่วยนอกได้เป็นอย่างดี นอกจากนี้ยังอาจมีผลทางอ้อม คือ ช่วยเพิ่มความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่เดิมมีความร่วมมือในการรักษาต่ำ

ในด้านของการนำเครื่องมือ ARMOR ไปใช้ในทางปฏิบัติ ผู้วิจัยสำรวจเบื้องต้นจากแพทย์ผู้ทำการรักษาจำนวน 1 ท่านที่นำเครื่องมือ ARMOR ไปใช้จริง พบว่าเห็นด้วยกับรูปแบบของแบบบันทึกข้อมูลนำไปใช้ประโยชน์ได้จริง และมีความเหมาะสมสำหรับเป็นเครื่องมือส่งจ่ายยา แต่อาจมีปัญหาเรื่องความสะดวกในการใช้งาน เพราะต้องกรอกข้อมูลจำนวนมาก และ ได้ให้ข้อเสนอแนะเรื่องการนำระบบเทคโนโลยีสารสนเทศมาช่วยให้การนำไปใช้จริงสะดวกมากขึ้น โดยเชื่อมต่อกับระบบฐานข้อมูล HosXP ของโรงพยาบาลอย่างเชื่อมโยงตลอดกระบวนการ การมีส่วนร่วมและการสร้างความตระหนักของทีมแพทย์และเภสัชกรในการดูแลการใช้ยาของผู้ป่วยร่วมกันเป็นสิ่งที่สำคัญยิ่งที่ทำให้รูปแบบการบริหารความเสี่ยงด้านยามีประสิทธิภาพ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของกมลนัธและคณะ¹⁹ พบว่าการมีส่วนร่วมและการสร้างความตระหนักของบุคลากรทางการแพทย์เป็นองค์ประกอบที่สำคัญในการดำเนินงานใช้ยาอย่างสมเหตุผลให้ประสบความสำเร็จ และสอดคล้องกับการศึกษาของ Emelia Jeffrey²⁰ พบว่าเครื่องมือ ARMOR สามารถเพิ่มความตระหนักของบุคลากรทางแพทย์ในเรื่องการสั่งใช้ยาร่วมกันหลายขนานในผู้สูงอายุได้

ข้อจำกัดของการวิจัย: การเก็บข้อมูลในการวิจัยนี้อยู่ในช่วงที่เชื้อโคโรนาไวรัส COVID-19 กำลังระบาด ทำให้มีผู้ป่วยที่มารับบริการยินดีเข้าร่วมการศึกษาและที่สะดวกให้ติดตามการรักษาค่อนข้างจำกัด ซึ่งอาจแตกต่าง

จากในสถานการณ์ปกติ ซึ่งทำให้ภาระงานของผู้ให้บริการอาจแตกต่างจากการทำงานปกติที่ผ่านมา และหากนำเครื่องมือ ARMOR ไปใช้ต่อไปในวงกว้าง กลุ่มผู้ให้บริการอาจมีความเห็นแตกต่างออกไป

ข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยในอนาคต: แนวทางการสั่งใช้ยาที่พัฒนาขึ้นใช้ในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพศูนย์อนามัยที่ 2 พิชณุโลก นี้พัฒนาจากปัญหาของโรงพยาบาลในระดับปฐมภูมิ ในกรณีที่ไปโรงพยาบาลอื่นที่มีขนาดใหญ่ หรือเป็นคลินิกผู้สูงอายุในโรงพยาบาลที่มียาเฉพาะทางจำนวนมากอาจนำเครื่องมือนี้ไปประยุกต์ใช้และเชื่อมโยงกับโปรแกรมการสั่งใช้ยาเพื่อให้สะดวกมากขึ้น รวมถึงสามารถนำประยุกต์กับกลุ่มโรคอื่นในผู้สูงอายุได้

สรุปผลการวิจัย

การบริหารความเสี่ยงในการใช้ยาร่วมกันหลายขนานระดับบุคคลในกลุ่มผู้รับบริการโรคไม่ติดต่อเรื้อรังสูงอายุของแผนกบริการผู้ป่วยนอก โดยเครื่องมือ ARMOR พบว่าสามารถบริหารจัดการความเสี่ยงในการใช้ยาของแผนกผู้ป่วยนอกในโรงพยาบาลระดับปฐมภูมิได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ (Medication Adherence Scale in Thais หรือ MAST[®] ของอมรพรรณ ศุภจรรย์ และคณะ) นายแพทย์บุญฤทธิ์ สุจริตต์ ผู้อำนวยการศูนย์อนามัยที่ 2 พิชณุโลก และทันตแพทย์ฉัตรภัทร คงปั้น รองผู้อำนวยการศูนย์อนามัยที่ 2 พิชณุโลก (ด้านบริการ) รวมถึงเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 2 ที่สนับสนุนให้งานวิจัยชิ้นนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

ภาคผนวก

แบบบันทึกการจัดการการใช้ยาร่วมกันหลายขนานในผู้สูงอายุระดับบุคคล ของแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 2 พิชณุโลกโดยใช้เครื่องมือ ARMOR TOOL หน้า 11-12

ลำดับอาสาสมัคร.....

แบบบันทึกการจัดการการใช้ยาร่วมกันหลายขนานในผู้สูงอายุระดับบุคคล ของแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ ศูนย์อนามัยที่ 2 พิษณุโลกโดยใช้เครื่องมือ ARMOR TOOL
ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

HN.....อายุ.....ปี เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง
โรคประจำตัว ☐ DM ☐ HT ☐ DLP ☐ อื่นๆ ระบุ.....
ประวัติการทกล้ม (ใน 1 ปีที่ผ่านมา) ☐ ไม่มี ☐ มี ระบุจำนวน.....ครั้ง/ปี

ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่ได้รับจากแหล่งอื่น (ที่ใช้ติดต่อกันเป็นประจำ) ☐ ไม่ได้ใช้ยา/ผลิตภัณฑ์อื่น
☐ ใช้ยา/ผลิตภัณฑ์อื่นร่วมด้วย (ระบุ).....
.....

ส่วนที่ 2 ข้อมูลยา

1. A: Assess (ยาที่ได้รับประจำ+ยาที่รับวันนี้)		2. R: Review (สิ่งที่พบ)
ยากลุ่ม NCD	DM ☐ Glipizide ☐ Metformin ☐ Insulin	☐ Hypoglycemia ☐ GI complaint ☐ Fall/fracture **กรณีให้ Metformin ☐ eGFR <30 : หยุดยา ☐ eGFR = 30-45 : หยุดยาหรือลดขนาดครึ่งหนึ่ง
	HT ☐ Amlodipine ☐ Manidipine ☐ Enalapril ☐ Losartan ☐ Atenolol ☐ Propranolol ☐ Doxazosin ☐ Hydralazine ☐ Furosemide ☐ HCTZ	☐ Orthostatic hypotension ☐ Fall/fracture **กรณีให้ Amlodipine ☐ Constipation **กรณีให้ Enalapril/Losartan ☐ Hyperkalemia ☐ Bradycardia ☐ Syncope **กรณีให้ β -blocker, α -blocker ☐ Bradycardia ☐ Syncope ☐ Urine incontinence **กรณีให้ Diuretics ☐ Hyperkalemia ☐ Hyperuricemia ☐ Urine incontinence **กรณีให้ Hydralazine ☐ Tachycardia ☐ Palpitations ☐ Headache
	DLP ☐ Simvastatin ☐ Atorvastatin ☐ Gemfibrozil	☐ Rhabdomyolysis ☐ Myalgia ☐ Myopathy ☐ Myositis ☐ Dyspepsia ☐ GI bleeding
ยากลุ่ม PIM/PPO	Primary and Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease ☐ ASA 81 mg	
	1. First generation antihistamine ☐ CPM ☐ Dimenhydrinate	☐ Fall/fracture ☐ Rapid cognitive decline
	2. Antispasmodics ☐ Dicyclomine	☐ Delirium ☐ Orthostatic hypotension ☐ Bradycardia
	3. Muscle relaxant ☐ Orphenadrine	☐ Anticholinergic effect (ตาพร่า ปากแห้ง คอแห้ง ใจสั่น เหงื่อออก ปัสสาวะคั่ง ท้องผูก)
	4. Antidepressant ☐ Amitriptyline	
	5. Benzodiazepine ☐ Lorazepam ☐ Diazepam	
	6. Proton-pump inhibitors ☐ Omeprazole	☐ Fracture/Bone loss ☐ ท้องผูก (กรณี longterm)
	7. NSAIDs ☐ Ibuprofen ☐ Naproxen ☐ Celecoxib	☐ Dyspepsia ☐ GI bleeding ☐ Increase of blood pressure ☐ Heart failure
	8. Steroid ☐ Prednisolone	☐ Dyspepsia ☐ GI bleeding
	9. Opioids ☐ Tramadol	☐ Nausea vomiting ☐ Constipation ☐ Fall/fracture ☐ กลืนไม่ค่อยลง ลิ้นแข็ง
	10. Antigout ☐ Colchicine	☐ Rhabdomyolysis

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

เอกสารอ้างอิง

1. ชนิดา พลอยเลื่อมแสง, กรรณิกา เทียรณินิฏกุล, จันทร์จิรา ชอบประดิษฐ์, สุรศักดิ์ สุนทร, วิมล สุวรรณเกษาวงศ์. โครงการวิจัยการพัฒนารายการยาเพื่อใช้คัดกรอง และลดโอกาสการเกิดปัญหาจากการใช้ยาในผู้สูงอายุ. นนทบุรี: สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข; 2554. IHPF/QUM 058-04/2554.
2. พลสิทธิ์พล วัชรวงศาวัน. ผู้ป่วยสูงอายุและการใช้ยาาร่วมกันหลายขนาน: แนวทางการปรับปรุงการใช้ยาในแผนกผู้ป่วยนอก. ธรรมศาสตร์เวชสาร. 2559;16:50-9.
3. ศิริสา เรื่องฤทธิ์ชาญกุล. การใช้ยาาร่วมกันหลายขนานในผู้สูงอายุ. รามาธิบดีเวชสาร. 2561;41:95-104.
4. Martin D, Tony A., Rupert P. Polypharmacy and medicines optimization making it safe and sound [Internet]. London: The King's fund; 2013 [cited 2019 Jul 15]. Available from : https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kings-fund-nov13.pdf
5. Bulloch MN, Olin JL. Instruments for evaluating medication use and prescribing in older adults. J Am Pharm Assoc (2003). 2014;54(5):530-7.
6. Haque R. ARMOR: a tool to evaluate polypharmacy in elderly persons. Ann Longterm Care. 2009;17:26-30.
7. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes 2020. Diabetes Care. 2020;43(Supplement 1):S98-110.
8. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73(24):3168-209.
9. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2560. พิมพ์ครั้งที่ 3. ปทุมธานี: ร่มเย็นมีเดีย; 2560.
10. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562. พิมพ์ครั้งที่ 1. เชียงใหม่: ทริค ดิจิทัล; 2562.
11. สมาคมโรคหลอดเลือดแดงแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติ เพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด พ.ศ. 2559. พิมพ์ครั้งที่ 1. ปทุมธานี: เอพลัส พริน; 2559.
12. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. คำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนทำการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2558 [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 17 มิถุนายน 2562]. สืบค้นจาก: http://doh.hpc.go.th/data/HL/CKD_2015.pdf
13. The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2019;67(4):674-94.
14. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. 2015;44(2):213-8.
15. อมรรพรธรรม ศุภจำรูญ, สงวน ลือเกียรติบัณฑิต, วรณัฐ แสงเจริญ. ความตรงและความเที่ยงของแบบวัดความร่วมมือในการใช้ยาสำหรับชาวไทย: การทดสอบในผู้ป่วยโรคเบาหวาน. วารสารเภสัชกรรมไทย. 2561;10:607-19.
16. ศิริสา เรื่องฤทธิ์ชาญกุล, อธิษฐา ไกรฤทธิ์, กรองทอง พุฒโกสิน, สิริธร ฉันทศิริกาญจน, ทวีวัฒน์ อัศวโกสิน, ศุภศิลา สระเยี่ยม. การใช้ยาาร่วมกันหลายขนานของผู้ป่วยสูงอายุที่รับการรักษาแผนกตรวจโรคผู้ป่วยนอกอายุรกรรมโรงพยาบาลรามาธิบดี. วารสารพิษวิทยาไทย. 2561;33(1):35-50.
17. Sechana K, Rashmi A. Assessment on prevalence of polypharmacy in geriatric patients with cardiovascular diseases. IJISRT. 2020;5:397-408.
18. ธราดล โพธิษา, น้ำเงิน จันทรมณี, ทวีวรรณ ศรีสุขคำ. ปัจจัยทำนายความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงในชุมชนแห่งหนึ่งของจังหวัดพะเยา. วารสารเภสัชกรรมไทย. 2563;13:400-11.
19. กมลนันทน์ ม่วงยิ้ม, วิบูลย์ พัฒนนามกุล, อาริรัตน์ บากสะแต, จำปี วงศ์นาค, ยลฤดี ตันทสิทธิ์, สุกัญญา หมวดทอง. ความตระหนักเกี่ยวกับการใช้ยาอย่างสมเหตุผลในบุคลากรทางการแพทย์. นนทบุรี: สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข; 2560.
20. Jeffrey E. Reducing polypharmacy in the elderly [dissertation]. Nevada: Touro University; 2018 [cited 2022 Jul 21]. Available from: https://www.doctorsofnursingpractice.org/wp-content/uploads/project_form/complete_210618063923.pdf

การเปรียบเทียบผลลัพธ์และต้นทุนของการใช้ปากกาและเข็มฉีดยาสำหรับอินซูลินชนิดผสม 70/30 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

Comparison of Outcomes and Costs between Pen Device and Syringe Usage for Premixed 70/30 Insulin in Diabetic Type 2 Patients

อณัญญา สองเมือง, ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมคลินิก)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลวารินชำราบ
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: ananyasongmuang@gmail.com

Ananya Songmuang, B.Sc., M.Pharm (Clinical Pharmacy)
Pharmacy Department, Warinchamrab Hospital
Corresponding author, e-mail: ananyasongmuang@gmail.com

ธนัญชา สองเมือง, ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมคลินิก)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลวารินชำราบ
e-mail: thanatcha.so.62@ubu.ac.th

Thanatcha Songmuang, B.Sc.,
M.Pharm (Clinical Pharmacy)
Pharmacy Department, Warinchamrab Hospital
e-mail: thanatcha.so.62@ubu.ac.th

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: อินซูลินชนิดผสม 70/30 ถูกกำหนดขนาดยามาในอัตราส่วนคงที่ จึงมีข้อจำกัดในการปรับขนาดยา โรงพยาบาลวารินชำราบมีการฉีดอินซูลิน 2 รูปแบบ ได้แก่ แบบปากกา และเข็มฉีดยา ซึ่งมีความยากง่ายในการบริหารยาต่างกัน รูปแบบยาก็อาจส่งผลต่อผลการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดที่ต่างกัน

วัตถุประสงค์: เปรียบเทียบผลการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย ต้นทุนอินซูลินชนิดผสม 70/30 และเวชภัณฑ์ที่ใช้ร่วม ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับอินซูลินชนิดผสม 70/30 รูปแบบปากกาและเข็มฉีดยา

วิธีวิจัย: การศึกษาย้อนหลังจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มารับบริการแบบผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลวารินชำราบได้รับอินซูลินชนิดผสม 70/30 รูปแบบปากกาหรือเข็มฉีดยา ติดตามเป็นเวลา 36 เดือน ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับปากกา 508 คน และได้รับเข็มฉีดยา 743 คน เปรียบเทียบร้อยละการควบคุมระดับ

Abstract

Background: Because premixed 70/30 insulin is a fixed dose medication, dosing adjustments are limited. Penfill and insulin syringe are the insulin devices available at Warinchamrab Hospital. These devices are used by different techniques, which may result in a variation of blood sugar control outcomes.

Objectives: To compare the percentage of blood sugar control that achieve goal and the costs associated with insulin administration between the penfill users and the syringe users of premixed 70/30 insulin in type 2 diabetic patients.

Method: A retrospective study of data taken from electronic medical records of type 2 diabetic patients who have been treated as out-patients with penfill or syringe of premixed 70/30 insulin. The number of enrolled patients were 508 in the group of penfill users and 743

รับบทความ: 11 มิถุนายน 2565

แก้ไข: 30 พฤศจิกายน 2565

ตอบรับ: 10 ธันวาคม 2565

น้ำตาลในเลือดโดยประเมินจากค่า hemoglobin A1c (HbA1c) และ fasting blood sugar (FBS) อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย รวมถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ต้นทุนรวมเฉลี่ยต่อครั้งของอินซูลินรูปแบบปากกาและเข็มฉีดยารวมถึงเวชภัณฑ์ที่ใช้ร่วม

ผลการวิจัย: จำนวนครั้งที่ระดับน้ำตาลในเลือด HbA1c และ FBS ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ปากกาและเข็มฉีดยา อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายร้อยละ 67.3, 42.8 (p -value < 0.001) และ 52.6, 49.9 (p -value = 0.008) ตามลำดับ ผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ปากกามีโอกาสควบคุมระดับ HbA1c ให้ อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย 2.39 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ เข็มฉีดยา (aOR = 2.39, 95%CI 1.85-3.08, p -value < 0.001) ในขณะที่โอกาสในการควบคุมระดับ FBS ไม่ ต่างกัน โดยผู้ป่วยที่พบปัญหาความร่วมมือในการปรับ พฤติกรรมการกินและการใช้ยาเบาหวานรูปแบบปรับ ประทานร่วมมีโอกาสควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดทั้ง HbA1c และ FBS อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายได้น้อยกว่ากลุ่ม ที่ไม่พบปัญหาและกลุ่มที่ไม่ใช้ยาปรับประทานร่วม ตาม ลำดับ ต้นทุนรวมเฉลี่ยต่อครั้งของยาและเวชภัณฑ์ที่ใช้ ร่วมในกลุ่มที่ใช้ปากกาและกลุ่มที่ใช้เข็มฉีดยาเป็นเงิน 186.00 และ 241.80 บาท ตามลำดับ

บทสรุป: ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับอินซูลิน ชนิดผสม 70/30 แบบปากกามีโอกาสควบคุมระดับ HbA1c ได้มากกว่ากลุ่มที่ใช้เข็มฉีดยา โดยต้นทุนรวม เฉลี่ยต่อครั้งของยาและเวชภัณฑ์ที่ใช้ร่วมในกลุ่มที่ใช้ ปากกาต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้เข็มฉีดยา

in the group of syringe users. Both groups were followed for 36 months from January 1, 2010 to December 31, 2021. Compare the percentages of hemoglobin A1c (HbA1c) and fasting blood sugar (FBS) that achieved the treatment goal of the penfill group and the syringe users group. Factors associated blood sugar control, and average costs per visit of medical and non-me-
dical supplies were also studied.

Results: Target achievement rates in patients using penfill and syringe insulin were 67.3% and 42.8% (p -value < 0.001) for HbA1c, and 52.6% and 49.9% (p -value = 0.008) for FBS, respectively. The penfill group increased odds of the achieved goal for HbA1c 2.39 times compared with the syringe group (aOR = 2.39, 95%CI 1.85-3.08, p -value < 0.001). Whereas the odds of achieving the goal for FBS was not different. Patients with diet control problem and those who received oral glycemic drug had decreased odds of the achieved HbA1c and FBS targets when compared to patients who had no diet control problem and did not receive an oral glycemic drug, respectively. The average costs of medical and non-medical supplies per visit for the penfill and the syringe users groups were 186.00 and 241.80 baht, respectively.

Conclusion: Type 2 diabetic patients who received premixed 70/30 insulin in the penfill group had higher HbA1c target achievement rate than the syringe users group. Cost of medication and devices per visit were lower in the penfill group compared to the syringe users group.

คำสำคัญ: ปากกาอินซูลิน; เข็มฉีดยาอินซูลิน; เบาหวาน ชนิดที่ 2; อินซูลินชนิดผสม 70/30

Keyword: penfill insulin; syringe insulin; type 2 diabetes; premixed 70/30 insulin

การอ้างอิงบทความ:

อนัญญา สองเมือง, ธนัญญา สองเมือง. การเปรียบเทียบผลลัพธ์และต้นทุนของการใช้ปากกาและเข็มฉีดยาสำหรับอินซูลินชนิดผสม 70/30 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(3):202-17.

บทนำ

โรคเรื้อรังเป็นปัญหาสุขภาพที่ทั่วโลกกำลังให้ความสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคเบาหวาน (diabetes mellitus) ซึ่งแบ่งออกเป็น 4 ชนิด ได้แก่ เบาหวานชนิดที่ 1 เบาหวานชนิดที่ 2 เบาหวานที่มีสาเหตุจำเพาะ และเบาหวานขณะตั้งครรภ์ โดยเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes) เป็นเบาหวานที่พบเป็นส่วนใหญ่ หากผู้ป่วยเบาหวานไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในค่าเป้าหมายได้ จะส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ตามมาหลายระบบของร่างกาย ทั้งภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันและภาวะแทรกซ้อนเรื้อรัง นำไปสู่ความพิการและเสียชีวิตก่อนวัยอันควร ส่งผลกระทบต่อการดำรงชีวิต ภาวะเศรษฐกิจ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ครอบครัว รวมถึงประเทศชาติ¹ ดังนั้น ผู้ป่วยจึงควรดูแลตนเองด้วยการใช้ยาตามแผนการรักษาของแพทย์ และปรับพฤติกรรมให้สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในค่าเป้าหมายได้ เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ

แนวทางการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งจาก The American Diabetes Association (ADA) Standards of Medical Care in Diabetes ปี ค.ศ. 2021 และแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน ประเทศไทย ปี พ.ศ. 2560 ให้คำแนะนำสำหรับการใช้อินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในค่าเป้าหมายได้โดยการใช้ยารับประทานตั้งแต่ 2 ขนานขึ้นไป หรือในผู้ป่วยที่มีปัญหาการทำงานของไตบกพร่องที่ไม่สามารถใช้อินซูลินที่แนะนำเป็นทางเลือกแรกได้^{2,3} ดังนั้น อินซูลินจึงเป็นยาที่มีความสำคัญในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนจากการไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในค่าเป้าหมายได้

Citation:

Songmuang A, Songmuang T. Comparison of outcomes and costs between pen device and syringe usage for premixed 70/30 insulin in diabetic type 2 patients. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(3):202-17.

หมายได้ และมีความสำคัญในผู้ป่วยที่มีระดับการทำงานของไตที่แย่งลง

เภสัชจลนศาสตร์ของยาฉีดอินซูลินที่มีความใกล้เคียงกับการทำงานของอินซูลินในภาวะร่างกายปกติ คือ อินซูลินชนิดออกฤทธิ์ยาว ได้แก่ glargine insulin และ detemir insulin เป็นต้น ร่วมกับอินซูลินแบบออกฤทธิ์เร็วตามมื้ออาหาร ได้แก่ lispro insulin, aspart insulin และ glulisine insulin เป็นต้น แต่เนื่องจากการใช้ยาฉีดอินซูลินให้ได้ใกล้เคียงกับการทำงานของอินซูลินในภาวะร่างกายปกติผู้ป่วยต้องมีความพร้อมในด้านความรู้และต้องใช้อินซูลิน 2 ขนาน ต้องฉีดยาหลายครั้งต่อวัน จึงอาจส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยา อีกทั้งข้อจำกัดของรายการยาในบัญชียาของโรงพยาบาล เมื่อพิจารณาร่วมกันแล้ว ยาฉีดอินซูลินชนิดผสม 70/30 ซึ่งประกอบด้วย 70% NPH (Neutral Protamine Hagedorn หรือ isophane insulin) และ 30% RI (regular insulin) โดย NPH จะเป็นอินซูลินชนิดออกฤทธิ์นาน และ RI จะเป็นอินซูลินชนิดออกฤทธิ์สั้น จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่แพทย์นิยมใช้ แม้ว่าจะเป็นทางเลือกรองในแง่อัตราเร็วของการออกฤทธิ์ทางเภสัชจลนศาสตร์ แต่เป็นทางเลือกที่ดีในแง่ของการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา เนื่องจากบริหารยา 1 ครั้ง ได้ยา 2 ขนาน⁴

สำหรับโรงพยาบาลวชิรพยาบาล โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่มีผู้ป่วยจำนวนมากเป็นอันดับต้น ๆ ของโรงพยาบาล และเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยเบาหวานสะสมโรงพยาบาลวชิรพยาบาล ในปี พ.ศ. 2564 พบว่ามีจำนวนมากถึง 8,642 ราย ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร้อยละ 89.2 จำนวนผู้ป่วยสะสมที่ได้รับอินซูลินในช่วง 7 ปีหลังนี้มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น จาก 1,573 รายใน

ปี พ.ศ. 2558 เป็น 2,557 ราย ในปี พ.ศ. 2564 จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับอินซูลินเป็นผู้ป่วยที่ได้รับอินซูลินชนิดผสม 70/30 ร้อยละ 66.3 ซึ่งอินซูลินชนิดผสม 70/30 จัดอยู่ในประเภทยาในบัญชียาหลักแห่งชาติบัญชี ก⁵ โดยรูปแบบของการฉีดอินซูลินโรงพยาบาลวารินชำราบ มี 2 แบบ ได้แก่ การใช้ปากกา และการใช้เข็มฉีดยา สำหรับอินซูลินเดิมมีข้อจำกัดในการสั่งใช้ คือผู้ป่วยต้องชำระค่าปากกาเอง แต่ในปัจจุบันผู้ป่วยรายใหม่ที่แพทย์ประเมินแล้วว่ามีความจำเป็นต้องใช้ปากกา เช่น สูงอายุ ไม่สามารถใช้เข็มฉีดยาอินซูลินได้ แพทย์สามารถสั่งใช้อินซูลินรูปแบบปากกาได้โดยที่ผู้ป่วยไม่ต้องชำระเงินค่าปากกา อย่างไรก็ตาม ทีมสหวิชาชีพที่ดูแลผู้ป่วยเบาหวาน ยังมีข้อสงสัยว่าการใช้อินซูลินชนิดผสม 70/30 รูปแบบปากกาดีกว่ารูปแบบเข็มฉีดยาจริงหรือไม่ ทั้งในด้านการเกิดปัญหาจากการใช้ยา ผลลัพธ์ในการรักษาและต้นทุนจากยาและเวชภัณฑ์ที่ใช้ นอกจากนี้ขนาดยาที่ถูกกำหนดมาในอัตราส่วนคงที่ ทำให้เป็นข้อจำกัดในการปรับขนาดยาในผู้ป่วย จากการทบทวนการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า มีการศึกษาเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ในผู้ป่วยเบาหวาน แต่ไม่ได้แยกประเภทของผู้ป่วยเบาหวานและยาฉีดอินซูลินในการศึกษาก็รวมทุกชนิด⁶⁻⁸ อีกทั้ง มีการศึกษาก่อนหน้าที่ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้แก่ เพศ ดัชนีมวลกาย ระยะเวลาการเป็นเบาหวาน การมีโรคร่วม พฤติกรรมการรับประทานอาหาร พฤติกรรมการรับประทานยา ความรู้เรื่องเบาหวาน การสนับสนุนจากสังคม⁹⁻¹¹ แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่ศึกษาเปรียบเทียบการใช้อินซูลินชนิดผสม 70/30 รูปแบบปากกากับการใช้เข็มฉีดยา ดังนั้น ทีมผู้วิจัยจึงต้องการทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานเฉพาะกลุ่มเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้อินซูลินชนิดผสม 70/30 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้ปากกา และเข็มฉีดยาสำหรับอินซูลินในด้านผลลัพธ์ทางคลินิก ต้นทุนอินซูลินและเวชภัณฑ์ที่ใช้ร่วม และศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในบริบทของโรงพยาบาลวารินชำราบ

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบผลการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดโดยประเมินจากค่า hemoglobin A1c (HbA1c) และ fasting blood sugar (FBS) อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายและต้นทุนอินซูลินชนิดผสม 70/30 และเวชภัณฑ์ที่ใช้ร่วม ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับอินซูลินชนิดผสม 70/30 รูปแบบปากกาและเข็มฉีดยา

นิยามศัพท์

อินซูลินชนิดผสม 70/30 (premixed 70/30 insulin): หมายถึง ยาฉีดชนิดที่นำอินซูลิน 2 ชนิดผสมรวมกัน ประกอบด้วย Neutral Protamine Hagedorn (NPH; หรือ isophane insulin) 70% + regular insulin (RI) 30%

ระดับน้ำตาลในเลือดในช่วงเป้าหมาย: ระดับน้ำตาลในเลือดหลังงดอาหาร 8 ชั่วโมง (fasting blood sugar; FBS) 70-130 mg/dL และระดับน้ำตาลในเลือดสะสมในช่วง 2-3 เดือนที่ผ่านมา (hemoglobin A1c; HbA1c) < 7%

ปัญหาจากการใช้ยา (drug related problems): ในการศึกษาครั้งนี้ หมายถึง ปัญหาจากการใช้ยาที่มีบันทึกในฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล¹² ที่เกี่ยวกับการได้รับอินซูลินชนิดผสม 70/30 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โรงพยาบาลวารินชำราบ ได้แก่ ปัญหาความร่วมมือในการใช้ยา (ผู้ป่วยฉีดยาไม่ถูกต้องตามเทคนิค ผู้ป่วยฉีดยาไม่ถูกต้องตามขนาดที่แพทย์สั่งใช้ ผู้ป่วยขาดนัด/ขาดยา ผู้ป่วยขาดความรู้ในการแก้ไขและป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา) ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ผู้ป่วยไม่ได้รับยาที่ควรได้รับ ผู้ป่วยต้องได้รับการติดตามประสิทธิผลจากการใช้ยา ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดสูงกว่าที่ควรได้รับ ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่ต่ำกว่าที่ควรได้รับ ผู้ป่วยได้รับยาไม่เหมาะสมกับภาวะที่ผู้ป่วยเป็นขณะนั้น ผู้ป่วยต้องได้รับการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา

ต้นทุน: ในการศึกษาครั้งนี้หมายถึง ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ของยาและเวชภัณฑ์ที่ไม่ใช่ยา ได้แก่ 70% NPH/

30% RI รูปแบบสำหรับเติมปากกาอินซูลิน 300 unit/vial ราคา 87 บาท/vial และรูปแบบ vial สำหรับใช้กับเข็มฉีดยาอินซูลิน 1,000 unit/vial ราคา 65 บาท/vial เวชภัณฑ์ที่ใช้ร่วม ได้แก่ เข็มฉีดยาอินซูลิน รุ่น U-100 ขนาด 1 mL 29Gx½" (0.33 x 13 mm) สั่งจ่าย 1 เข็ม/วัน ราคา 2.50 บาท/เข็ม ปากกาอินซูลินรุ่น Novopen®3 หรือ Novopen®4 จำนวน 1 อัน ในระยะเวลา 3 ปี ที่ทำการติดตามผู้ป่วย ราคา 430 บาท/ด้าม เข็มสำหรับปากกาอินซูลิน (pen needle) รุ่น number 8 ขนาด 0.3x8 mm 30G สั่งจ่าย 1 เข็ม/3 วัน ราคา 4.50 บาท/เข็ม สำลี 1 ห่อขนาดเล็ก/เดือน ราคา 8.00 บาท/ห่อ และแอลกอฮอล์ 60 mL/ขวด 1 ขวด/เดือน ราคา 8.50 บาท/ขวด เป็นต้นทุนในมุมมองของผู้ให้บริการ ปรับต้นทุนให้เป็นมูลค่าปัจจุบันในปีงบประมาณ 2565 โดยใช้ราคาทุนจากบัญชียาโรงพยาบาลวารินชำราบ¹³ คำนวณต้นทุน

รวมของผู้ป่วยแต่ละคนมารวมทั้งหมด แล้วหาค่าเฉลี่ย

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

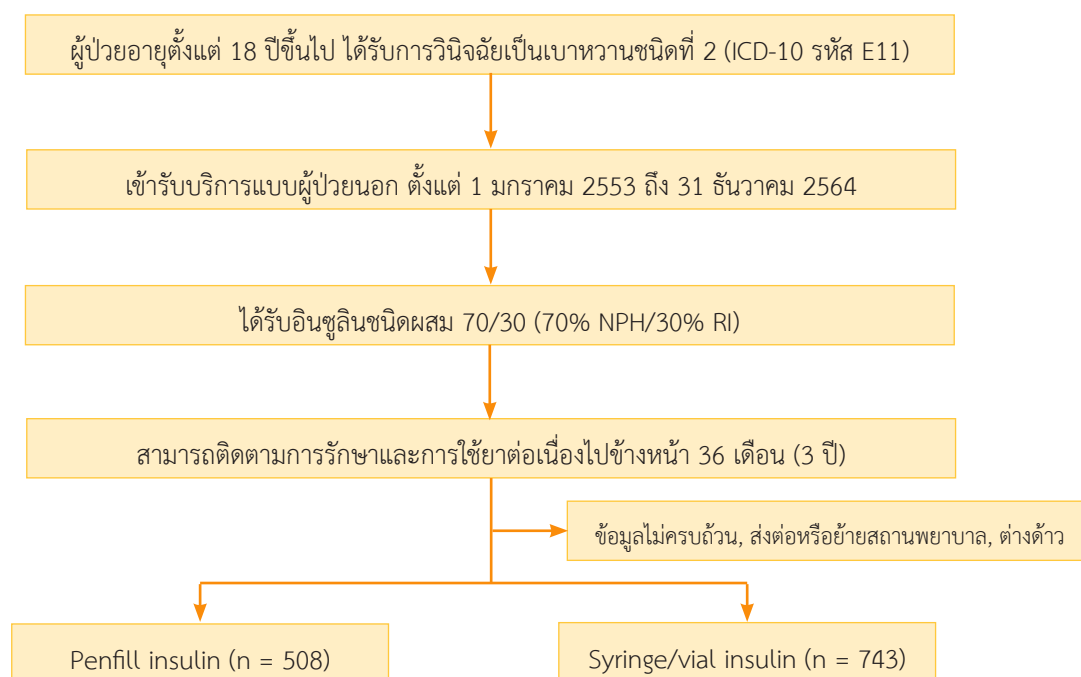
การศึกษาย้อนหลัง

ขอบเขตการศึกษา

วิเคราะห์ฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับอินซูลินชนิดผสม 70/30 รูปแบบปากการุ่น Novopen®3/Novopen®4 หรือเข็มฉีดยาอินซูลิน ที่เข้ารับบริการแบบผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลวารินชำราบ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 (แผนภาพที่ 1)

ประชากร

เกณฑ์การคัดเลือก: ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ได้



(ICD-10 = International Classification of Diseases Version 10, NPH = Neutral Protamine Hagedorn, RI = Regular Insulin)

แผนภาพที่ 1 ขั้นตอนการศึกษา

รับการวินิจฉัยเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 (ICD-10 รหัส E11) ได้รับอินซูลินชนิดผสม 70/30 รูปแบบปากกาหรือเข็มฉีดยาไม่น้อยกว่า 15 วัน และเป็นผู้ที่ไม่เคยได้รับอินซูลินอื่นมาก่อน ในช่วงตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 และสามารถติดตามการรักษาและการใช้ยาต่อเนื่องเป็นเวลา 36 เดือนหลังการคัดเข้า จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564

เกณฑ์การคัดออก: ผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่ครบถ้วน ผู้ป่วยส่งต่อหรือย้ายสถานพยาบาล และผู้ป่วยที่ไม่ใช่สัญชาติไทย

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา: ได้แก่

- ฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ใช้คำสั่ง SQL ในการดึงข้อมูล และเภสัชกร 3 คน ทำการสุ่มตรวจสอบรายละเอียดของข้อมูลร้อยละ 30 ก่อนนำข้อมูลมาวิเคราะห์

- แบบเก็บข้อมูล บันทึกข้อมูล ได้แก่ เลขประจำตัวผู้ป่วย อายุ เพศ ส่วนสูง น้ำหนัก สิทธิการรักษา วัน/เดือน/ปีครั้งแรกที่วินิจฉัยเป็นเบาหวาน วัน/เดือน/ปีล่าสุดที่วินิจฉัยเป็นเบาหวาน ประเภทของอุปกรณ์ฉีดอินซูลิน โรคประจำตัวที่มีการลงวินิจฉัยร่วม วัน/เดือน/ปีที่ได้รับอินซูลินชนิดผสม 70/30 วิธีบริหารอินซูลินชนิดผสม 70/30 ยาเบาหวานชนิดรับประทานที่ได้รับร่วม ผลตรวจ FBS ผลตรวจ HbA1c

- รายงานภาพรวมการเกิดปัญหาจากการใช้ยาที่เกี่ยวข้องกับอินซูลิน

- โปรแกรมวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย: ใช้สถิติเชิงพรรณนา นำเสนอเป็นร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ independent t-test และ chi-squared test ในระดับนัยสำคัญ $p\text{-value} < 0.05$

ข้อมูลปัญหาจากการใช้ยา: ใช้สถิติเชิงพรรณนา นำเสนอเป็นร้อยละ ค่าเฉลี่ย

ข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิก: HbA1c และ FBS ใช้ค่า single value ทุกครั้งที่มีการตรวจ และนำเสนอเป็นจำ-

นวนครั้งในภาพรวมผู้ป่วยทุกราย และจำนวนครั้ง (ร้อยละ) ที่เข้าเกณฑ์ค่าเป้าหมาย โดยใช้สถิติ chi-squared test ในการเปรียบเทียบความแตกต่าง ในระดับนัยสำคัญ $p\text{-value} < 0.05$

ต้นทุนยาและเวชภัณฑ์: ใช้สถิติเชิงพรรณนา นำเสนอเป็นมูลค่ารวมและค่าเฉลี่ย

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเป้าหมาย: ใช้สมการ

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_{13} X_{13} + \varepsilon$$

โดย

Y คือ การควบคุมระดับน้ำตาลได้ตามค่าเป้าหมาย (ควบคุมได้ ควบคุมไม่ได้)

X_1 คือ อุปกรณ์ที่ใช้ในการฉีดอินซูลิน (ปากกา เข็มฉีดยา)

X_2 คือ เพศ (ชาย หญิง)

X_3 คือ ระยะเวลาการเป็นเบาหวาน

X_{4-8} คือ ขนาดอินซูลิน 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, มากกว่า 50 ยูนิต/วัน ตามลำดับ

X_9 คือ การพบปัญหาจากการใช้ยา (พบ ไม่พบ)

X_{10} คือ การพบปัญหาความร่วมมือในการใช้ยา (พบ ไม่พบ)

X_{11} คือ การพบปัญหาความร่วมมือในการรับประทานการรับประทานอาหาร (พบ ไม่พบ)

X_{12} คือ การมีโรคร่วม (มี ไม่มี)

X_{13} คือ การมียาเบาหวานรับประทานร่วม (มี ไม่มี)

β_0 คือ ค่าคงที่ (constant) ของสมการถดถอย

β_{1-13} คือ ค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย (regression coefficient) ของตัวแปรอิสระ

ε คือ ค่าความคลาดเคลื่อน (error or residual)

โดยใช้สถิติ multiple logistic regression นำเสนอเป็นค่า adjusted odds ratio (aOR) ในช่วงความเชื่อมั่น 95% confidence interval

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

การศึกษานี้ผ่านการรับรองโครงการวิจัยโดยคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดอุบลราชธานี เลขที่ SSJ.UB 2565-

006 และได้รับอนุญาตจากโรงพยาบาลวชิรพยาบาลให้
ใช้ฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยในช่วง
ที่ทำการศึกษา

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษานี้มีจำนวน 1,251 ราย
เป็นผู้ป่วยใช้ยาแบบปากกา 508 ราย และผู้ป่วยใช้ยา
แบบเข็มฉีดยา 743 ราย

กลุ่มผู้ป่วยใช้ยาแบบปากกาและกลุ่มผู้ป่วยใช้
ยาแบบเข็มฉีดยา มีอายุเฉลี่ย 58.1 ± 12.8 และ 55.8 ± 12.6 ปี ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อย-
ละ 62.8 และ 60.4 ตามลำดับ และมีค่า BMI อยู่ในช่วง
18.5 – 25.0 ร้อยละ 57.7 และ 52.4 ตามลำดับ ผู้ป่วย
ได้รับอินซูลินเฉลี่ย 26.8 ± 15.3 และ 25.2 ± 16.2 ยูนิต/
วัน ตามลำดับ โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม มีจำนวนผู้ป่วยที่มี
โรคร่วมไม่ต่างกัน (ตารางที่ 1)

พบรายงานเหตุการณ์ปัญหาจากการใช้ยาในกลุ่ม
ผู้ป่วยที่ใช้อินซูลินรูปแบบเข็มฉีดยา 320 เหตุการณ์ ซึ่ง
มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้อินซูลินรูปแบบปากกาที่พบ
เหตุการณ์ปัญหาจากการใช้ยา 52 เหตุการณ์ โดยปัญหา
จากการใช้ยาที่พบมากที่สุด คือ ปัญหาความร่วมมือใน
การใช้ยา รองลงมาคือ ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์
จากการใช้ยา และผู้ป่วยไม่ได้รับยาที่ควรได้รับ ตามลำดับ
พบอุบัติการณ์ความร่วมมือในการปรับพฤติกรรมการ
รับประทานอาหารในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้เข็มฉีดยามากกว่า
กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ปากกา (ตารางที่ 2)

2. ผลลัพธ์ทางคลินิก

ในด้านประสิทธิภาพ ผลลัพธ์ในการควบคุมระดับ
น้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย พบว่า จำนวน
ผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ปากกาอินซูลินและกลุ่มที่ใช้เข็มฉี-
ดยาอินซูลิน สามารถควบคุมระดับ HbA1c ให้อยู่ในเกณฑ์
เป้าหมายได้ร้อยละ 67.3 และ 42.8 ตามลำดับ ซึ่งกลุ่ม
ผู้ป่วยที่ใช้ปากกาสามารถควบคุมระดับ HbA1c ให้อยู่
ในเกณฑ์เป้าหมายได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้เข็มฉีดยา
อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.001$) และผู้-

ป่วยสามารถควบคุมระดับ FBS ให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย
ได้ ร้อยละ 52.6 และ 49.9 ตามลำดับ ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยที่
ใช้ปากกาสามารถควบคุมระดับ FBS ให้อยู่ในเกณฑ์เป้า-
หมายได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้เข็มฉีดยาอย่างมีนัย-
สำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.008$) (ตารางที่ 3)

ผลการศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการ
ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย
พบว่า กลุ่มที่ใช้ปากกาฉีดอินซูลินมีโอกาสควบคุมระดับ
HbA1c ให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายได้เป็น 2.39 เท่าเมื่อ
เทียบกับกลุ่มที่ใช้เข็มฉีดยา (aOR 2.39, 95%CI 1.85-
3.08, $p\text{-value} < 0.001$) โดยโอกาสในการควบคุมระดับ
FBS ให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ
ทางสถิติ (ตารางที่ 4)

โอกาสควบคุมระดับ HbA1c ให้อยู่ในเกณฑ์เป้า-
หมาย พบปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ดังนี้ ระยะเวลาการเป็น
เบาหวานที่นานมีโอกาสควบคุมระดับ HbA1c ให้อยู่ใน
เกณฑ์เป้าหมายเป็น 0.89 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ระยะ
เวลาการเป็นเบาหวานน้อยกว่า (aOR 0.89, 95%CI
0.86-0.92, $p\text{-value} < 0.001$) ขนาดอินซูลินที่ได้รับ
11-20 ยูนิตต่อวัน มีโอกาสควบคุมระดับ HbA1c ให้อยู่
ในเกณฑ์เป้าหมายเป็น 0.60 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้
รับอินซูลิน 0-10 ยูนิตต่อวัน (aOR 0.60, 95%CI 0.39-
0.93, $p\text{-value} = 0.023$) การพบปัญหาความร่วมมือ
ในการปรับพฤติกรรมรับประทานอาหารเช้า มีโอกาส
ควบคุมระดับ HbA1c ให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายเป็น 0.43
เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบปัญหาดังกล่าว (aOR 0.43,
95%CI 0.24-0.78, $p\text{-value} = 0.005$) ผู้ป่วยกลุ่มที่มี
ยาเบาหวานชนิดรับประทานร่วม มีโอกาสควบคุมระดับ
HbA1c ให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายเป็น 0.51 เท่าเมื่อเทียบ
กับกลุ่มที่ไม่มียาเบาหวานชนิดรับประทานร่วม (aOR
0.51, 95%CI 0.39-0.65, $p\text{-value} < 0.001$) (ตารางที่
4)

โอกาสควบคุมระดับ FBS ให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย
พบปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ดังนี้ เพศหญิง มีโอกาสควบคุม
ระดับ FBS ให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายเป็น 1.33 เท่า
เมื่อเทียบกับเพศชาย (aOR 1.33, 95%CI 1.03-1.69,

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป (n=1,251)	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มผู้ป่วยใช้ยา รูปแบบปากกา (n=508)	กลุ่มผู้ป่วยใช้ยา รูปแบบเข็มฉีดยา (n=743)	
1. เพศ			0.399 ^a
ชาย	189 (37.2)	294 (39.6)	
หญิง	319 (62.8)	449 (60.4)	
2. อายุเฉลี่ย (ปี±SD)	58.1 ± 12.8	55.8 ± 12.6	0.001 ^b
3. น้ำหนัก (กิโลกรัม±SD)	60.2 ± 11.5	60.7 ± 12.3	0.454 ^b
4. BMI (กิโลกรัม/เมตร ² ±SD)	24.4 ± 4.0	24.4 ± 4.5	0.994 ^b
5. ช่วง BMI (กิโลกรัม/เมตร ²)			0.002 ^a
< 18.5	20 (3.9)	64 (8.6)	
18.5 – 25.0	293 (57.7)	389 (52.4)	
25.1 – 30.0	151 (29.7)	198 (26.6)	
30.1 – 40.0	42 (8.3)	90 (12.1)	
> 40.0	2 (0.4)	2 (0.3)	
6. อายุเมื่อเริ่มวินิจฉัยเป็นเบาหวาน ปี±SD (Min - Max)	58.1 ± 12.8 (18.0 – 93.0)	55.7 ± 12.6 (18.0 – 92.7)	0.002 ^b
7. ระยะเวลาของการเป็นเบาหวาน (ปี±SD)	5.4 ± 3.9 (0.2 – 12.0)	6.1 ± 3.6 (0.2 – 12.0)	0.002 ^b
8. ระยะเวลาของการเริ่มอินซูลินนับจากวันแรกที่ได้รับ การวินิจฉัยเป็นเบาหวาน (ปี±SD)	1.0 ± 1.0 (0.1 – 3.0)	2.0 ± 1.2 (0.1 – 3.0)	0.001 ^b
9. โรคร่วม			0.359 ^a
ไม่มี	62 (12.2)	104 (14.0)	
มี* (3 อันดับแรก)	446 (87.8)	639 (86.0)	
ความดันโลหิตสูง	330	475	
ไตวายเรื้อรัง	208	296	
ไขมันในเลือดสูง	194	307	
10. ขนาดอินซูลินที่ได้รับเฉลี่ย (ยูนิต/วัน)	26.8 ± 15.3	25.2 ± 16.2	0.079 ^b

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป (n=1,251)	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มผู้ป่วยใช้ยา รูปแบบปากกา (n=508)	กลุ่มผู้ป่วยใช้ยา รูปแบบเข็มฉีดยา (n=743)	
11. ขนาดอินซูลินที่ได้รับ (ยูนิต/วัน)			0.265 ^a
0 – 10	50 (9.8)	86 (11.6)	
11 – 20	131 (25.8)	219 (29.5)	
21 – 30	139 (27.4)	212 (28.5)	
31 – 40	98 (19.3)	118 (15.9)	
41 – 50	43 (8.5)	50 (6.7)	
> 50	47 (9.3)	58 (7.8)	
12. ยาเบาหวานชนิดรับประทานที่ใช้ร่วม			< 0.001 ^a
Metformin	192 (37.8)	330 (44.4)	
Sulfonylurea group	87 (17.1)	195 (26.2)	
Pioglitazone	18 (3.5)	17 (2.3)	
13. จำนวน visit เฉลี่ย/ปี (ครั้ง±SD)	6.4 ± 1.4	5.8 ± 0.9	0.003 ^b
14. สัทธิการรักษ			0.001 ^a
ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	388 (76.4)	650 (87.5)	
เบิกได้/จ่ายตรง	51 (10.0)	53 (7.1)	
ประกันสังคม	23 (4.5)	13 (1.7)	
อื่น ๆ	46 (9.1)	27 (3.6)	

^a สถิติ Pearson's chi-squared test

^b สถิติ independent t-test

* ผู้ป่วย 1 ราย อาจมีมากกว่า 1 โรคร่วม

BMI = body mass index

p-value = 0.026) ระยะเวลาการเป็นเบาหวานที่นาน มีโอกาสควบคุมระดับ FBS ให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายเป็น 0.94 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ระยะเวลาการเป็นเบาหวาน น้อยกว่า (aOR 0.94, 95%CI 0.91-0.97, p-value < 0.001) ขนาดอินซูลินที่ได้รับมากกว่า 50 ยูนิตต่อวัน มี โอกาสควบคุมระดับ FBS ให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายเป็น

2.02 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอินซูลิน 0-10 ยูนิตต่อ วัน (aOR 2.02, 95%CI 1.13-3.61, p-value = 0.018) ส่วนปัจจัยอื่น ๆ พบว่าปัญหาการให้ความร่วมมือในการ ปรับพฤติกรรมมารับประทานอาหาร การมีโรคร่วม และ การมีารับประทานเบาหวานร่วม ล้วนมีโอกาควบคุม ระดับ FBS ให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่พบ

ปัญหาดังกล่าว (ตารางที่ 4)

3. ต้นทุนอินซูลินและเวชภัณฑ์ที่ใช้ร่วม

จากตารางที่ 5 แม้ว่ามูลค่าอินซูลินเฉลี่ยต่อครั้งของกลุ่มที่ใช้ยาแบบปากกาจะมากกว่ากลุ่มที่ใช้ยาแบบเข็มฉีดยา คือ 135.90 บาท/ครั้ง และ 69.60 บาท/ครั้ง ตามลำดับ แต่เวชภัณฑ์ที่ใช้ร่วมของกลุ่มที่ใช้ยาแบบปากกาน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ยาแบบเข็มฉีดยา คือ 50.10 บาท/ครั้ง และ 172.20 บาท/ครั้ง ตามลำดับ ดังนั้นมูลค่ารวมเฉลี่ยต่อครั้งของกลุ่มที่ใช้ยาแบบปากกา

จะน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ยาแบบเข็มฉีดยา คือ 186.00 บาท/ครั้ง และ 241.80 บาท/ครั้ง ตามลำดับ (ตารางที่ 5)

อภิปราย

การศึกษานี้มีจุดแข็งในด้านข้อมูลที่น่ามาวิเคราะห์เนื่องจาก ข้อมูลที่น่ามามีการบันทึกในเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วย ทั้งในส่วนของข้อมูลทั่วไป การวินิจฉัย ยา ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และปัญหาจากการใช้ยาที่มีบันทึกในเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์¹² การติดตาม

ตารางที่ 2 ปัญหาจากการใช้ยาและความร่วมมือในการปรับพฤติกรรมการรับประทานอาหาร

ปัญหา*	จำนวนเหตุการณ์	
	กลุ่มผู้ป่วยใช้ยา รูปแบบปากกา (n=508)	กลุ่มผู้ป่วยใช้ยา รูปแบบเข็มฉีดยา (n=743)
ทั้งหมด	52	320
1. ปัญหาจากการใช้ยา	39	230
1.1 ความร่วมมือในการใช้ยา	16	139
- ผู้ป่วยฉีดยาไม่ถูกต้องตามเทคนิค	8	53
- ผู้ป่วยฉีดยาไม่ถูกต้องตามขนาดที่แพทย์สั่ง	6	54
- ผู้ป่วยขาดนัด/ขาดยา	2	29
- ผู้ป่วยขาดความรู้ในการแก้ไขและป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้อินซูลิน	0	3
1.2 ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา	19	49
1.3 ผู้ป่วยไม่ได้รับยาที่ควรได้รับ	2	16
1.4 ผู้ป่วยต้องได้รับการติดตามประสิทธิผลจากการใช้ยา	1	9
1.5 ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่สูงกว่าที่ควรได้รับ	0	7
1.6 ผู้ป่วยได้รับยาไม่เหมาะสมกับภาวะที่ผู้ป่วยเป็นขณะนั้น	0	5
1.7 ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่ต่ำกว่าที่ควรได้รับ	1	3
1.8 ผู้ป่วยต้องได้รับการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา	0	2
2. ปัญหาผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการปรับพฤติกรรมการรับประทานอาหาร	13	90

*ผู้ป่วย 1 ราย อาจพบปัญหามากกว่า 1 เหตุการณ์

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์ทางคลินิกในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย

เกณฑ์เป้าหมาย	จำนวนครั้ง (ร้อยละ)		p-value ^a
	กลุ่มผู้ป่วยใช้ยาแบบปากกา (n=508)	กลุ่มผู้ป่วยใช้ยาแบบเข็มฉีดยา (n=743)	
HbA1c < 7%			
จำนวนครั้งที่มีการตรวจ	882	1,688	
จำนวนครั้งที่มีการตรวจเฉลี่ย/คน/ปี	0.58	0.76	
จำนวนครั้งที่อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย	593 (67.3)	772 (42.8)	<0.001
FBS 70 – 130 mg/dL			
จำนวนครั้งที่มีการตรวจ	9,720	12,731	
จำนวนครั้งที่มีการตรวจเฉลี่ย/คน/ปี	6.38	5.71	
จำนวนครั้งที่อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย	5,108 (52.6)	6,356 (49.9)	0.008

^aสถิติ Pearson's chi-squared test

FBS = fasting blood sugar

HbA1c = hemoglobin A1c

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย

ปัจจัย	HbA1c < 7%			FBS 70 – 130 mg/dL		
	Adjusted OR	95%CI	p-value*	Adjusted OR	95%CI	p-value*
1. การใช้ปากกาอินซูลิน	2.39	1.85 – 3.08	<0.001	0.78	0.60 – 1.00	0.052
2. เพศหญิง	0.87	0.68 – 1.11	0.267	1.33	1.03 – 1.69	0.026
3. ระยะเวลาการเป็นเบาหวาน	0.89	0.86 – 0.92	<0.001	0.94	0.91 – 0.97	<0.001
4. ขนาดยาฉีดอินซูลิน (ยูนิต)						
11 – 20	0.60	0.39 – 0.93	0.023	0.78	0.51 – 1.19	0.240
21 – 30	0.79	0.50 – 1.22	0.286	0.81	0.52 – 1.24	0.323
31 – 40	0.64	0.39 – 1.03	0.068	1.08	0.68 – 1.71	0.746
41 – 50	0.78	0.44 – 1.39	0.402	1.16	0.66 – 2.04	0.615
มากกว่า 50	1.27	0.71 – 2.26	0.416	2.02	1.13 – 3.61	0.018
5. พบปัญหาจากการใช้ยา	1.00	0.71 – 1.39	0.991	0.60	0.42 – 0.83	0.003
6. พบปัญหาความร่วมมือในการใช้ยา	0.72	0.48 – 1.08	0.110	0.62	0.41 – 0.94	0.023
7. พบปัญหาการให้ความร่วมมือในการปรับพฤติกรรมมารับประทานอาหาร	0.43	0.24 – 0.78	0.005	0.33	0.18 – 0.62	0.001
8. มีโรคร่วม	0.71	0.49 – 1.02	0.060	0.34	0.23 – 0.49	<0.001
9. มีมารับประทานเบาหวานร่วม	0.51	0.39 – 0.65	<0.001	0.45	0.35 – 0.58	<0.001

* Multiple logistic regression

FBS = fasting blood sugar

HbA1c = hemoglobin A1c

ตารางที่ 5 ต้นทุนอินซูลินและเวชภัณฑ์ที่ใช้ร่วม

ต้นทุน (บาท)	กลุ่มผู้ป่วยใช้ยาแบบปากกา (n=508)	กลุ่มผู้ป่วยใช้ยาแบบเข็มฉีดยา (n=743)
จำนวนครั้ง	9,720	12,731
อินซูลิน		
รวม	1,320,791.00	886,018.00
เฉลี่ยต่อปี	869.80	403.70
เฉลี่ยต่อครั้ง	135.90	69.60
เวชภัณฑ์ที่ใช้ร่วม		
รวม	486,793.00	2,191,640.00
เฉลี่ยต่อปี	320.60	998.80
เฉลี่ยต่อครั้ง	50.10	172.20
ทั้งหมด		
รวม	1,807,584.00	3,077,658.00
เฉลี่ยต่อปี	1,190.40	1,402.50
เฉลี่ยต่อครั้ง	186.00	241.80

ผู้ป่วยในระยะเวลา 36 เดือน นานกว่าการศึกษาอื่น ๆ ที่มีการติดตามผู้ป่วยไม่ถึง 12 เดือน อีกทั้งจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้ก็มากที่สุดถึง 1,251 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ใช้ปากกา 508 ราย และกลุ่มที่ใช้เข็มฉีดยา 743 ราย ซึ่งมากกว่าการศึกษาก่อนหน้าที่มีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาเพียง 32 – 350 ราย⁶⁻¹¹ การรายงานผลลัพธ์ทางคลินิกของการศึกษานี้ เป็นร้อยละของจำนวนครั้งที่ค่าระดับน้ำตาลในเลือดทั้ง HbA1c และ FBS เข้าเกณฑ์เป้าหมาย ซึ่งเป็นผลลัพธ์ทางคลินิกที่สามารถรายงานผลการศึกษาในหน่วยงานและนำไปประยุกต์ใช้ได้ เมื่อเทียบกับการรายงานผลลัพธ์ระยะกลาง (surrogate outcomes) จากการศึกษาอื่นที่รายงานเป็นค่า HbA1c หรือ FBS ที่เปลี่ยนแปลงไป^{6,8} อีกทั้งเป็นการศึกษาในรูปแบบสถานการณ์โลกแห่งความจริง (real-world situation) โดยทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับอินซูลินชนิดผสม 70/30 ซึ่งเป็นกลุ่มประชากรส่วน

ใหญ่ของผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับอินซูลินของโรงพยาบาลวารินชำราบและเครือข่าย จึงสามารถประยุกต์ใช้ผลการศึกษาโดยตรงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ อีกทั้งสามารถประยุกต์ใช้ผลการศึกษาในโรงพยาบาลชุมชนขนาดใหญ่ถึงโรงพยาบาลทั่วไปขนาดเล็กที่มีนโยบายการใช้เข็มอินซูลินและใช้ปากกาอินซูลินเครื่องหมายการค้า Novopen®3 และ Novopen®4 เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามจากตารางที่ 4 การตรวจ HbA1c ในระยะเวลา 36 เดือน (3 ปี) ที่ทำการติดตามผู้ป่วย จำนวนครั้งที่มีการตรวจ HbA1c เฉลี่ย/คน/ปี น้อยกว่า 1 ครั้ง/ปี ซึ่งผู้ป่วยเบาหวานควรได้รับการตรวจ HbA1c อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง ตามเกณฑ์การติดตามคุณภาพบริการของกระทรวงสาธารณสุข¹⁴ ข้อมูลในส่วนนี้สามารถสะท้อนทีมสหวิชาชีพเพื่อใช้พัฒนาปรับปรุงระบบบริการในการดูแลผู้ป่วยเบาหวานให้ได้รับการตรวจ HbA1c ตามเกณฑ์ของกระทรวงสาธารณสุขต่อไปในอนาคต

นอกจากนี้ การวิเคราะห์ผลการศึกษาด้วยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพหุคูณแบบพหุ (multiple logistic regression) ควบคุมตัวแปรที่เกี่ยวข้องหลายตัวแปร เพื่อหาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่น่าจะมีผลต่อการคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อินซูลินชนิดผสม 70/30 รูปแบบปากกาและเข็มฉีดยา ในขณะที่การศึกษาก่อนหน้าเพียงรายงานเปรียบเทียบผลการลดหรือการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด โดยไม่ได้ควบคุมตัวแปรอื่น⁶⁻⁸

จากตารางที่ 2 การศึกษานี้พบปัญหาจากการใช้ยาและความร่วมมือในการปรับพฤติกรรมมารับประทานอาหาร โดยรายงานผลเป็นภาพรวมใน 36 เดือนที่ทำการติดตามผู้ป่วย อาจทำการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตหากต้องการทราบว่าผู้ป่วยที่เคยพบปัญหาดังกล่าวในแต่ละปีเกิดปัญหาซ้ำเดิมหรือมีแนวโน้มการเกิดปัญหาดังกล่าวหรือไม่และอย่างไรในแต่ละช่วงปี เมื่อพิจารณาในรายละเอียดของปัญหาจากการใช้ยาในการศึกษานี้ พบว่า อาการไม่พึงประสงค์จากยา ได้แก่ ไขมันใต้ผิวหนังบริเวณที่ฉีดแข็งเป็นไต จำเลือดบริเวณที่ฉีดเป็นปัญหาซึ่งสามารถป้องกันได้โดยการทบทวนให้คำแนะนำเกี่ยวกับเทคนิควิธีการฉีดอินซูลินเพิ่มเติมกับผู้ป่วย และผื่นคันบริเวณที่ฉีดซึ่งเป็นอาการไม่รุนแรงสามารถปรึกษาแพทย์รักษาตามอาการได้จนหายเป็นปกติ กรณีผู้ป่วยไม่ได้รับยาที่ควรได้รับ ได้แก่ มีการสั่งใช้อินซูลินชนิดอื่นแต่เมื่อเภสัชกรประเมินแล้วผู้ป่วยรายนี้เคยได้รับอินซูลินชนิดผสม 70/30 และไม่มีเหตุการณ์หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการใดสนับสนุนการเปลี่ยนยา จึงปรึกษาแพทย์เพื่อยืนยันคำสั่ง และพบว่าเป็นความคลาดเคลื่อนในการสั่งใช้ยา กรณีผู้ป่วยได้รับยาในขนาดสูงกว่าที่ควรได้รับ ได้แก่ เภสัชกรประเมินการใช้ยาพบว่าผู้ป่วยฉีดยาน้อยกว่าแพทย์สั่ง เนื่องจากความเข้าใจสเกลเข็มฉีดยาชนิดอินซูลินคลาดเคลื่อน แต่ยังสามารถคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายได้ และอาจมีแนวโน้มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำจากยาหากฉีดในขนาดที่แพทย์สั่ง เภสัชกรจึงทำการปรึกษาแพทย์เพื่อ

ปรับขนาดยา กรณีผู้ป่วยได้รับยาในขนาดต่ำกว่าที่ควรได้รับ ได้แก่ เภสัชกรประเมินการใช้ยาพบว่าผู้ป่วยฉีดยามากกว่าแพทย์สั่ง เนื่องจาก จำขนาดยาคลาดเคลื่อน ไม่อ่านฉลากยาก่อนใช้ยา ความเข้าใจสเกลเข็มฉีดยาชนิดอินซูลินคลาดเคลื่อน แต่ยังไม่สามารถคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายได้ อีกทั้งไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำจากยา เภสัชกรจึงทำการปรึกษาแพทย์เพื่อปรับเพิ่มขนาดยา กรณีผู้ป่วยได้รับยาไม่เหมาะสมกับภาวะที่ผู้ป่วยเป็นขณะนั้น ได้แก่ พฤติกรรมการใช้ชีวิตของผู้ป่วยไม่เหมาะสมกับการใช้อินซูลินชนิดผสม 70/30 เช่น การทำงานในโรงงานอุตสาหกรรม งานในระบบรักษาความปลอดภัย ที่ต้องเปลี่ยนกะเวลาการทำงานบ่อยๆ ในรอบเดือน พนักงานขับรถบรรทุก พนักงานขับรถประจำทางที่ไม่สามารถกำหนดรูปแบบการใช้ชีวิตประจำวันให้สอดคล้องกับการใช้อินซูลินชนิดผสม 70/30 ได้ เภสัชกรทำการปรึกษาแพทย์ ยืนยันคำสั่งเดิม โดยมี 3 รายที่ผู้ป่วยสามารถร่วมเสนอแนวทางแก้ไขปัญหาให้ตนเองโดยปรับเวลาการฉีดยาให้สอดคล้องกับการใช้ชีวิตได้ และอีก 2 ราย ที่เภสัชกรต้องทำการติดตามความปลอดภัยในการใช้ยา

ในส่วนของต้นทุนยาและเวชภัณฑ์ การศึกษานี้พบว่าต้นทุนอินซูลินในกลุ่มที่ใช้เข็มฉีดยาต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ปากกา แต่ต้นทุนเวชภัณฑ์ที่ใช้ร่วมกลับพบว่ากลุ่มที่ใช้ปากกามีต้นทุนต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้เข็มฉีดยา เมื่อพิจารณาต้นทุนรวมพบว่ากลุ่มที่ใช้ปากกามีต้นทุนยาและเวชภัณฑ์ที่ใช้ร่วมต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้เข็มฉีดยา ในขณะที่การศึกษาก่อนหน้าในปี พ.ศ. 2554 โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์และในต่างประเทศเช่น ประเทศอินเดียปี พ.ศ. 2561 พบว่า กลุ่มที่ใช้อินซูลินรูปแบบปากกามีต้นทุนยาและเวชภัณฑ์ที่ใช้ร่วมรวมสูงกว่ากลุ่มที่ใช้เข็มฉีดยา^{7,8} การที่ต้นทุนเวชภัณฑ์ที่ใช้ร่วมกลุ่มที่ใช้ปากกาในการศึกษานี้ต่ำกว่า อาจเนื่องมาจากนโยบายลดต้นทุนของโรงพยาบาล โดยการใช้เข็มปากกา (pen needle) และเข็มฉีดยา (syringe) ซ้ำ โดยอ้างอิงข้อมูลพื้นฐานความปลอดภัยจากหลายการศึกษา¹⁵⁻¹⁷ จึงมีมติให้จ่ายเข็มปากกา 1 เข็ม ต่อการใช้งาน 3 วัน (3-6 ครั้ง) ส่วนเข็มฉีดยา

จ่าย 1 เข็ม ต่อการใช้งาน 1-2 ครั้ง จ่าย 1 เข็มต่อการ
ใช้งาน 1 วัน อีกทั้งปากกาอินซูลิน 1 ด้าม มีอายุการใ
ใช้งานขั้นต่ำ 5 ปี¹⁸ อย่างไรก็ตามการศึกษาจากโรงพยาบาล
เจริญกรุงประชารักษ์ รายงานข้อมูลเพิ่มเติมว่าแม้กลุ่มที่
ใช้ปากกามีค่าใช้จ่ายสูงกว่ากลุ่มที่ใช้เข็มฉีดยาแต่สามารถ
ประหยัดค่าใช้จ่ายในการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล
และการเข้ารับการรักษาแบบฉุกเฉินได้มากกว่า⁷
สอดคล้องกับรายงานในปี พ.ศ. 2563 ที่ให้ข้อมูลว่าการ
ใช้อินซูลินรูปแบบปากกามีต้นทุนที่มากกว่าแบบเข็มฉีดยา
แต่เมื่อพิจารณาค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพในระยะยาว การใช้
ปากกาจะสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายได้มากกว่า¹⁹

แม้หลายการศึกษาจะสนับสนุนการใช้อินซูลินรูป
แบบปากกา โดยเฉพาะมีข้อมูลสนับสนุนการใช้อินซูลิน
รูปแบบปากกาในระยะยาว ตลอดจนมีข้อมูลว่าการใช้
อินซูลินรูปแบบปากกาใช่ง่ายและพกพาสะดวกกว่าการใช้
เข็มฉีดยา¹⁹ อีกทั้งในการศึกษานี้การใช้อินซูลินรูป
แบบปากกาก็เกิดปัญหาความร่วมมือในการใช้น้อย
กว่ากลุ่มที่ใช้เข็มฉีดยามาก แต่อย่างไรก็ตาม ควรทำการ
ศึกษานับสนับสนุนเพิ่มเติม ทั้งในแง่ความปลอดภัยในการ
ใช้ยา เช่น การเกิดภาวะน้ำตาลต่ำจากการใช้ยาจนนำ
มาสู่การรักษาที่ห้องฉุกเฉิน หรือการศึกษาต้นทุนผลได้
ในรูปแบบต่าง ๆ เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจใน
การกำหนดนโยบายของทีมสหวิชาชีพ ในการดูแลผู้ป่วย
เบาหวานของโรงพยาบาลในอนาคต เนื่องจากปัจจุบัน
ผู้ป่วยเบาหวานโรงพยาบาลวารินชำราบไม่ได้ชำระเงิ
นค่าปากกาอินซูลิน โดยทางโรงพยาบาลมีงบประมาณและ
ปากกาอินซูลินสนับสนุน แต่การสนับสนุนมีจำกัด ไม่
สามารถสั่งใช้อินซูลินรูปแบบปากกาในผู้ป่วยทุกรายได้

การวิเคราะห์ข้อมูลยารับประทานที่ใช้ร่วมในการ
ศึกษานี้ เป็นการวิเคราะห์ภาพรวม โดยเฉพาะยาในกลุ่ม

sulfonylurea ได้แก่ glibenclamide และ glipizide
ที่มีข้อมูลสนับสนุนให้เลือกใช้ glipizide แทน gliben-
clamide เนื่องจากประสิทธิภาพในการลดน้ำตาลเท่ากัน
แต่ glibenclamide ออกฤทธิ์ยาวกว่าทำให้ผู้ป่วยมีความ
เสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมากกว่า²⁰ ก็อาจส่งผล
ต่อการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำแตกต่างกัน ซึ่งอาจทำการ
ศึกษาต่อในอนาคต และแม้ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่
มีความสัมพันธ์กับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้
อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายจะพบหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง แต่
บางปัจจัยก็ไม่สามารถควบคุมหรือแก้ไขได้ ได้แก่ เพศ
และการมีโรคร่วม นอกจากนี้จะเป็นปัจจัยร่วมในการ
พิจารณากำหนดแนวทางในการดูแลผู้ป่วยเบาหวานว่า
เป็นกลุ่มที่ต้องพิจารณาประเมินการใช้ยาเป็นพิเศษใน
อนาคต

สรุป

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับอินซูลินชนิดผสม
70/30 แบบปากกามีโอกาสควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด
สะสม (HbA1c) ได้มากกว่ากลุ่มที่ใช้เข็มฉีดยา โดยต้นทุน
รวมเฉลี่ยต่อครั้งของยาและเวชภัณฑ์ที่ใช้ร่วมในระยะ
เวลา 36 เดือน ในกลุ่มที่ใช้ปากกามีต้นทุนรวมเฉลี่ยต่อ
ครั้งต่ำกว่าแบบเข็มฉีดยา

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผศ.ดร. แสง วชิระ-
ชนกิจ และ รศ.ดร. อธิพร สุภาพันธุ์ อาจารย์คณะ
เภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ผศ.(พิเศษ)
ภญ.อาภรณ์ จตุรภัทรวงศ์ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม
โรงพยาบาลวารินชำราบ กลุ่มงานเภสัชกรรม และ ทีม
สหสาขาวิชาชีพที่เกี่ยวข้อง โรงพยาบาลวารินชำราบ

เอกสารอ้างอิง

1. สมเกียรติ โพธิ์สัตย์, สลิต นิรมิตมหาปัญญา, ชัยชาญ ดี
โรจน์วงศ์, วีระศักดิ์ ศรีนิภากร, นภา ศิริวิวัฒนากุล, สิทธิชัย
อาชาสินดี, และคณะ. โรคเบาหวาน (diabetes mellitus)

[อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: การแพทย์ไทย กระทรวง
สาธารณสุข; 2554-2557 [สืบค้นเมื่อ 27 ม.ค. 2565].
สืบค้นจาก: <http://training.dms.moph.go.th/rtdc/stor->

- age/app/uploads/public/59b/9e7/962/59b9e79625bf7359335246.pdf
2. The American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes – 2021 [Internet]. Diabetes Care. 2020 [cited 2022 Jan 25];44(Supplement_1):S1-232. Available from: https://diabetes-journals.org/care/issue/44/Supplement_1
 3. คณะทำงานจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2560. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2560 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี, สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย, สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ; 2560 [สืบค้นเมื่อ 27 ม.ค. 2565]. สืบค้นจาก: <https://w1.med.cmu.ac.th/family/knowledge/for-doctor/guideline/2823>
 4. ศ.พญ. ธนินี สหกิจรุ่งเรือง. ร้อยปีแห่งการค้นพบ “อินซูลิน” นวัตกรรมเพื่อผู้ป่วยเบาหวานจากอดีตสู่อนาคต [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี; 2564 [สืบค้นเมื่อ 27 ม.ค. 2565]. สืบค้นจาก: <https://www.dmthai.org/old/attachments/article/1072/dmbook2564.pdf>
 5. คณะอนุกรรมการพัฒนายาบัญชียาหลักแห่งชาติ. บัญชียาหลักแห่งชาติ [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กลุ่มนโยบายแห่งชาติด้านยา กองยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2565 [สืบค้นเมื่อ 14 พ.ย. 2565]. สืบค้นจาก: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_national/drugs
 6. อัญชลี สันเจริญมณี. การเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ระหว่างการใช้ปากกาและเข็มฉีดยาในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับอินซูลิน ณ โรงพยาบาลนครชัยศรี [วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต]. นครปฐม: มหาวิทยาลัยศิลปากร; 2548:119 หน้า.
 7. รุ่งโรจน์ ไบมาก. การวิเคราะห์ต้นทุน-ผลได้ในผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีจากการใช้อินซูลินชนิดธรรมดาตามชนิดปากกาในโรงพยาบาลลาดกระบัง กรุงเทพมหานคร. วารสารโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์. 2554;7(2):25-36.
 8. Singh R, Samuel C, Jacob JJ. A comparison of insulin pen devices and disposable plastic syringes—simplicity, safety, convenience and cost differences. Eur Endocrinol. 2018;14(1):47–51.
 9. เพ็ญพันธ์ อูสาย, นิรมล เมืองโสม, ประยูร โกวิท. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ขึ้นทะเบียนรักษาในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลเขตรับผิดชอบของโรงพยาบาลบ้านไผ่จังหวัดขอนแก่น. วารสารวิจัยสาธารณสุขศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น. 2555;5(3):11-20.
 10. อูสา พุทธิรักษ์, เสาวนันท บำเรอราช. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เข้ารับการรักษาโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลก้างปลา จังหวัดเลย. การประชุมวิชาการเสนอผลงานวิจัยระดับบัณฑิตศึกษาแห่งชาติ ครั้งที่ 34; วันศุกร์ที่ 27 มีนาคม 2558; ณ อาคารเรียนรวม คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น. ขอนแก่น: 2558 [สืบค้นเมื่อ 13 พ.ย. 2565]. สืบค้นจาก: <https://gsbooks.gs.kku.ac.th/58/the34th/pdf/MMP11.pdf>
 11. พนิดา เชียงจิ่ง, ธนัช กนกเทศ, ปัทมา สุพรรณกุล. ปัจจัยที่ส่งผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพประจำตำบล อำเภอเลอแล้ง จังหวัดอุดรธานี. วารสารการพยาบาลและสุขภาพ. 2557;8(3):30-8.
 12. Songmuang T, Songmuang A. Pharmaceutical care monitoring in outpatients with drug related problems, before and after developing a computerized program. Proceeding of the 16th Asian Conference on Clinical Pharmacy; 2016 July 14–18; Seoul, Republic of Korea: 2016.
 13. โรงพยาบาลวารินชำราบ กลุ่มงานเภสัชกรรม. บัญชียาโรงพยาบาลวารินชำราบ ปีงบประมาณ 2565. อุบลราชธานี: กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลวารินชำราบ; 2564.
 14. กรมควบคุมโรค กองโรคไม่ติดต่อ. ตัวชี้วัดเพื่อกำกับติดตามคุณภาพบริการการดำเนินงานด้านโรคไม่ติดต่อ (โรคเบาหวานและโรคความดันโลหิตสูง) ประจำปีงบประมาณ 2565 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: กองโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2565 [สืบค้นเมื่อ 19 พ.ย. 2565]. สืบค้นจาก: <https://ddc.moph.go.th/uploads/publish/1186620211005081047.pdf>
 15. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. Worldwide injection technique questionnaire study: injecting complications and the role of the

- professional. Mayo Clin Proc. 2016;91(9):1224-30.
16. Olmo EZ, Vlachos B, Fernandez LJ, Fernandez AMU, Gutierrez IL, Ugena JA, et al. Safety of the reuse of needles for subcutaneous insulin injection: a systematic review and meta-analysis. Int J Nurs Stud. 2016;60:121-32.
17. Barola A, Tiwari P, Bhansali A, Grover S, Dayal D. Insulin-related lipohypertrophy: lipogenic action or tissue trauma? Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:638. doi:10.3389/fendo.2018.00638.
18. Novo Nordisk. Novopen4 user guide [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 19]. Available from: <https://www.novonordisk.com/content/dam/nncorp/global/en/our-products/pdf/instructions-for-use/novopen-4/Novopen4-UK.pdf>
19. Khan N. Insulin prices: pumps, pens, syringes, and more [Internet]. Healthline. 2020 [cited 2022 Jan 25]. Available from: <https://www.healthline.com/health/type-2-diabetes/insulin-prices-pumps-pens-syringes>
20. ไบรอัน ลี. Oral hypoglycemic agents and insulin initiation in T2 DM [Internet]. 2016 [cited 2022 Nov 19]. Available from: <http://med.swu.ac.th/internalmed/images/documents/lectures/endocrine/brian/hand-out/oral%20hypoglycemic%20agents%20and%20insulin%20initiation%20in%20t2%20dm.pdf>

อาการแสดงทางคลินิก ระดับโพรแลคติน และการจัดการ ในผู้ป่วยที่มีภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงจากยาจิตเวช

Clinical Characteristics, Prolactin Level and Management of Psychotropic Drug-Induced Hyperprolactinemia

ชมภูณช วีระวัณชัย ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: wchompoonuch@yahoo.com

อภิรดี แสงงาม ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์
e-mail: iceblue_41@windowslive.com

กมลรัตน์ โสมรักษ์ ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์
e-mail: kamonrat_puy@yahoo.com

สิปณัฐ ศิลาเกษ พ.บ., ว.ว. (จิตเวชศาสตร์)
กลุ่มงานการแพทย์ โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์
e-mail: sipanut@gmail.com

ทวนธน บุญลือ ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด)
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
e-mail: Tuanthon.b@ubu.ac.th

Chompoonuch Werawattanachai, B.Sc (Pharm),
M.Pharm (Clin. Pharm)
Pharmacy Department, Prasimahabhodi Psychiatric Hospital
Corresponding author e-mail: wchompoonuch@yahoo.com

Apiradee Sang-ngarm, B.Pharm, M.Pharm (Clin. Pharm)
Pharmacy Department, Prasimahabhodi Psychiatric Hospital
e-mail: iceblue_41@windowslive.com

Kamonrat Somrak, B.Pharm, M.Pharm (Clin. Pharm)
Pharmacy Department, Prasimahabhodi Psychiatric Hospital
e-mail: kamonrat_puy@yahoo.com

Sipanut Silaket, M.D., Dip.Thai Board of Psychiatry
Medical Department, Prasimahabhodi Psychiatric Hospital
e-mail: sipanut@gmail.com

Tuanthon Boonlue, B.Pharm, BCP.
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University
e-mail: Tuanthon.b@ubu.ac.th

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอาการแสดงทางคลินิกและผลลัพธ์การจัดการภาวะโพรแลคตินในเลือดสูง

วิธีวิจัย: การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวางในผู้ป่วยโรคทางจิตเวชที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิต และมีอาการแสดงของภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงโดยการคัดกรองจากแบบสอบถามที่พัฒนาโดยผู้วิจัย กลุ่มตัวอย่างได้รับการวัดระดับโพรแลคตินในเลือดที่เริ่มต้นและหลังจากได้รับการจัดการ

Abstract

Background: Hyperprolactinemia is a common adverse drug reaction from antipsychotics in psychiatric patients.

Objectives: The study aims to assess clinical presentation and outcomes of management of hyperprolactinemia.

Method: A cross-sectional analytical study in psychiatric patients with symptom of hyperprolactinemia after being treated with antipsychotics was conducted. Patients were recruited using hyperprolactinemia symptom-based

รับบทความ: 20 กันยายน 2565

แก้ไข: 6 พฤศจิกายน 2565

ตอบรับ: 12 พฤศจิกายน 2565

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 127 ราย มีระดับโปรแลคตินในเลือดสูงจำนวน 109 ราย (ร้อยละ 85.83) อาการแสดงที่พบมากที่สุด คือ ประจำเดือนผิดปกติ จำนวน 84 ราย (ร้อยละ 77.06) พบค่าเฉลี่ยของระดับโปรแลคตินในเลือดมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ amisulpride รองลงมาคือ paliperidone และยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่ ตามลำดับ การจัดการที่มีผลในการคงระดับโปรแลคตินในเลือดไม่ให้สูง ได้แก่ การลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุ ($p\text{-value} < 0.001$) การเปลี่ยนยาเป็นยาที่คงระดับโปรแลคติน ($p\text{-value} = 0.02$) และการให้ยาขนาดเดิมและติดตามอาการ ($p\text{-value} = 0.001$)

สรุปผล: ผู้ป่วยจิตเวชที่มีอาการแสดงทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับโปรแลคตินสูงส่วนมากจะตรวจพบระดับโปรแลคตินสูง อาการแสดงที่พบมากที่สุดคือ ประจำเดือนผิดปกติ มีหลายวิธีการจัดการที่ลดระดับโปรแลคตินในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ ควรมีการพัฒนาและวางแผนทางการติดตามและการจัดการภาวะนี้ในผู้ป่วยจิตเวชต่อไป

questionnaire, we developed. Blood prolactin level were measured before and after receiving management of hyperprolactinemia.

Results: In total, 127 patients were enrolled and 109 patients had hyperprolactinemia (85.83%). The most common hyperprolactinemia symptom was menstrual irregularities, which was found in 84 patients (77.06%). High average blood prolactin level was found in patients who received amisulpride, paliperidone and combination of typical and atypical antipsychotics, consecutively. The strategies for managing of hyperprolactinemia was decreasing the dose of causing drug ($p\text{-value} < 0.001$), switching to prolactin-sparing antipsychotic ($p\text{-value} = 0.02$) and using the same dose together with monitoring ($p\text{-value} = 0.001$).

Conclusions: Antipsychotics can cause hyperprolactinemia in psychiatric patients. The most common presenting symptom was menstrual irregularities. Many strategies for management of hyperprolactinemia can significantly lower blood prolactin level. Guidance for monitoring and management of hyperprolactinemia in psychiatric patients should be developed and implemented.

คำสำคัญ: ระดับโปรแลคติน; ยาต้านโรคจิต; ภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง; การจัดการ

การอ้างอิงบทความ:

ชมภูณัฐ วีระวัณชัย, อภิรติ แสงงาม, กมลรัตน์ โสมรักษ์, สิปณัฐ ศิลาเกษ, ทวนธน บุญลือ. อาการแสดงทางคลินิก ระดับโปรแลคติน และการจัดการในผู้ป่วยที่มีภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงจากยาจิตเวช. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(3):218-29.

Keyword: prolactin level; antipsychotic drugs; hyperprolactinemia; management

Citation:

Werawattanachai C, Sang-ngarm A, Somrak K, Silaket S, Boonlue T. Clinical characteristics, prolactin level and management of psychotropic drug-induced hyperprolactinemia. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(3):218-29.

บทนำ

ภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง (hyperprolactinemia) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยที่ใช้ยาจิตเวช โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาด้านโรคจิต (antipsychotics) ทั้งยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า (typical antipsychotics) และยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) โดยยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotics) โดยยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่ามีโอกาสทำให้เกิดภาวะนี้ได้มากกว่ายาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่¹ กลไกในการเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงมาจากการปิดกั้นตัวรับโดปามีน (dopamine receptor) ชนิด D2 ซึ่งปกติโดปามีนจะยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนโปรแลคตินจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า นอกจากนี้ยังมีสารอื่นที่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งของโดปามีน เช่น serotonin, GABA (gamma-aminobutyric acid), estrogens, opioids เป็นต้น การใช้ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าทำให้เกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงยาวนาน เนื่องจากความสามารถในการจับกับตัวรับ D2 มากกว่าและการแยกตัวออกจากตัวรับช้ากว่ายาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่²

อาการแสดงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงจากยาด้านโรคจิตอาจแตกต่างกันในแต่ละเพศ โดยในเพศชายอาจพบเต้านมโต (gynecomastia) สำหรับเพศหญิงอาจมีขนดก (hirsutism) สิว ประจำเดือนผิดปกติ (ได้แก่ขาดประจำเดือน และ รอบประจำเดือนห่างผิดปกติ)³ นอกจากนี้ในระยะยาวยังอาจทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) กระดูกสะโพกหัก (hip fracture) รวมทั้งอาจทำให้เพิ่มความเสี่ยงการเป็นมะเร็งเต้านมได้⁴ ผลกระทบเหล่านี้ส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย รวมถึงส่งผลต่อสุขภาพทางกายในระยะยาวอีกด้วย⁵

การศึกษาความชุกของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงที่เกิดจากยาทางจิตเวชมีค่อนข้างหลากหลาย การศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงได้ตั้งแต่น้อยกว่า 35-87 ขึ้นกับขนาดของยา ในยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ เช่น amisulpride พบว่าสามารถเป็นสาเหตุเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงแม้ใช้ยาในขนาดต่ำ (น้อยกว่า 50 มิลลิกรัมต่อวัน) ในผู้ป่วยเกือบทุกราย สำหรับ risperidone และ paliperi-

done พบได้ถึงร้อยละ 72-100 ส่วนยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ชนิดอื่นเกิดได้น้อยกว่า aripiprazole พบการเกิดได้น้อยที่สุด คือ ร้อยละ 3.1-5 นอกจากนี้ clozapine ก็พบได้น้อยกว่าร้อยละ 5 เช่นกัน⁶ จึงมีการจัดกลุ่มยาที่ส่งผลต่อระดับโปรแลคตินเป็น 2 กลุ่มได้แก่ กลุ่มที่เพิ่มระดับโปรแลคตินในเลือด (PRL-raising) ได้แก่ ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า amisulpride, risperidone และ paliperidone สำหรับยาด้านโรคจิตที่คงระดับโปรแลคตินในเลือด (PRL-sparing) ได้แก่ clozapine, quetiapine, olanzapine, ziprasidone และ aripiprazole⁷

การตรวจวัดระดับโปรแลคตินในเลือดมีคำแนะนำจากแนวทางการรักษาโรคจิตในต่างประเทศส่วนใหญ่ให้มีการตรวจวัดระดับโปรแลคตินในเลือดก่อนเริ่มต้นให้ยาด้านโรคจิตในผู้ป่วย มีเพียงส่วนน้อย เช่น แนวทางการรักษาโรคจิตของสมาคมจิตแพทย์ประเทศสหรัฐอเมริกาที่แนะนำให้เจาะวัดระดับโปรแลคตินในเลือดเมื่อมีอาการทางคลินิก และแนะนำให้มีการประเมินสมรรถภาพทางเพศและประวัติการมีประจำเดือนก่อนเริ่มการใช้ยาด้านโรคจิต⁸ ในประเทศไทยคำแนะนำในการตรวจวัดระดับโปรแลคตินในเลือดในผู้ป่วยโรคทางจิตเวชที่ได้รับยาจิตเวชยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจน รวมทั้งการจัดการภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงที่ยังมีข้อจำกัดโดยการจัดการตามแนวทาง ได้แก่ การลดขนาดยา การหยุดยาที่เป็นสาเหตุ หรือการเปลี่ยนเป็นยาที่มีผลคงระดับโปรแลคติน อย่างไรก็ตามวิธีการเหล่านี้ก็มีความเสี่ยงทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการกำเริบได้ วิธีการอื่น ๆ ได้แก่ การเพิ่ม aripiprazole การเพิ่มยาในกลุ่ม dopamine agonists (cabergoline และ bromocriptine) การให้ metformin และการใช้ยาสมุนไพร⁹

จากสถิติการให้คำปรึกษาเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของยาด้านโรคจิต พบผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงเพิ่มมากขึ้น เนื่องมาจากยาด้านโรคจิตในบัญชียาหลักแห่งชาติส่วนใหญ่เป็นยาที่เพิ่มระดับโปรแลคติน นอกจากนี้ในเวชปฏิบัติปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการจัดการภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงที่ชัดเจน อาจเนื่องจากปัจจัยของค่าใช้จ่ายการส่งตรวจระดับโปร-

แลคตินที่ค่อนข้างสูง รวมทั้งการใช้ยาจิตเวชที่จะช่วยลดหรือไม่มีผลต่อระดับโปรแลคตินส่วนใหญ่ยังเป็นยาที่อยู่นอกบัญชียาหลักแห่งชาติและมีราคาสูง ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงยากลุ่มดังกล่าว การทราบขนาดของปัญหา การจัดการที่ดำเนินการอยู่ในเวชปฏิบัติปัจจุบัน และผลของการจัดการจะเป็นข้อมูลเบื้องต้นเพื่อนำไปสู่การพัฒนาแนวเวชปฏิบัติเกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วยจิตเวชที่มีอาการแสดงภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง และเป็นข้อมูลที่จะช่วยสนับสนุนในการผลักดันยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติที่มีความจำเป็นเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป

วัตถุประสงค์

1. ศึกษาอาการทางคลินิกและระดับโปรแลคตินของผู้ป่วยจิตเวชที่มีภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงที่ได้รับยาจิตเวช
2. ประเมินความสัมพันธ์ของระดับโปรแลคตินในเลือดและอาการแสดงทางคลินิก
3. ประเมินการจัดการและผลลัพธ์ของการจัดการในผู้ป่วยจิตเวชที่มีอาการแสดงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงจากยาด้านโรคจิต

วัสดุและวิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวาง (analytical cross sectional study) ในระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2564 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2565 โดยมีเกณฑ์คัดเข้า คือ 1) ผู้ป่วยอายุ 18 ปี ขึ้นไป ที่มีอาการแสดงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงตามเกณฑ์แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์ของอาการแสดงภาวะโปรแลคตินโดยมี 6 อาการ ได้แก่ น้ำนมไหล เต้านมขยาย ประจำเดือนผิดปกติ สมรรถภาพทางเพศบกพร่อง ขนดก และสิว ที่ผ่านผู้เชี่ยวชาญตรวจสอบความตรงของเนื้อหา 2) ผู้ป่วยได้รับยาด้านโรคจิตมาแล้วอย่างน้อย 4 สัปดาห์ 3) ผู้ป่วยยินยอมให้ความร่วมมือในการตอบคำถามเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ เกณฑ์คัดออก คือ 1) ผู้ป่วยไม่สามารถสื่อสารได้ ไม่เข้าใจ ไม่สามารถตอบคำถามได้

2) ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร 3) ผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคที่ส่งผลกระทบต่อระดับโปรแลคตินในเลือด เช่น โรคที่เกี่ยวข้องต่อมใต้สมอง โรคที่เกี่ยวข้องกับ hypothalamus เช่น prolactinoma, acromegaly, other pituitary tumor, infiltrative disorders, hypothalamic and pituitary stalk disease or damage เป็นต้น 4) ผู้ป่วยที่เมื่อประเมินภาวะระดับโปรแลคตินในเลือดสูงแล้วพบว่าน่าจะเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ ที่ไม่ใช่จากยาจิตเวช เช่น ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ในเลือดต่ำ โรคลมชัก ภาวะถุงน้ำในรังไข่หลายใบ การบาดเจ็บของหน้าอก การได้รับการผ่าตัด การติดเชื้อไวรัสฮิวส์ โรคการทำงานของไตบกพร่อง โรคตับแข็ง หรืออยู่ระหว่างการได้รับยาที่เพิ่มระดับโปรแลคติน เช่น metoclopramide, domperidone เป็นต้น

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ทำการเก็บรวบรวมจากเวชระเบียน และสอบถามผู้ป่วยตามแบบเก็บข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงซึ่งผ่านการตรวจสอบจากผู้เชี่ยวชาญจำนวน 3 ท่าน ในการตรวจสอบความตรงของเนื้อหา (ค่า Item-Objective Congruence Index : IOC=0.78) จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการวัดระดับโปรแลคตินในเลือดและมีการติดตามระดับโปรแลคติน กรณีที่มีภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงกว่าปกติ ผู้วิจัยจะปรึกษาแพทย์เจ้าของไข้ถึงแนวทางการจัดการภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงที่มีสาเหตุมาจากยาด้านโรคจิต⁹ เช่น การลดขนาดยา หรือการปรับเปลี่ยนยาเป็นกลุ่มที่คงระดับโปรแลคติน เป็นต้น และผู้วิจัยจะติดตามผู้ป่วยต่อเนื่อง และวัดระดับโปรแลคตินซ้ำ ในอีก 1 ครั้ง หลังจากปรับยาไปแล้ว 1 เดือน

การวิเคราะห์ข้อมูลจะใช้สถิติเชิงพรรณนาสำหรับวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง และนำเสนอด้วย ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอาการแสดงและระดับโปรแลคตินในเลือดสูงจากยาจิตเวชใช้สถิติ chi-square ความแตกต่างระหว่างยาด้านโรคจิตแต่ละกลุ่ม ค่าเฉลี่ยระดับโปรแลคตินในเลือดใช้

สถิติ one-way ANOVA และการวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างผลลัพธ์การจัดการใช้สถิติ Wilcoxon matched pair sign rank test

งานวิจัยนี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข เลขที่ DMH.IRB.CO.A 012/2563

ผลการศึกษา

การศึกษาในครั้งนี้มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 127 คน เมื่อทำการตรวจวัดระดับโปรแลคตินในเลือดซึ่งใช้ค่าปกติในเพศชาย ≤ 20 ng/mL และเพศหญิง ≤ 25 ng/mL พบว่ามีผู้ที่มีค่าโปรแลคตินในเลือดสูงจำนวน 109 คน คิดเป็นร้อยละ 85.83 ผู้ป่วยที่มีระดับโปรแลคตินในเลือดสูงส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง จำนวน 103 คน อายุเฉลี่ย 30.53 ± 0.81 ปี ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยโรคจิตเภท จำนวน 47 คน คิดเป็นร้อยละ 43.12 รองลงมาคือโรคซึมเศร้า จำนวน 40 คน คิดเป็นร้อยละ 36.70 ผู้ป่วยส่วนมากมีภาวะอ้วน จำนวน 43 คน คิดเป็นร้อยละ 39.45 ดังแสดงในตารางที่ 1

เมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอาการแสดงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงที่ได้จากแบบสอบถามอาการไม่พึงประสงค์และระดับโปรแลคตินในเลือดสูงที่แบ่งตามความรุนแรง โดยในระดับเพิ่มขึ้นเล็กน้อย (mild hyperprolactinemia) คือสูงกว่าค่าปกติจนถึง 50 ng/mL เพิ่มขึ้นปานกลาง (moderate hyperprolactinemia) คือ อยู่ระหว่าง 50-100 ng/mL และเพิ่มขึ้นมาก (severe hyperprolactinemia) คือมีระดับโปรแลคตินในเลือดสูงกว่า 100 ng/mL พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างอาการแสดงและระดับโปรแลคตินในเลือดสูงที่แบ่งตามความรุนแรงของการเพิ่มขึ้นของระดับโปรแลคตินในเลือด ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แสดงในตารางที่ 2

เมื่อทำการวิเคราะห์ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระดับโปรแลคตินในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตทั้ง 6 กลุ่ม ได้แก่ ยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่า risperidone,

amisulpride, paliperidone ยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่ และยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกัน พบว่าระดับโปรแลคตินในเลือดเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับ amisulpride มีค่าสูงที่สุด โดยมีระดับโปรแลคตินในเลือดเฉลี่ย 198.28 ± 29.19 ng/mL รองลงมาคือ paliperidone มีระดับโปรแลคตินในเลือดเฉลี่ย 132.77 ± 38.57 ng/mL นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยหาค่า mean difference จากยาชนิดแรกหรือกลุ่มแรกลดด้วยยาชนิดหลังหรือกลุ่มหลังพบว่า amisulpride มีผลเพิ่มระดับโปรแลคตินในเลือดได้มากกว่ายาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าเฉลี่ย 116.42 ± 31.92 ng/mL (p -value = 0.005) และมากกว่ายา risperidone เฉลี่ย 115.41 ± 29.42 ng/mL (p -value = 0.002) ผลการวิเคราะห์ความแตกต่างแสดงในตารางที่ 3

การวิเคราะห์ผลลัพธ์การจัดการโดยแบ่งการจัดการเป็น 1. การลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุ 2. การเปลี่ยนยาเป็นยาที่คงระดับโปรแลคติน 3. การให้ยากกลุ่ม dopamine agonist 4. การให้ยาขนาดเดิมและติดตามอาการ 5. การเพิ่ม aripiprazole 6. อื่น ๆ การจัดการที่มีการใช้มากที่สุด คือ การลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุ จำนวน 45 คน คิดเป็นร้อยละ 41.28 รองลงมาคือ การติดตามอาการ 43 คน คิดเป็นร้อยละ 39.45 ซึ่งแสดงในตารางที่ 4 เมื่อทำการวิเคราะห์พบว่าการจัดการที่ลดระดับโปรแลคตินในเลือดแตกต่างจากเมื่อเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ การลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุ การเปลี่ยนยาเป็นยาที่คงระดับโปรแลคติน การให้ยาขนาดเดิมและติดตามอาการ โดยมีค่า p -value เป็น <0.001 , 0.02 และ 0.001 ตามลำดับ การจัดการและผลลัพธ์การจัดการของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงแสดงดังรูปที่ 1

อภิปรายผล

การศึกษาในครั้งนี้พบว่ามีผู้ที่มีระดับโปรแลคตินในเลือดสูงจากผู้ที่มีอาการแสดงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงร้อยละ 85.83 และพบว่าเพศหญิงมีจำนวนคนที่เกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงมากกว่าเพศชาย เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นพบว่ามีการศึกษาในผู้ป่วย

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่มีระดับโปรแลคตินในเลือดสูง (n=109)

ข้อมูลส่วนบุคคล	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	6 (5.50)
หญิง	103 (94.50)
อายุ (mean±SD)	30.53±0.81
ระดับการศึกษา	
ประถมศึกษา	17 (15.60)
มัธยมศึกษา	60 (55.05)
ปริญญาตรีขึ้นไป	32 (29.36)
สิทธิการรักษา	
ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	70 (64.22)
ประกันสังคม	15 (13.76)
จ่ายตรง	9 (8.26)
ชำระเงินเอง	15 (13.76)
อาชีพ	
ว่างงาน	26 (23.85)
พนักงาน	49 (44.95)
นักเรียน นักศึกษา	21 (19.27)
เกษตรกร	13 (11.93)
การวินิจฉัยโรคทางจิตเวช	
โรคจิตเภท	47 (43.12)
โรคอารมณ์สองขั้ว	16 (14.68)
โรคซึมเศร้า	40 (36.70)
อื่น ๆ	6 (5.50)
การมีโรคร่วมทางกาย	
ไม่มี	99 (90.83)
มี	10 (9.17)
การใช้สารเสพติด	
ไม่ใช้	73 (66.97)
บุหรี่	5 (4.59)
สุรา	8 (7.34)
ยาบ้า	2 (1.83)
กัญชา	21 (19.27)
ดัชนีมวลกาย	
ต่ำกว่าเกณฑ์	15 (13.76)
ปกติ	31 (28.44)
น้ำหนักเกิน	20 (18.35)
อ้วน	43 (39.45)
ยาที่ได้รับร่วม	
Sertraline	34 (31.19)
Fluoxetine	14 (12.84)
Valproic acid	25 (22.94)
Lithium	3 (2.75)

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างอาการแสดงและระดับโพรแลคตินในเลือดสูงจากยาจิตเวช (n=109)

อาการแสดง ^a	จำนวน (ร้อยละ)	ระดับโพรแลคตินในเลือดสูงจากยาจิตเวช ^b			p-value
		เล็กน้อย	ปานกลาง	มาก	
น้ำนมไหล (galactorrhea)	49 (44.95)	10 (20.41)	22 (44.90)	17 (34.69)	0.59
เต้านมโต (gynecomastia)	41 (37.61)	7 (17.07)	17 (41.46)	17 (41.46)	0.12
ประจำเดือนผิดปกติ (menstrual irregularities)	84 (77.06)	20 (23.81)	39 (46.43)	25 (29.76)	0.97
สมรรถภาพทางเพศบกพร่อง (sexual dysfunction)	43 (39.45)	12 (27.91)	17 (39.53)	14 (32.56)	0.54
ขนดก (hirsutism)	14 (12.84)	2 (14.29)	7 (50.00)	5 (35.71)	0.76
สิว (acne)	33 (32.04)	9 (27.27)	13 (39.39)	11 (33.33)	0.66

^aสามารถมีได้มากกว่า 1 อาการ

^bระดับโพรแลคตินในเลือดสูง เล็กน้อย: <50 ng/mL; ปานกลาง: 50–100 ng/mL; มาก: >100 ng/mL

ในจำนวน 170 คนที่ได้รับการวินิจฉัยโรคจิตเภทและโรคอารมณ์สองขั้ว พบการเกิดภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงจำนวน 120 คน คิดเป็นร้อยละ 70.6 พบในเพศหญิงจำนวน 80 คน คิดเป็นร้อยละ 66.7 และเพศชาย 40 คน คิดเป็นร้อยละ 33.3¹⁰ อย่างไรก็ตามการศึกษาในครั้งนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงจึงอาจมีความแตกต่างในวิธีการศึกษานอกจากนี้การศึกษาภาคตัดขวางที่ทำการศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงจากยาต้านโรคจิตในผู้ป่วย 997 คน พบว่ามีค่าเฉลี่ย 32.6 ± 44.1 ng/mL ซึ่งพบว่าในเพศหญิงมีค่าเฉลี่ยสูงกว่าเพศชาย และพบความชุกของการเกิดภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงร้อยละ 44.3 โดยไม่พบความแตกต่างของความชุกระหว่างเพศชายและเพศหญิง (เพศหญิงพบความชุกร้อยละ 41.9 และเพศชายพบความชุกร้อยละ 46.3, p -value = 0.164)¹¹

การศึกษาในครั้งนี้ใช้แบบประเมินอาการแสดงภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ได้รับยาจิตเวชแบบประเมินนี้พัฒนาโดยประกอบด้วยคำถามอาการแสดงจำนวน 6 คำถามและประเมินการมีหรือไม่มีอาการโดยนับตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับยาทางจิตเวช เนื่องจากการเจาะ

วัดระดับโพรแลคตินในผู้ป่วยโรคทางจิตเวชยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจน¹² ในแนวทางของต่างประเทศส่วนใหญ่มีคำแนะนำในการเจาะวัดระดับโพรแลคตินในผู้ป่วยทุกรายก่อนเริ่มได้ยาต้านโรคจิต และบางส่วนมีคำแนะนำให้เจาะวัดระดับโพรแลคตินเมื่อผู้ป่วยมีอาการแสดงของภาวะโพรแลคตินในเลือดสูง⁸ เมื่อพิจารณาจากบริบทของประเทศไทยพบว่ายังไม่มีแนวทางการตรวจวัดระดับโพรแลคตินในเลือดในผู้ป่วยจิตเวชที่ชัดเจน ดังนั้นการวิจัยในครั้งนี้จึงใช้การพัฒนาแบบประเมินเพื่อทบทวนอาการแสดงอย่างเป็นระบบ หากมีอาการอย่างน้อย 1 อาการจาก 4 อาการหลัก คือ น้ำนมไหล เต้านมขยาย ประจำเดือนผิดปกติ สมรรถภาพทางเพศบกพร่อง และมีอาการเป็นเวลอย่างน้อย 1 เดือน คาดว่าผู้ป่วยจะมีภาวะโพรแลคตินในเลือดสูง สำหรับแบบประเมินที่มีการใช้ในงานวิจัยในต่างประเทศคือ Prolactin-Related Adverse Event Questionnaire (PRAEQ) ซึ่งส่วนใหญ่จะใช้ในการศึกษาด้านสมรรถภาพทางเพศ^{13, 14}

อาการทางคลินิกของภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงที่พบมากที่สุดในการศึกษานี้คือ ประจำเดือนผิดปกติ รองลงมาคือ น้ำนมไหล สมรรถภาพทางเพศบกพร่อง และเต้านมโต ส่วนขนดก และสิว พบได้น้อย เมื่อเปรียบเทียบ

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างยาด้านโรคจิตและระดับโปรแลคตินในเลือด

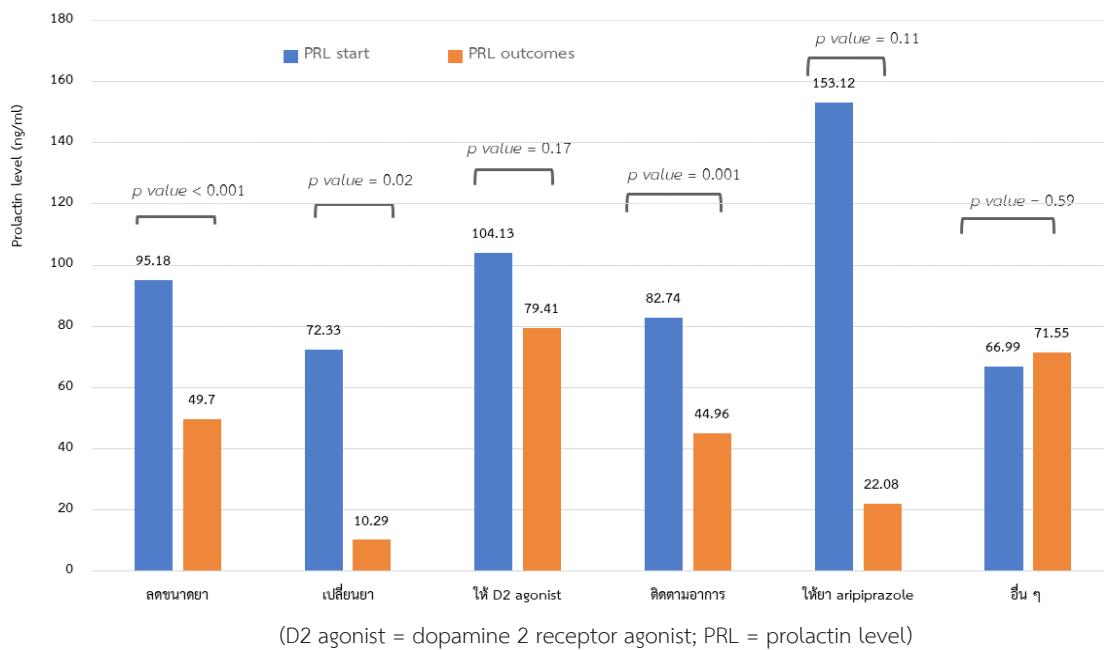
ตัวแปร	ระดับโปรแลคติน	p-value
ยาด้านโรคจิต	(Mean±SD)	
ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า (n=13)	81.86±49.54	0.004
Risperidone (n=66)	82.86±49.54	0.004
Amisulpride (n=3)	198.28±29.19	0.004
Paliperidone (n=3)	132.77±38.57	0.004
ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่ (n=19)	93.41±49.49	0.004
ยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกัน (n=5)	84.75±66.39	0.004
การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม	(Mean diff.)	
Risperidone เปรียบเทียบกับ ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า	1.00±15.12	1.00
Amisulpride เปรียบเทียบกับ ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า	116.42±31.92	0.005
Amisulpride เปรียบเทียบกับ risperidone	115.41±29.42	0.002
Paliperidone เปรียบเทียบกับ ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า	50.91±31.92	0.60
Paliperidone เปรียบเทียบกับ risperidone	49.90±29.42	0.53
Paliperidone เปรียบเทียบกับ amisulpride	-65.50±40.69	0.59
ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่ เปรียบเทียบกับ ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า	11.55 ±17.94	0.98
ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่ เปรียบเทียบกับ risperidone	10.55±12.98	0.96
ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่ เปรียบเทียบกับ amisulpride	-104.86±30.96	0.01
ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่ เปรียบเทียบกับ paliperidone	-29.36±30.96	0.80
ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่ เปรียบเทียบกับ ยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกัน	-8.66 ±25.05	0.99
ยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกัน เปรียบเทียบกับ risperidone	1.88±23.11	1.00
ยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกัน เปรียบเทียบกับ amisulpride	-113.52±36.40	0.03
ยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกัน เปรียบเทียบกับ paliperidone	-48.02±36.40	0.77
ยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ร่วมกัน เปรียบเทียบกับ ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า	2.89±26.23	1.00

ตารางที่ 4 การจัดการและผลลัพธ์การจัดการของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง

การจัดการ	จำนวน (ร้อยละ)	ระดับโปรแลคตินหลังการจัดการ (จำนวน, ร้อยละ)		
		No HPRL	HPRL	N/A ^a
การลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุ	45 (41.28)	15 (40.54)	19 (51.35)	11 (31.43)
การเปลี่ยนยาเป็นยาที่คงระดับโปรแลคติน	11 (10.09)	7 (18.92)	0 (0.00)	4 (11.43)
การให้ยากกลุ่ม dopamine agonist	2 (1.83)	0 (0.00)	2 (5.41)	0 (0.00)
การให้ยาขนาดเดิมและติดตามอาการ	43 (39.45)	11 (29.73)	14 (37.84)	18 (51.43)
การให้ยา aripiprazole	4 (3.67)	3 (8.11)	0 (0.00)	1 (2.86)
อื่น ๆ	4 (3.67)	1 (2.70)	2 (5.41)	1 (2.86)
รวม	109 (100)	37 (100)	37 (100)	35 (100)

^aไม่ได้ทำการวัดระดับโปรแลคติน

HPRL = Hyperprolactinemia



รูปที่ 1 การจัดการและผลลัพธ์การจัดการของภาวะโพรแลคตินในเลือดสูง

กับการศึกษาอื่น พบการศึกษาทบทวนวรรณกรรมจาก 78 การศึกษา พบว่าการเกิดภาวะขาดประจำเดือนพบในผู้หญิงที่ได้รับยาต้านโรคจิตร้อยละ 22-50 นอกจากนี้เมื่อพิจารณาความชุกของการเกิดภาวะประจำเดือนผิดปกติและการขาดประจำเดือนพบได้ร้อยละ 15-97 ในผู้ป่วยทางจิตเวชที่ได้รับการรักษาด้วยยาจิตเวช¹⁵ สำหรับอาการน้ำนมไหล เป็นอาการที่พบได้ทั้งในเพศชายและเพศหญิง โดยทั่วไปจะพบในเพศหญิงมากกว่า ความชุกของภาวะนี้พบได้ร้อยละ 10-50¹⁶ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในครั้งนี้ที่พบอาการน้ำนมไหลในผู้ป่วยที่มีภาวะโพรแลคตินในเลือดสูงร้อยละ 44.95 สำหรับสมรรถภาพทางเพศบกพร่อง มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับยาต้านโรคจิตโดยทำการประเมินเมื่อเริ่มต้นการรักษาและหลังจากได้รับยาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในด้านอาการของสมรรถภาพทางเพศบกพร่องทั้งในเพศชายและเพศหญิง และพบว่าระดับโพรแลคตินในเลือดสูงมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับการไม่สามารถถึงจุดสุดยอดทางเพศ (orgastic dysfunction) ของทั้งสองเพศ¹⁷ การศึกษาที่วัดระดับโพรแลคตินและเทสโทสเตอโรนในผู้ป่วยเพศชายที่ได้รับยาต้านโรคจิต

พบการเกิดอาการที่เกี่ยวข้องกับองชาต (penile-related symptoms) ร้อยละ 73 และพบการเพิ่มขึ้นของระดับโพรแลคตินสัมพันธ์กับการลดลงของระดับเทสโทสเตอโรน รวมทั้งความสัมพันธ์ของระดับเทสโทสเตอโรนที่ต่ำกับการเกิดอาการที่เกี่ยวข้องกับองชาต¹⁸ อย่างไรก็ตามในการศึกษาค้างนี้ไม่ได้วัดระดับเทสโทสเตอโรนเนื่องจากมีข้อจำกัดด้านค่าใช้จ่ายในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เมื่อเปรียบเทียบการเพิ่มขึ้นของระดับโพรแลคตินในเลือดจากยาต้านโรคจิตพบว่า amisulpride เป็นยาที่เพิ่มระดับโพรแลคตินได้มากที่สุด รองลงมาคือ paliperidone และยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าร่วมกับกลุ่มใหม่สอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรมที่พบว่า amisulpride สามารถเพิ่มระดับโพรแลคตินในเลือดได้เฉลี่ย 113 ng/mL ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดต่ำ (50 มิลลิกรัมต่อวัน)¹⁹ นอกจากนี้ มีการศึกษาที่พบการเพิ่มขึ้นของระดับโพรแลคตินในผู้ป่วยที่ได้รับ paliperidone โดยมีระดับโพรแลคตินในเลือดอยู่ระหว่าง 1500 - 3996 mIU/L (70.5-187.81 ng/mL)²⁰ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษาค้างนี้มีสาเหตุการเกิดภาวะโพรแลคตินในเลือด

สูงมาจาก risperidone จำนวน 66 ราย (คิดเป็นร้อยละ 60.6) เนื่องจาก risperidone เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติและมีการใช้ในข้อบ่งใช้ที่แพร่หลาย เช่น โรคจิตเภท โรคอารมณ์สองขั้ว และโรคซึมเศร้า เป็นต้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยนอกโรคจิตเภทที่ได้รับ risperidone จำนวน 12 คนพบว่า risperidone ทำให้มีระดับโปรแลคตินในเลือดสูงได้ร้อยละ 100 ของผู้ที่ได้รับยา²¹ การที่ risperidone ส่งผลต่อการเพิ่มระดับโปรแลคตินในเลือดมากกว่ายาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ เนื่องมาจากการผ่านตัวกั้นระหว่างเลือดและสมอง (blood-brain barrier) ได้ช้าจากการมีความชอบไขมันต่ำกว่ายาอื่นทำให้มีการสะสมอยู่ในต่อมใต้สมองส่วนหน้าได้มากส่งผลให้มีความเข้มข้นของยาในบริเวณเซลล์ที่หลั่งฮอร์โมนโปรแลคติน จึงส่งผลให้มีการเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงได้มากกว่ายาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ชนิดอื่น²² สำหรับยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ที่คงระดับโปรแลคตินมีการศึกษาพบว่า clozapine และ olanzapine มีผลในการลดระดับโปรแลคตินในเลือด²² สำหรับ aripiprazole มีผลลดระดับโปรแลคตินในเลือดทั้งการให้ยาเดี่ยวและเมื่อให้ร่วมกับยาด้านโรคจิตอื่น²² อย่างไรก็ตามการศึกษาในครั้งนี้ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ได้รับยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ที่คงระดับโปรแลคตินในเลือดเพียงตัวเดียว (monotherapy) เมื่อเริ่มต้นการศึกษา มีเพียงการได้รับยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่เริ่มต้นร่วมกับยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า และได้รับเมื่อแพทย์ทำการจัดการภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงเท่านั้น

แนวทางการจัดการภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงส่วนใหญ่แนะนำให้ทำการลดขนาดยา การหยุดยาที่เป็นสาเหตุ การเปลี่ยนเป็นยาด้านโรคจิตที่คงระดับโปรแลคตินในเลือด การให้ dopamine agonist และการเพิ่ม aripiprazole^{9,23} การศึกษาในครั้งนี้พบว่าการจัดการที่ลดระดับโปรแลคตินในเลือดแตกต่างจากเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุ การเปลี่ยนยาเป็นยาที่ลดระดับโปรแลคติน และการให้ยาขนาดเดิมและติดตามอาการ เมื่อเปรียบเทียบกับจัดการในการศึกษาอื่น ๆ พบว่ามีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์หือภิมาน รวบรวมการศึกษา

จำนวน 26 การศึกษาโดยมีการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจำนวน 7 การศึกษา โดยแบ่งเป็น 4 วิธีการ ได้แก่ การเปลี่ยนยาเป็นยาที่คงระดับโปรแลคติน ได้แก่ aripiprazole, quetiapine, paliperidone, blonanserin การเพิ่ม aripiprazole การเพิ่ม dopamine agonist ได้แก่ cabergoline, bromocriptine, terguride และการเพิ่ม metformin ผลการศึกษาพบว่า การเพิ่ม aripiprazole เป็นวิธีที่ลดระดับโปรแลคตินได้มากที่สุด²⁴ อย่างไรก็ตามการศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ ได้รับการจัดการโดยการลดขนาดยา จำนวน 45 ราย (คิดเป็นร้อยละ 41.28) ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยสิทธิการรักษาประกันสุขภาพถ้วนหน้าหรือประกันสังคม รวมทั้งสิ้น 85 ราย (คิดเป็นร้อยละ 78.0) ทำให้แพทย์ใช้ทางเลือกในการปรับลดขนาดยาในเบื้องต้น ยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติที่เป็นยาที่คงระดับโปรแลคตินในเลือด ได้แก่ clozapine และ quetiapine ขนาด 200 mg ซึ่งแนวทางการจัดการที่เปลี่ยนยาเป็นยาที่คงระดับโปรแลคตินในเลือดในบัญชียาหลักแห่งชาติตามสิทธิประกันสุขภาพหรือประกันสังคมมีจำนวนไม่มากนัก (จำนวน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.09) เนื่องจากมีข้อจำกัดของการใช้ยา คือ clozapine จะต้องมีการตรวจวัดค่า absolute neutrophil count (ANC) ในช่วงแรกของการใช้ยาและต่อเนื่อง สำหรับ quetiapine มีเฉพาะขนาด 200 mg ทำให้การปรับขนาดยามีความยุ่งยาก ในกลุ่มที่ได้รับการจัดการโดยเพิ่ม aripiprazole มีระดับโปรแลคตินในเลือดลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นเพราะมีกลุ่มที่ได้รับการจัดการด้วยวิธีนี้ค่อนข้างน้อย จะมีเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เบิกได้เนื่องจาก aripiprazole ยังเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับการรักษาโดยให้ยาขนาดเดิมและติดตามอาการพบว่าเป็นวิธีการรักษาที่ทำให้ลดระดับโปรแลคตินได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษาครั้งนี้ วิธีนี้เป็นวิธีที่อาจจะใช้ได้กับผู้ป่วยที่มีอาการในระดับน้อยและส่วนใหญ่มักจะไม่สามารถคาดเดาการลดลงของระดับโปรแลคตินในเลือดได้เนื่องจากอาศัยกลไกในการเกิดทอนยา (tolerance)²⁵

การศึกษาในครั้งนี้มีข้อจำกัด คือ การกระจาย

ของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันเนื่องจากการคัดเลือกผู้ป่วยจากการมีอาการแสดงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง รวมทั้งแนวทางการจัดการเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะระดับโปรแลคตินในเลือดสูงไม่ได้มีข้อกำหนดที่ชัดเจน แพทย์สามารถเลือกวิธีการจัดการได้เอง จึงทำให้มีผู้ที่ได้รับการจัดการในบางวิธีมีจำนวนน้อยอาจทำให้ไม่พบความแตกต่างหลังการจัดการ รวมทั้งการวัดอาการที่ลดลงไม่ได้ทำการวัดในผู้ป่วยทุกรายจึงไม่ได้แสดงผลในการศึกษาครั้งนี้ นอกจากนี้ในการศึกษาครั้งนี้ยังไม่ได้มีการประเมินผลกระทบของการเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงในด้านผลต่อความร่วมมือในการใช้ยา ผลต่อคุณภาพชีวิต รวมทั้งผลกระทบระยะยาวของการเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง

ข้อเสนอแนะในการศึกษาครั้งถัดไป ควรมีการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าโดยมีการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตเป็นกลุ่มที่เพิ่มระดับโปรแลคตินในเลือดและกลุ่มที่ลดระดับโปรแลคตินในเลือด รวมทั้งค้นหาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงเพื่อจะเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาการวางแผนแนวทางการตรวจวัดระดับโปรแลคตินในเลือดในผู้ป่วยจิตเวช รวมทั้งเป็นข้อมูลการวางแผนการจัดการเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย รวมถึงทำการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในด้านการเจาะวัดระดับโปรแลคตินเพื่อ

หากกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมในการตรวจวัดรวมถึงความคุ้มค่าของวิธีการจัดการเมื่อเกิดภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงแต่ละวิธีต่อไป

สรุปผลการวิจัย

การศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของภาวะโปรแลคตินในเลือดสูงจากแบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์ด้านโปรแลคตินในเลือดสูง เมื่อทำการตรวจวัดระดับโปรแลคตินในเลือดพบว่ามีความโน้มที่จะมีระดับสูงกว่าค่าปกติ เมื่อพิจารณาอาการแสดงทางคลินิกแต่ละข้อที่อยู่ในแบบประเมินและความสัมพันธ์กับระดับโปรแลคตินในเลือดที่สูงไม่พบความแตกต่างกันในแต่ละระดับความรุนแรงยาที่ส่งผลในการเพิ่มระดับโปรแลคตินในเลือดสูงพบว่า amisulpride เป็นยาที่มีผลทำให้เพิ่มระดับโปรแลคตินในเลือดได้มากที่สุด รองลงมาคือ paliperidone การจัดการที่ให้ผลในการลดระดับโปรแลคตินในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ การลดขนาดยา การเปลี่ยนยาไปเป็นยาที่มีผลคงระดับโปรแลคติน และการให้ยาในขนาดเดิมและติดตามอาการ

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาในครั้งนี้ได้รับทุนวิจัยจากสำนักงานการวิจัยแห่งชาติ ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้ป่วยทุกท่านที่เข้าร่วมงานวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics--a review. *Hum Psychopharmacol*. 2010;25(4):281-97.
2. Fitzgerald P, Dinan TG. Prolactin and dopamine: What is the connection? A review article. *J Psychopharmacol*. 2008;22(2 Suppl):12-9.
3. Tewksbury A, Olander A. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Ment Health Clin*. 2016;6(4):185-90.
4. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol*. 2008;22(2 Suppl):46-55.
5. Byerly M, Suppes T, Tran QV, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(6):639-61.
6. Holt RI, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(2):141-7.

7. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014;28(5):421-53.
8. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(22):3279-97.
9. Rusgis MM, Alabbasi AY, Nelson LA. Guidance on the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia when switching the antipsychotic is not an option. *Am J Health Syst Pharm*. 2021;78(10):862-71.
10. Dehelean L, Romosan AM, Papava I, Bredicean CA, Dumitrascu V, Ursoniu S, et al. Prolactin response to antipsychotics: An inpatient study. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228648.
11. Alosaimi FD, Fallata EO, Abalhassan M, Alhabbad A, Alzain N, Alhaddad B, et al. Prevalence and risk factors of hyperprolactinemia among patients with various psychiatric diagnoses and medications. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2018;22(4):274-81.
12. Walters J, Jones I. Clinical questions and uncertainty--prolactin measurement in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychopharmacol*. 2008;22(2 Suppl):82-9.
13. Kelly DL, Conley RR. A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(3):340-6.
14. Roke Y, Buitelaar JK, Boot AM, Tenback D, van Harten PN. Risk of hyperprolactinemia and sexual side effects in males 10-20 years old diagnosed with autism spectrum disorders or disruptive behavior disorder and treated with risperidone. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012;22(6):432-9.
15. Bargiota SI, Bonotis KS, Messinis IE, Angelopoulos NV. The effects of antipsychotics on prolactin levels and women's menstruation. *Schizophr Res Treatment*. 2013;2013:502697.
16. Glocker C, Grohmann R, Engel R, Seifert J, Bleich S, Stübner S, et al. Galactorrhea during antipsychotic treatment: results from AMSP, a drug surveillance program, between 1993 and 2015. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271(8):1425-35.
17. Rettenbacher MA, Hofer A, Ebenbichler C, Baumgartner S, Edlinger M, Engl J, et al. Prolactin levels and sexual adverse effects in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(6):711-5.
18. Redman B, Kitchen C, Johnson KW, Bezwada P, Kelly DL. Levels of prolactin and testosterone and associated sexual dysfunction and breast abnormalities in men with schizophrenia treated with antipsychotic medications. *J Psychiatr Res*. 2021;143:50-3.
19. Kopecek M, Bares M, Svarc J, Dockery C, Horáček J. Hyperprolactinemia after low dose of amisulpride. *Neuro Endocrinol Lett*. 2004;25(6):419-22.
20. Skopek M, Manoj P. Hyperprolactinaemia during treatment with paliperidone. *Australas Psychiatry*. 2010;18(3):261-3.
21. Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH. Risperidone-associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract*. 2000;6(6):425-9.
22. Stojkovic M, Radmanovic B, Jovanovic M, Janjic V, Muric N, Ristic DI. Risperidone induced hyperprolactinemia: from basic to clinical studies. *Front Psychiatry*. 2022;13:874705. doi: 10.3389/fpsy.2022.874705.
23. Gupta S, Lakshmanan DAM, Khastgir U, Nair R. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *BJPsych Advances*. 2017;23(4):278-86.
24. Labad J, Montalvo I, González-Rodríguez A, García-Rizo C, Crespo-Facorro B, Monreal JA, et al. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2020;222:88-96.
25. Navy H, Gardner K. Strategies for managing medication-induced hyperprolactinemia. *Current Psychiatry*. 2018;17(3):42-7.

ผลของการพัฒนาระบบการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง ต่อความเหมาะสมของการใช้ยาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลตติยภูมิแห่งหนึ่ง

Effect of Developing Dose Adjustment System in Patients with Renal Impairment on the Appropriateness of Drug Use in Hospitalized Patients at a Tertiary Care Hospital

หฤทัย कुโณทัย ภบ., ภม. (เภสัชกรรมชุมชน)

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนครนายก

ผู้พิมพ์หลัก e-mail: jew_lew5@yahoo.com

ราตรี แสงส่ง ภบ., ภม. (เภสัชกรรมคลินิก)

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนครนายก

e-mail: sangsong@gmail.com

ดารานี อิศราวิชญกุล ภบ., ภม. (เภสัชกรรมชุมชน)

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนครนายก

e-mail: kagty_d@hotmail.com

ชารีณี มีอาษา ภบ., ภม. (เภสัชกรรมคลินิก)

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนครนายก

e-mail: Charinee.rxhospital@gmail.com

Haroutai Kunotai, B.Sc. (Pharm),

M.Pharm.(Community Pharmacy)

Pharmacy Department, Nakonayok Hospital

Corresponding author e-mail: jew_lew5@yahoo.com

Ratree Sangsong, B.Sc. (Pharm),

M.Pharm (Clin. Pharm.)

Pharmacy Department, Nakonayok Hospital

e-mail: sangsong@gmail.com

Darane Isarawitchayakul, B.Sc. (Pharm),

M.Pharm.(Community Pharmacy)

Pharmacy Department, Nakonayok Hospital

e-mail: kagty_d@hotmail.com

Charinee Meearsa, B.Sc. (Pharm),

M.Pharm (Clin. Pharm.)

Pharmacy Department, Nakonayok Hospital

e-mail: Charinee.rxhospital@gmail.com

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องควรได้รับยาที่มีการปรับขนาดการใช้ยาที่เหมาะสมจึงมีความจำเป็นต้องพัฒนาระบบการปรับขนาดการใช้ยาที่มีประสิทธิภาพดี เพื่อส่งเสริมการสั่งจ่ายอย่างเหมาะสม

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบความเหมาะสมในการสั่งจ่ายยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องก่อนและหลังพัฒนาระบบการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

วิธีวิจัย: วิจัยกึ่งทดลองเปรียบเทียบก่อนและหลังพัฒนาระบบการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องที่นอนรักษาในโรงพยาบาลตั้งแต่วันที่ 25 กรกฎาคม

Abstract

Background: Appropriate dose adjustment is necessary for patients with renal impairment. An effective system for dose adjustment therefore must be developed to promote appropriate drug prescribing.

Objective: To compare the appropriateness of prescribing drugs in patients with renal impairment before and after development of system for dose adjustment in patients with renal impairment.

Material and Methods: Quasi-Experi-

รับบทความ: 11 กันยายน 2565

แก้ไข: 20 พฤศจิกายน 2565

ตอบรับ: 27 พฤศจิกายน 2565

2565 - วันที่ 2 กันยายน 2565 และได้รับยาที่จำเป็น
ต้องปรับ-ขนาดหรือพิจารณาความเหมาะสมอย่างน้อย
1 ครั้ง

ผลการวิจัย: กลุ่มตัวอย่างจำนวน 210 ตัวอย่าง
แบ่งเป็นก่อนและหลังพัฒนาระบบอย่างละ 105 ตัวอย่าง
พบว่า หลังการพัฒนาระบบการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มี
ภาวะไตบกพร่องทำให้การสั่งใช้ยาเหมาะสมเพิ่มขึ้นอย่าง
มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) จากร้อยละ 38.1
เป็นร้อยละ 59.0 โดยความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาเพิ่ม
ขึ้นเป็น 3.30 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับระบบเดิม การสั่ง
ปรึกษาแพทย์ของเภสัชกรเมื่อพบคำสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม
เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 40.0 เป็น ร้อยละ 95.3 ($p\text{-value} < 0.05$) และร้อยละการสั่งยาที่เหมาะสมเพิ่มขึ้นในกลุ่มยา
ด้านจุลชีพ

สรุปผล: ระบบการปรับขนาดยาที่พัฒนาขึ้นช่วย-
ให้การสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องมีความ
เหมาะสมเพิ่มขึ้น

mental research was used to compare before
and after implementing the system of dose
adjustment in patients with renal impairment
who were hospitalized from July 25, 2022 to
September 2, 2022 and received at least one
dose of medication that required dose adjust-
ment or appropriate use review.

Result: A total of 210 patients, divided
into 2 groups (before and after implementing
dose adjustment in patients with renal impair-
ment, each group 105 patients) were enrolled.
The appropriateness of prescribing was signifi-
cantly increased from 38.1% to 59.0% ($p\text{-value} < 0.05$). This appropriateness observed after the
implementing new system was increased by
3.30 times compared to the previous system.
The medical consultations when inappropriate
drug prescription was found were statistically
increased from 40.0% to 95.3% ($p\text{-value} < 0.05$).
The increase in percentage of appropriate pre-
scribing was observed with the antimicrobial
medication.

Conclusion: The system developed for
dose adjustment could increase the appro-
priateness of drug prescribing in patients with
renal insufficiency.

คำสำคัญ: การปรับขนาดยา; ภาวะไตบกพร่อง

การอ้างอิงบทความ:

หฤทัย คุณุทัย, ราตรี แสงสง, ดาราณี อิศราวิชญกุล, ชาริณี มี-
อาษา.ผลของการพัฒนาระบบการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะ
ไตบกพร่อง ต่อความเหมาะสมของการใช้ยาในผู้ป่วยที่เข้ารับการ
รักษาในโรงพยาบาลตติยภูมิแห่งหนึ่ง. วารสารเภสัชกรรมโรง-
พยาบาล. 2565;32(3):230-40.

Keyword: dose adjustment; renal impairment

Citation:

Kunotai H, Sangsong R, Isarawitchayakul D, Meeersa C.
Effect of developed drug adjustment system in patients
with renal impairment on the appropriateness of drug
use in hospitalized patients in a tertiary care hospital.
Thai J Hosp Pharm. 2022;32(3):230-40.

บทนำ

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาสาธารณสุขที่มีความสำคัญระดับโลก โดยสมาคมโรคไตนานาชาติคาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2568 จะมีผู้เสียชีวิตจากโรคนี้ถึง 36 ล้านคนต่อปี¹ เช่นเดียวกันกับประเทศไทยที่ข้อมูลจากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยระบุว่าในปี พ.ศ. 2552 ความชุกของโรคไตเรื้อรังเท่ากับร้อยละ 17.5 ของประชากร² และพบว่าความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีฟอกเลือด ล้างไตทางช่องท้อง และปลูกถ่ายไต เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องจาก 100,970 รายในปี พ.ศ. 2516 เป็น 170,774 รายในปี พ.ศ. 2563³ ภาวะไตวายเฉียบพลันจัดเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มานอนรักษาในโรงพยาบาลโดย International Society of Nephrology (ISN) ได้รายงานทั่วโลกมีผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวนมากถึง 13.3 ล้านคนโดยร้อยละ 85 เกิดขึ้นในประเทศที่กำลังพัฒนาและมีผู้เสียชีวิตจากภาวะไตวายเฉียบพลัน 1.7 ล้านคนต่อปี ในประเทศไทยมีการวิจัยในหอผู้ป่วยวิกฤต 17 แห่งใน 16 โรงพยาบาล พบอุบัติการณ์ภาวะไตวายเฉียบพลันสูงถึงร้อยละ 50.1⁴ สำหรับผู้ป่วยที่นอนรักษาในโรงพยาบาลพบว่าในแผนกอายุรกรรมมีอุบัติการณ์ของภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 32.2 หรือประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยอายุรกรรม⁵ นอกจากนี้จากการศึกษาผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยหนักอายุรกรรมพบอุบัติการณ์ของภาวะไตวายเฉียบพลันคิดเป็นร้อยละ 69.6⁶

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน จัดเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (renal impairment) การเลือกใช้ยาจำเป็นต้องพิจารณาทั้งรายการและขนาดยาที่เหมาะสมกับภาวะการทำงานของไตเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนหรืออาการอันไม่พึงประสงค์ที่จะเกิดขึ้น มีการศึกษาที่พบว่ามีการสั่งใช้ยาในขนาดที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ดังตัวอย่างการศึกษาของอดิพล คล้ายปักษ์และคณะ⁷ พบว่าการสั่งใช้ยาในขนาดที่ไม่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลสูงถึงร้อยละ 52.58 ยาที่สั่งใช้เกินขนาดได้แก่ ceftazidime,

meropenem, cefazolin, ciprofloxacin, co-trimoxazole, ertapenem, amoxicillin/clavulanate, colchicine และ glibenclamide วินัดดา ชูตินาราและคณะ⁸ ติดตามการปรับขนาดยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลพบว่า ร้อยละ 90.4 ของผู้ป่วยควรได้รับการปรับขนาดยาตามสภาวะการทำงานของไต

โรงพยาบาลนครนายกเป็นโรงพยาบาลทั่วไปขนาด 314 เตียง จากสถิติในปี พ.ศ. 2564 พบจำนวนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้ารับการรักษานเป็นลำดับที่ 11 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยร้อยละ 87.9 เป็นผู้ป่วยในระยะที่ 3-5 ซึ่งจำเป็นต้องมีการปรับขนาดการใช้ยาอย่างเหมาะสม ระบบการดูแลผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวของโรงพยาบาลมีกระบวนการดักจับปัญหาจากการใช้ยาและทวนสอบรายการยา โดยเภสัชกรประจำห้องยาผู้ป่วยในคัดกรองความเหมาะสมของการใช้ยา และส่งปรึกษาแพทย์เมื่อพบว่ามีความไม่เหมาะสมในการสั่งใช้ยา จากข้อมูลการคัดกรองปัญหาจากการใช้ยาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานเป็นผู้ป่วยใน พบว่าเป็นปัญหาในกลุ่มผู้ป่วยไตบกพร่อง ร้อยละ 53.9 ของปัญหาทั้งหมด ในเดือนมกราคม พ.ศ. 2565 ผู้วิจัยได้ทดลองเพิ่มการค้นหาปัญหาจากการใช้ยาเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวที่นอนรักษาในโรงพยาบาลที่มีค่า eGFR (estimated glomerular filtration rate) < 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และได้รับยาที่ต้องมีการปรับขนาดจากโปรแกรมคอมพิวเตอร์ นำมาทบทวนเวชระเบียนเพื่อค้นหาว่า ผู้ป่วยได้รับยาที่เหมาะสมกับภาวะไตหรือไม่ พบว่าเกิดปัญหาการใช้ยาไม่เหมาะสม 43 ครั้ง ซึ่งเพิ่มขึ้นจากเดิมถึงร้อยละ 50 นอกจากนี้ปี พ.ศ. 2564 พบอุบัติการณ์ผู้ป่วยภาวะไตบกพร่องเกิดอาการชักจากการที่ได้รับยา ceftazidime ในขนาดที่ไม่เหมาะสมกับภาวะไต ผู้วิจัยได้ทำการทบทวนระบบการคัดกรองความเหมาะสมซึ่งเป็นระบบการปรับขนาดยาแบบเดิมร่วมกับของเภสัชกรประจำห้องยาผู้ป่วยในพบว่า การที่เภสัชกรมีภาระงานอื่นที่ต้องทำและการที่ไม่มีแหล่งอ้างอิงการปรับขนาดยาที่เป็นไปในแนวเดียวกันทั้งโรงพยาบาล ทำให้เภสัชกรเกิดความไม่มั่นใจในการส่งปรึกษาแพทย์ เหล่านี้

เป็นสาเหตุที่ทำให้การคัดกรองความเหมาะสมจากการใช้ยาของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวไม่ครอบคลุม จากเหตุผลดังกล่าวทางผู้วิจัยและคณะจึงมีแนวคิดในการพัฒนาระบบการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องเพื่อให้ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้รับยาในขนาดเหมาะสมมากขึ้น

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องก่อนและหลังพัฒนาระบบการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

วัสดุและวิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยกึ่งการทดลอง (quasi-experimental design)

เครื่องมือวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ผู้วิจัยจัดทำขึ้นประกอบด้วย 3 ส่วน

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง วันที่เข้ารับการรักษา หมายเลขของผู้ป่วยนอก (hospital number) ซึ่งจะแปลงเป็นรหัสผู้ป่วยในการวิจัย และโรคประจำตัว กรณีผู้ป่วยมีภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury, AKI) จะมีการบันทึกภาวะที่เป็นสาเหตุไว้ด้วย

ส่วนที่ 2 ข้อมูลการทำงานของไต และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ Scr (serum creatinine), eGFR, CrCl (creatinine clearance), urine output

ส่วนที่ 3 ข้อมูลความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา การส่งปรึกษาแพทย์ของเภสัชกร การดำเนินการของแพทย์เมื่อได้รับการส่งปรึกษา

2. แนวทางการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง จัดทำขึ้นจากการประชุมร่วมกันของแพทย์อายุรศาสตร์โรคไตและเภสัชกร โรงพยาบาลนครนายก โดยอ้างอิงจากเอกสารหมายเลข 9-11

3. คู่มือการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง จัดทำขึ้นโดยสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ The Sanford guide to antimicrobial therapy¹², Medscape¹³, Micromedex¹⁴, UpToDate¹⁵ คู่มือการดำเนินงานโครงการโรงพยาบาลส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล (Rational Drug Use Hospital Manual)¹⁶ ซึ่งผ่านความเห็นชอบจากแพทยอายุรศาสตร์โรคไตโรงพยาบาลนครนายก

กลุ่มประชากร

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังหรือผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ที่นอนรักษาในโรงพยาบาลนครนายก ทุกหอผู้ป่วย ยกเว้น หอผู้ป่วยกุมารเวชกรรมและหออภิบาลทารกแรกเกิด ระหว่างวันที่ 25 กรกฎาคม 2565 - วันที่ 2 กันยายน 2565 ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่แพทย์ผู้รักษาจะเป็นกลุ่มเดียวกันทั้งก่อนและหลังพัฒนาระบบการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า: ผู้ป่วยในที่มีค่า eGFR $\leq$ 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.อย่างน้อย 1 ครั้งในช่วงที่นอนโรงพยาบาล หรือมีค่า eGFR ครั้งสุดท้าย $\leq$ 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ซึ่งได้รับยาที่จำเป็นต้องปรับขนาดหรือพิจารณาความเหมาะสมในภาวะไตบกพร่องอย่างน้อย 1 ชนิด

เกณฑ์การคัดเลือกรับออก: ผู้ป่วยที่ไม่มีการส่งตรวจค่า Scr, eGFR หรือ ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR $>$ 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ทุกครั้งในช่วงที่นอนโรงพยาบาล หรือมีค่า eGFR ครั้งสุดท้าย $>$ 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.

คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างจากความแตกต่างของค่าสัดส่วนการใช้ยาอย่างเหมาะสมก่อนและหลังการเปลี่ยนระบบการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง ซึ่งเป็นกลุ่มตัวอย่างที่เป็นอิสระจากกัน โดยกำหนดค่าอำนาจการทดสอบ (power of test) ที่ร้อยละ 80 ค่าความคลาดเคลื่อนประเภทที่ 1 (type 1 error) ที่ร้อยละ 5 และกำหนดค่าสัดส่วนการใช้ยาที่เหมาะสมก่อนเปลี่ยนระบบการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องที่ร้อยละ 40 ที่ได้มาจากการสำรวจเบื้องต้นและคาดว่าหลังเปลี่ยนระบบการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง จะมีค่าสัดส่วนเพิ่มเป็นร้อยละ 60 (จากความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ) คำนวณได้จำนวน

ขนาดตัวอย่างที่ 95 ครั้ง และเก็บเพิ่มอีกร้อยละ 10 รวมเป็นจำนวนขนาดตัวอย่างทั้งสิ้น 105 ครั้ง

นิยามศัพท์ที่ใช้ในการวิจัย

ภาวะไตบกพร่อง (renal impairment) คือ ภาวะที่ไตสูญเสียหน้าที่การทำงานอย่างเฉียบพลัน หรือเรื้อรัง โดยมีภาวะไตผิดปกติจากการตรวจค่า eGFR ได้น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.

โรคไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) คือความผิดปกติด้านโครงสร้าง หรือการทำงานของไตเป็นระยะเวลามากกว่า 3 เดือน โดยมีภาวะไตผิดปกติจากการตรวจค่า eGFR ได้น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ติดต่อกันเป็นระยะเวลามากกว่า 3 เดือน

ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury, AKI) คือกลุ่มอาการที่ไตสูญเสียหน้าที่การทำงานอย่างรวดเร็วทำให้มีการลดลงของอัตราการกรองของไตอย่างรวดเร็วอาจเกิดในระยะเวลาเป็นชั่วโมงจนถึง 7 วัน โดยมีลักษณะข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. มีการเพิ่มขึ้นของระดับ Scr มากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มก./ดล. ภายใน 48 ชั่วโมง
2. มีการเพิ่มขึ้นของระดับ Scr มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่า ของค่า Scr เดิมที่คาดว่าจะมีความผิดปกติเกิดขึ้นในช่วงไม่เกิน 7 วันก่อนหน้านั้น
3. มีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 มล./น้ำหนักตัว 1 กก./ชม. เป็น เวลา 6 ชั่วโมง

การใช้ยาอย่างเหมาะสม หมายถึง แพทย์สั่งจ่ายยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องตามแนวทางการปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต โรงพยาบาลนครนายก

ระบบปรับขนาดยาแบบเดิม คือระบบที่เภสัชกรตรวจสอบความเหมาะสมของคำสั่งจ่ายยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง โดยใช้ข้อมูล Scr, eGFR อายุ น้ำหนักตัว น้ำหนักตัวที่ควรจะเป็น (น้ำหนักตัวในอุดมคติ (ideal body weight, IBW)) ที่แจ้งในฉลากยานำมาคำนวณค่า CrCl และประเมินความเหมาะสมของคำสั่งจ่ายยา กรณีพบคำสั่งจ่ายยาที่ไม่เหมาะสม เภสัชกรส่งปรึกษาแพทย์เพื่อพิจารณาแก้ไขคำสั่งจ่ายยา

ระบบปรับขนาดยาแบบใหม่ คือระบบที่เภสัชกร

ตรวจสอบความเหมาะสมของคำสั่งจ่ายยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องโดยใช้ข้อมูล อายุ น้ำหนักตัว น้ำหนักตัวที่ควรจะเป็น และค่าของ Scr, eGFR, CrCl ของผู้ป่วยย้อนหลัง 5 ครั้ง ที่ปรากฏที่หน้าการบันทึกข้อมูลยาผู้ป่วยในของโปรแกรมคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล ร่วมกับระบบที่ค้นหาผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องที่ต้องได้รับยาที่ต้องพิจารณาความเหมาะสมกับภาวะไตจากโปรแกรมคอมพิวเตอร์ โดยเภสัชกรจะทำการค้นหาสัปดาห์ละ 2 ครั้ง กรณีพบคำสั่งจ่ายยาที่ไม่เหมาะสมส่งปรึกษาแพทย์เพื่อพิจารณาแก้ไขคำสั่งจ่ายยา

ขั้นตอนการดำเนินงาน

1. หลังจากได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมและวิจัยในมนุษย์ ผู้วิจัยและคณะเก็บข้อมูลตามระบบปรับขนาดยาแบบเดิม ระหว่างวันที่ 25 กรกฎาคม 2565 - วันที่ 5 สิงหาคม 2565 บันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

2. ผู้วิจัยและคณะจัดทำแนวทางและคู่มือการปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องของโรงพยาบาลนครนายกร่วมกับแพทย์อายุรศาสตร์โรคไต เพื่อเป็นแนวทางให้แพทย์ทุกแผนกนำมาใช้เป็นแนวทางการสั่งจ่ายยา และให้เภสัชกรนำมาใช้คัดกรองปัญหาการใช้ยาของผู้ป่วย

3. นำแนวทางและคู่มือการปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องของโรงพยาบาลนครนายกประชุมชี้แจงในคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดองค์กรแพทย์ องค์กรพยาบาล และกลุ่มงานเภสัชกรรม

4. ผู้วิจัยประสานกับศูนย์เทคโนโลยีสารสนเทศ
4.1 ทำระบบรายงานเพื่อค้นหาผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องที่มีค่า eGFR < 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และมีการสั่งจ่ายยาที่ต้องมีการปรับขนาดในแต่ละหออผู้ป่วย เพื่อให้เภสัชกรดึงข้อมูลดังกล่าวมาประเมินความเหมาะสมของการสั่งให้ยาทั้งชนิดและการปรับขนาดยาตามภาวะไตของผู้ป่วยเพิ่มเติมในแต่ละวัน

4.2 ทำระบบคอมพิวเตอร์ให้แสดงค่า Scr, eGFR, CrCl ย้อนหลัง 5 ครั้ง พร้อมกับน้ำหนักของผู้ป่วยให้ปรากฏที่หน้าจอการบันทึกข้อมูลยาโปรแกรม

คอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล

5. เริ่มใช้ระบบปรับขนาดยาแบบใหม่ ตั้งแต่วันที่ 21 สิงหาคม 2565 - วันที่ 2 กันยายน 2565 เก็บข้อมูลและบันทึกในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

การวิเคราะห์ทางสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา เปรียบเทียบข้อมูลการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม ก่อนและหลังการพัฒนาระบบการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง โดยใช้สถิติ independent t-test หรือ chi-square test (ขึ้นกับชนิดของข้อมูลว่ามีลักษณะต่อเนื่องหรือไม่) วิเคราะห์ผลของการเปลี่ยนแปลงระบบปรับขนาดยาแบบเดิมเป็นแบบใหม่ต่อการสั่งใช้ยาที่เหมาะสมโดยใช้สถิติ multiple logistic regression พร้อมควบคุมตัวแปรกวนหรือตัวแปรที่ไม่เหมือนกันระหว่างก่อนและหลังการเปลี่ยนแปลงระบบ ทั้งนี้ตัวแปรนามบัญญัติ เช่น ชนิดของโรคไต ได้ใช้ตัวแปรหุ่น (dummy variable) โดยเลือกกลุ่ม AKI เป็นกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบร้อยละของการส่งปรึกษาแพทย์ของเภสัชกร ก่อนและหลังพัฒนาระบบใช้สถิติ two-sample test of proportion

การรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การวิจัยครั้งนี้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมและวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลนครนายก REC03/2565 และได้รับอนุญาตให้เก็บข้อมูลจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลนครนายก

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป

จากการศึกษา พบว่า กลุ่มตัวอย่างก่อนพัฒนาระบบปรับขนาดยา ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 66.7 อายุเฉลี่ย 68.44 ปีและเป็นโรคไตวายเรื้อรังร้อยละ 65.7 มีการสั่งใช้ยาเหมาะสมร้อยละ 38.1 ขณะที่หลังพัฒนาระบบปรับขนาดยา กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ เป็นเพศชาย ร้อยละ 52.4 อายุเฉลี่ย 68.57 ปี และเป็นโรคไตวายเรื้อรังเท่ากับโรคไตวายเฉียบพลันร้อยละ 47.6 และมี

การสั่งใช้ยาที่เหมาะสมเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 59.0 ดังแสดงในตารางที่ 1

การวิเคราะห์ผลของการพัฒนาระบบปรับขนาดยาต่อการสั่งใช้ยาที่เหมาะสม โดยใช้สถิติ multiple logistic regression พบว่า การพัฒนาระบบปรับขนาดยาแบบใหม่ทำให้การสั่งใช้ยาเหมาะสม 3.30 เท่า (95%CI 1.77-6.14) ของระบบปรับขนาดยาแบบเดิม ขณะที่ตัวแปรอื่น ๆ ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว ชนิดของโรคไต ไม่มีผลต่อการสั่งใช้ยาที่เหมาะสม ดังแสดงในตารางที่ 2

จากตารางที่ 1 ก่อนพัฒนาระบบปรับขนาดยา มีการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม 65 ครั้ง หลังพัฒนาระบบปรับขนาดยา มีการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม 43 ครั้ง เภสัชกรส่งปรึกษาแพทย์เมื่อพบการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม 26 ครั้ง และ 41 ครั้ง ตามลำดับ พบว่าสัดส่วนของการส่งปรึกษาแพทย์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p\text{-value} < 0.05$ เมื่อเทียบระหว่างก่อนและหลังพัฒนาระบบ ดังแสดงในตารางที่ 3

การดำเนินการของแพทย์เมื่อได้รับการส่งปรึกษาจากเภสัชกร (ก่อนพัฒนาระบบปรับขนาดยา มีจำนวนการส่งปรึกษาแพทย์ 26 ครั้ง และหลังพัฒนาระบบปรับขนาดยา มีจำนวนการส่งปรึกษาแพทย์ 41 ครั้ง จากตารางที่ 3) พบว่าแพทย์มีการปรับขนาดยาตามคำแนะนำใกล้เคียงกันทั้งก่อนและหลังพัฒนาระบบปรับขนาดยา มีการเปลี่ยนแปลงคำสั่งใช้ยาลดลงเล็กน้อยและแพทย์ไม่ปรับขนาดยา เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 7.7 เป็นร้อยละ 22.0 ดังแสดงในตารางที่ 4

ร้อยละของการสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมจำแนกตามการสั่งใช้ 6 ลำดับแรก พบว่า ส่วนใหญ่เป็นยาต้านจุลชีพ ได้แก่ meropenem, ceftazidime, colistin, piperacillin-tazobactam, vancomycin ซึ่งหลังการพัฒนาระบบพบว่าร้อยละการสั่งยาไม่เหมาะสมในกลุ่มยาต้านจุลชีพลดลง แต่มี atorvastatin ที่ยังพบการสั่งยาไม่เหมาะสมเพิ่มขึ้นหลังพัฒนาระบบ ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ก่อนและหลังพัฒนาระบบปรับขนาดยา

ลักษณะ	ก่อนพัฒนาระบบ (N=105)		หลังพัฒนาระบบ (N=105)		p-value*
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
เพศ					
ชาย	35	33.3	55	52.4	<0.05*
หญิง	70	66.7	50	47.6	<0.05*
อายุ ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	68.44±14.56		68.57±13.37		
ชนิดของโรคไต					
ไตวายเฉียบพลัน	26	24.8	50	47.6	<0.05*
ไตวายเรื้อรัง	69	65.7	50	47.6	<0.05*
ยังไม่สามารถวินิจฉัยได้	10	9.5	5	4.8	<0.05*
eGFR (มล./นาที่/1.73 ตร.ม.)	17.37 ± 13.04		24.03 ± 15.85		<0.05**
ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน					
CrCl (มล./นาที่) ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	14.89 ± 9.70		20.30 ± 11.76		<0.05**
การสั่งจ่ายยา					
การสั่งจ่ายยาอย่างเหมาะสม	40	38.1	62	59.0	<0.05*
การสั่งจ่ายยาไม่เหมาะสม	65	61.9	43	41.0	<0.05*

*chi-square test

**t-test

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการจ่ายยาอย่างเหมาะสม

ตัวแปร	Odds ratio	p-value	95%CI
การพัฒนาระบบปรับขนาดยาแบบใหม่	3.30	< 0.05	1.77- 6.14
เพศชาย	0.43	> 0.05	0.17 - 1.06
อายุ	1.00	> 0.05	0.98 - 1.02
น้ำหนัก	1.00	> 0.05	0.96 - 1.04
ชนิดของโรคไต			
ไตวายเรื้อรัง	1.82	> 0.05	0.96 - 3.44
ไม่ทราบชนิด	1.50	> 0.05	0.46 - 4.91

ตารางที่ 3 สัดส่วนการส่งปรึกษาแพทย์ของเภสัชกรก่อนและหลังการพัฒนาระบบหลังจากพบคำสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม

	จำนวนผู้ป่วย (สัดส่วน)		p-value*
	ก่อนพัฒนาระบบ (N=65)	หลังพัฒนาระบบ (N=43)	
การส่งปรึกษาแพทย์	26 (40.0)	41 (95.3)	< 0.05
ไม่ได้ส่งปรึกษาแพทย์	39 (60.0)	2 (4.7)	

*Two-sample test of proportions

ตารางที่ 4 การดำเนินการของแพทย์เมื่อได้รับการส่งปรึกษาของเภสัชกร

	จำนวนครั้งของการส่งปรึกษาแพทย์ (ร้อยละ)	
	ก่อนพัฒนาระบบ (N=26)	หลังพัฒนาระบบ (N=41)
แพทย์ปรับตามคำแนะนำ	17 (65.4)	26 (63.4)
แพทย์มีการเปลี่ยนแปลงคำสั่งใช้ยา	7 (26.9)	6 (14.6)
แพทย์ไม่ปรับขนาดยา	2 (7.7)	9 (22.0)

ตารางที่ 5 รายการยาที่มีการสั่งใช้อย่างไม่เหมาะสมจำแนกตามรายการยาที่มีการสั่งใช้

รายการยา	ก่อนพัฒนาระบบ			หลังพัฒนาระบบ		
	จำนวนครั้ง การสั่งใช้ยา	จำนวนครั้ง การสั่งใช้ยา ไม่เหมาะสม	ร้อยละของ การสั่งใช้ยา ไม่เหมาะสม	จำนวนครั้ง การสั่งใช้ยา	จำนวนครั้ง การสั่งใช้ยา ไม่เหมาะสม	ร้อยละของ การสั่งใช้ยา ไม่เหมาะสม
Meropenem	21	15	71.4	17	3	17.6
Ceftazidime	20	14	70.0	12	5	41.7
Atorvastatin	13	8	61.5	17	13	76.5
Colistin	5	4	80.0	7	3	42.9
Piperacillin-tazo- bactam	7	5	71.4	7	1	14.3
Vancomycin	7	4	57.1	4	0	0
ยาอื่น ๆ	32	15	46.9	41	18	43.9
ผลรวม	105	65		105	43	

อภิปรายผล

จากการศึกษาพบว่า ผลของการพัฒนาระบบปรับขนาดยาทำให้ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องได้รับการสั่งใช้ยาที่เหมาะสมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากร้อยละ 38.1 เป็นร้อยละ 59.0 คล้ายคลึงกับการศึกษาอื่น ๆ ที่พบว่าภายหลังการพัฒนาระบบการปฏิบัติงานจะช่วยให้การสั่งใช้ยามีความเหมาะสมเพิ่มขึ้น เช่น การศึกษาของอริสา แสงเพ็ญ และคณะ¹⁷ ที่พบการสั่งใช้ยาที่เหมาะสมเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 65.7 เป็นร้อยละ 72.6 และการศึกษาของอดิพล คล้ายปักชี และคณะ⁷ พบว่าเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 48.42 เป็นร้อยละ 61.90 โดยการศึกษาของอริสา แสงเพ็ญ และคณะ¹⁷ มีการกำหนดให้พยาบาลที่ห่อผู้ป่วยติดฉลากแจ้งเตือนแพทย์กรณีที่ได้รับผล CrCl ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องก่อนที่แพทย์จะทำการสั่งใช้ยาและมีการใช้ระบบ computerized decision support systems (CDSS) เช่นเดียวกับการศึกษาของอดิพล คล้ายปักชี และคณะ⁷ ที่ใช้ระบบ CDSS ในการแจ้งเตือนค่า CrCl ตั้งแต่เภสัชกรบันทึกคำสั่งการสั่งใช้ยา แต่การศึกษานี้เภสัชกรใช้คอมพิวเตอร์ในการรวบรวมผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับยาซึ่งต้องปรับขนาดมาตรวจสอบภายหลัง ซึ่งหากพบยาที่จำเป็นต้องปรับขนาดยาจึงส่งปรึกษาแพทย์ ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดไม่เหมาะสมไประยะเวลาหนึ่งก่อนที่แพทย์จะมีการปรับขนาดยาตามคำแนะนำของเภสัชกร มีการศึกษาในต่างประเทศพบว่าการใช้ระบบ CDSS จะทำให้แพทย์มีการตัดสินใจในการสั่งยาได้ดีขึ้น^{18,19} นอกจากนี้การมีระบบให้แพทย์สั่งยาผ่านคอมพิวเตอร์ (computerized physician order entry, CPOE) ในผู้ป่วยในจะทำให้ลดความไม่เหมาะสมในการใช้ยาในผู้ป่วยโรคไตจากร้อยละ 35 เหลือร้อยละ 14¹⁸ อย่างไรก็ดี ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในการศึกษานี้ยังต่ำกว่าการศึกษาอื่น ซึ่งถ้าโรงพยาบาลสามารถปรับเป็นระบบ CDSS ดังกล่าวได้น่าจะทำให้ผลลัพธ์ของการปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวทำได้มากขึ้น

ระบบที่พัฒนาขึ้นช่วยให้เภสัชกรสามารถคาดการณ์ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยโรคไตได้อย่างมั่นใจเนื่องจากมีคู่มือที่เป็นเอกสารอ้างอิงที่เป็น

แนวทางเดียวกันทั้งโรงพยาบาล มีระบบที่ช่วยให้เภสัชกรเห็นข้อมูลสำคัญได้ง่ายขึ้น และการใช้ระบบที่เพิ่มการค้นหาคำสั่งใช้ยาที่ต้องได้รับการปรับขนาดยา ทำให้การคัดกรองปัญหาการใช้ยาของเภสัชกรทำได้มากขึ้น เห็นได้จากค่าสัดส่วนของการส่งปรึกษาแพทย์เมื่อพบคำสั่งการใช้ยาไม่เหมาะสมเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 40.0 เป็นร้อยละ 95.3 ในด้านการดำเนินงานของแพทย์หลังจากส่งปรึกษาพบว่าแพทย์มีการปรับขนาดยาตามคำแนะนำของเภสัชกรที่ประมาณร้อยละ 60 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของชัยสิน²⁰ ในการศึกษาทั้งก่อนและหลังการพัฒนาระบบการปรับขนาดยาตามคำแนะนำใกล้เคียงกัน เนื่องจากกลุ่มแพทย์ที่สั่งใช้ยาส่วนใหญ่เป็นแพทย์ใช้ทุนซึ่งมักจะปรับขนาดยาตามคำสั่งปรึกษาของเภสัชกรอยู่แล้ว ในส่วนของแพทย์ที่ไม่ปรับขนาดยาอาจเนื่องจากแพทย์บางท่านยังไม่เห็นด้วยกับแนวทางการปรับขนาดยาที่โรงพยาบาลได้จัดทำขึ้นซึ่งถึงแม้ว่าการจัดทำคู่มือแนวทางการปรับขนาดยาจะผ่านที่ประชุมเห็นชอบจากแพทย์สาขาอายุรศาสตร์โรคไตและคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดแล้วก็ตาม ดังนั้นควรมีการทบทวนคู่มือดังกล่าวหลังจากใช้ไปเป็นระยะเวลาหนึ่งเพื่อให้เกิดการยอมรับการใช้คู่มือทั้งแพทย์และเภสัชกร

รายการยาที่มีการสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมที่พบในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน ขึ้นกับลักษณะโรงพยาบาลที่เก็บข้อมูล รายการยาที่ใช้ กลุ่มผู้ป่วย และการกำหนดรายการยาให้ต้องปรับขนาดยา สำหรับการศึกษาครั้งนี้พบว่าร้อยละการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสมส่วนใหญ่เป็นยาด้านจุลชีพ ซึ่งมีความเหมือนกับการศึกษาของอริสา แสงเพ็ญและคณะ¹⁷ พบว่าครึ่งหนึ่งของยา 10 อันดับแรกที่มีการสั่งใช้ไม่เหมาะสมเป็นยาด้านจุลชีพ หลังจากการพัฒนาระบบปรับขนาดยาพบว่า แพทย์จะยังไม่ปรับขนาดยาใน 1-2 วันแรกของการสั่งใช้ยาเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ร้อยละการสั่งใช้ยาของกลุ่มยาด้านจุลชีพเหมาะสมเพิ่มขึ้น ในส่วนของ atorvastatin เป็นยาที่พบการสั่งใช้ไม่เหมาะสมเพิ่มขึ้นหลังพัฒนาระบบปรับขนาดยา และเป็นรายการยาที่แพทย์ไม่ปรับขนาดยาตามคำแนะนำของเภสัชกรมากที่สุด โดยแพทย์ให้เหตุผลว่าเป็น

ยาเดิมของผู้ป่วยที่เคยได้รับมานานแล้วหรือเป็นผู้ป่วยไต-
วายเฉียบพลันซึ่งการทำงานของไตลดลงในระยะเวลาไม่
นานจึงยังไม่ปรับลดขนาดยา ทั้งสองกรณีนี้ควรจะมีการ
ทบทวนแนวทางและคู่มือการปรับขนาดยาใหม่ดังกล่าว
ข้างต้น

สรุปผลการวิจัย

การพัฒนาระบบปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะ
ไตบกพร่องของโรงพยาบาลนครนายก ทำให้การใช้ยา
เหมาะสมมากขึ้นเมื่อเทียบกับระบบเดิมและช่วยให้
เภสัชกรสามารถคัดกรองความเหมาะสมของการใช้ยาได้

มากขึ้น

ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้มีข้อจำกัดด้านระยะเวลาในการวิจัย
เนื่องจากต้องการให้ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีปัจจัยด้านอื่น ๆ
ใกล้เคียงกัน เช่น แพทย์ผู้รักษาซึ่งเป็นแพทย์ใช้ทุน แต่
หากให้ระบบที่พัฒนานี้ส่งผลในระยะยาว ควรต้องทบท-
วนคู่มือและมีการสื่อสารให้แพทย์ที่มาทำงานใหม่ทราบ
ระบบที่พัฒนาขึ้นทุกครั้ง รวมถึงควรนำระบบที่พัฒนานี้
ไปใช้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องในผู้ป่วย
นอกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. วรณกาญจน์ พุ่มสว่าง. การปรับขนาดยาด้านจุลชีพสำหรับ
ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง ณ โรงพยาบาลมหาราชนครศรี-
ธรรมราช. มหาราชนครศรีธรรมราชเวชสาร. 2564;4(2):1-8.
2. ดารารพ รุ่งพราย. Delaying progression of chronic
kidney disease. ใน:ดารารพ รุ่งพราย, วีรชัย ไชยจามร,
อาทิตย์ วงศาโรจน์, กมลวรรณ อ่อนละมัย, พรเพ็ญ ลือวิท-
วิศ, พีรดา วงษ์พิรา, บรรณาธิการ. คู่มือการดูแลผู้ป่วยโรค
ไต สำหรับเภสัชกร 2. กรุงเทพมหานคร: บริษัท ประชาชน
จำกัด; 2560. หน้า 113-36.
3. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. ข้อมูลการบำบัดทดแทนไตใน
ประเทศไทย พ.ศ. 2563 [ออนไลน์]. [สืบค้นเมื่อ 16 กรกฎาคม 2565]; สืบค้นจาก: [https://www.nephrothai.org/
wp-content/uploads/2022/06/Final-TRT-report-
2020.pdf](https://www.nephrothai.org/wp-content/uploads/2022/06/Final-TRT-report-2020.pdf)
4. ญัฐชัย ศรีสวัสดิ์, เกรียง ตั้งสง่า. Acute kidney injury.
ใน:ดารารพ รุ่งพราย, วีรชัย ไชยจามร, อาทิตย์ วงศาโรจน์,
กมลวรรณ อ่อนละมัย, พรเพ็ญ ลือวิทวิศ, พีรดา วงษ์พิรา,
บรรณาธิการ. คู่มือการดูแลผู้ป่วยโรคไต สำหรับเภสัชกร 2.
กรุงเทพมหานคร: บริษัท ประชาชน จำกัด; 2560. หน้า
69-79.
5. วิทยา ศิริชัยยันต์. อุบัติการณ์และสาเหตุของภาวะไตวาย
ฉับพลันในผู้ป่วยที่นอนรักษาในแผนกอายุรกรรมโรงพยาบาล
พระนั่งเกล้า. วารสารวิชาการกรมสนับสนุนบริการสุขภาพ.
2564;17(2):51-60.
6. สิริวรรณ นาควรรณ. อุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยงและผลกระทบ
ของภาวะไตวายเฉียบพลัน ในคนไข้หอผู้ป่วยหนักโรงพยา-
บาลราชบุรี. วารสารแพทย์ เขต 4-5. 2563;39(4):656-67.
7. อติพล คล้ายปักซี่, อธิวัฒน์ พลนอก. ผลของระบบสนับสนุน
การตัดสินใจทางคลินิกด้วยคอมพิวเตอร์ต่อการใช้ยาในผู้ป่วย
โรคไตเรื้อรัง. วารสารเภสัชกรรมไทย. 2563;12(2):437-51.
8. วินัดดา ชูตินารา, เสาวภา ทองส่องแสง, ศรีนธร ชันธะดี.
การติดตามและการปรับขนาดยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่มี
การทำงานของไตบกพร่องที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล.
วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2555;22(2):96-105.
9. วีรชัย ไชยจามร. Antimicrobial dosing adjustment in
patients with reduced renal function. ใน:ดารารพ
รุ่งพราย, วีรชัย ไชยจามร, อาทิตย์ วงศาโรจน์, กมล-
วรรณ อ่อนละมัย, พรเพ็ญ ลือวิทวิศ, พีรดา วงษ์พิรา,
บรรณาธิการ. คู่มือการดูแลผู้ป่วยโรคไต สำหรับเภสัชกร 2.
กรุงเทพมหานคร: บริษัทประชาชนจำกัด; 2560. หน้า 308-
41.
10. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS,
Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease:
improving global outcomes (KDIGO) acute kidney
injury work group. KDIGO clinical practice guideline
for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012;2(1):1-
138.
11. ญัฐฐา ถ้ำเลิศกุล, ญัฐชัย ศรีสวัสดิ์. การฟื้นตัวของไตภายหลัง
ภาวะไตวายเฉียบพลัน. วารสารเวชบำบัดวิกฤต. 2560;25(2):

- 6-9.
12. David NG, Henry FC, Michael SS, Andrew TP. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 50th ed. USA: Antimicrobial therapy, Inc; 2020.
13. Medscape Pharmacists. Medscape [Database on the internet]. New York: 2022 [cited 2022 July 8]. Available from: <http://www.medscape.com> (Subscription required to view)
14. IBM Corporation. DRUGDEX [Database on the internet]. Greenwood Village, Colorado: IBM Corporation; 2022. [cited 2022 July 8]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com> (Subscription required to view)
15. UpToDate. Lexi-Drug [Database on the internet]. Waltham (MA); 2022 [cited 2022 July 8]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/search> (Subscription required to view)
16. ชัยรัตน์ ฉายากุล, พิสนธิ์ จงตระกูล, วินัย วนานุกุล, พาชวิญ ภูณณปุรต, เพ็ญกาญจน์ กาญจนรัตน์, กิตติยศ ยศสมบัติ และคณะ. คู่มือการดำเนินงานโครงการโรงพยาบาลส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล (Rational Drug Use Hospital Manual). กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2558.
17. อริสา แสงเพ็ง, กฤษณี สระมณี, วรรัตน์ อนุสรเสถียร. การพัฒนาระบบปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง ณ แผนกผู้ป่วยใน โรงพยาบาลปราสาท จังหวัดสุรินทร์. วารสารเภสัชกรรมไทย. 2560; 9(1): 280-91.
18. Such Diaz A, Saez de la Fuente J, Esteva L, Alanon Pardo AM, Barrueco N, Esteban C, et al. Drug prescribing in patients with renal impairment optimized by a computer-based, semi-automated system. Int J Clin Pharm. 2013;35(6):1170-7.
19. Terrel KM, Perkins AJ, Hui SL, Callahan CM, Dexter PR, Miller DK. Computerized decision support for medication dosing in renal insufficiency: a randomized, controlled trial. Ann Emerg Med. 2010;56(6):623-9.
20. ชัยสิน เลหาะวีร์. ค่าใช้จ่ายในการใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคแตมที่ไม่เหมาะสมและการแก้ไขปัญหานี้ในผู้ป่วยไตบกพร่อง. [วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต]. เชียงใหม่: มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2549.

ภาวะพิษจากก๊าซคลอรีน Chlorine Gas Poisoning

วุฒิชัย รุ่งเรือง

ภ.บ., ว.ม. (การจัดการการสื่อสารองค์กร)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ผู้พิมพ์หลัก e-mail: wuttichet.run@mahidol.ac.th

ฐิติพล เยาวลักษณ์

ภ.บ., ภ.ด. (เภสัชวิทยาและพิษวิทยา)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

e-mail: thitipon.bt@gmail.com

Wuttichet Rungruang, B.Sc. in Pharm.,

M.A. (Corporate Communication Management)

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

Corresponding author e-mail: wuttichet.run@mahidol.
ac.th

Thitipon Yaowaluk, B.S. (Pharm.),

Ph.D. (Pharmacology and Toxicology)

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

e-mail: thitipon.bt@gmail.com

บทคัดย่อ

ภาวะพิษจากก๊าซคลอรีน ที่พบบ่อยมีความเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่สัมผัสก๊าซคลอรีนจากการผสมผลิตภัณฑ์ซักผ้าขาวที่มีส่วนผสมของโซเดียมไฮโปคลอไรท์กับผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดห้องน้ำที่มีส่วนผสมเป็นกรดไฮโดรคลอริก โดยรู้เท่าไม่ถึงการณ์ ก๊าซคลอรีนมีสีเขียวเหลือง มีกลิ่นฉุน มีฤทธิ์ระคายเคืองระบบทางเดินหายใจ ระคายเคืองตา อาการที่พบได้บ่อย ได้แก่ เจ็บหน้าอก หายใจลำบาก ไอ หายใจมีเสียงหวีด อาการแสบร้อนที่ตาและจมูก การวินิจฉัยภาวะพิษจากก๊าซคลอรีนใช้อาการแสดงร่วมกับการซักประวัติการสัมผัสเป็นสำคัญ แนวทางการรักษา คือ ให้นำผู้ป่วยออกมาจากจุดที่มีการสัมผัสและให้อยู่ในสถานที่ที่มีอากาศถ่ายเท ถอดเสื้อผ้าผู้ป่วยที่สัมผัสก๊าซพิษดังกล่าว และให้การรักษแบบประคับประคองอย่างใกล้ชิด ทั้งนี้ในผู้ป่วยที่หายใจมีเสียงหวีดสามารถพิจารณาใช้ยาพ่นในกลุ่ม beta-2 agonists ได้

Abstract

The common cause of chlorine gas poisoning is a mixing manner of bleach that contained sodium hypochlorite and bathroom cleaning liquid that contained hydrochloric acid. This process occurs unintentionally and usually presents in social media. Chlorine gas is yellowish-green, pungent odor, and irritating to respiratory tract and eyes. The common symptoms of chlorine gas exposure are associated with chest pain, dyspnea, cough, wheezing and burning sensation in eyes and nose. The diagnosis of chlorine gas poisoning is based on symptom and history of exposure. The general treatment is to remove the patients from environment of chlorine gas exposure to fresh air, remove the contaminated clothes and closely supportive treatment. In the case of wheezing, beta-2 agonists nebulization should be considered.

คำสำคัญ: ก๊าซคลอรีน; โซเดียมไฮโปคลอไรท์; กรดไฮโดรคลอริก

Keyword: chlorine gas; sodium hypochlorite; hydrochloric acid

การอ้างอิงบทความ:

วุฒิเชษฐ รุ่งเรือง, ฐิติพล เยาวลักษณ์. ภาวะพิษจากก๊าซคลอรีน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(3):241-7.

Citation:

Rungruang W, Yaowaluk T. Chlorine gas poisoning. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(3):241-7.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถระบุข้อมูลเกี่ยวกับพิษของก๊าซคลอรีน ได้แก่ แหล่งการรับสัมผัส คุณสมบัติ กลไกการเกิดพิษ
2. สามารถอธิบายเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับภาวะพิษเฉียบพลันจากก๊าซคลอรีน

บทนำ

ก๊าซคลอรีน (chlorine gas) พบในอุตสาหกรรมต่าง ๆ เช่น การผลิตสารเคมี การบำบัดน้ำเสีย นอกจากนี้ยังพบในผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในครัวเรือน เช่น ผลิตภัณฑ์ซักผ้าขาว ก๊าซคลอรีนเป็นก๊าซชนิดหนึ่งที่เกิดการระคายเคืองทางการสูดดมที่พบการรั่วไหลบ่อยที่สุด จากรายงานผู้ป่วยที่สัมผัสก๊าซคลอรีน 323 ราย ที่รายงานมายังศูนย์พิษวิทยาในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าร้อยละ 21 เกิดจากการผสมผลิตภัณฑ์ซักผ้าขาวกับผลิตภัณฑ์อื่น ในขณะที่รายงานผู้ป่วยที่สัมผัสก๊าซคลอรีนของศูนย์พิษวิทยาศิริราช (ระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2562 – เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2564) จำนวน 12 ราย พบว่าผู้ป่วยทุกรายเป็นผู้ใหญ่ที่ได้รับภาวะพิษดังกล่าวจากการผสมผลิตภัณฑ์ซักผ้าขาวที่มีส่วนผสมของโซเดียมไฮโปคลอไรต์ (sodium hypochlorite) กับผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดห้องน้ำที่มีส่วนผสมเป็นกรด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ถูกนำส่งโรงพยาบาลด้วยอาการแน่นหน้าอก หายใจลำบาก อย่างไรก็ตามอาการที่เกิดขึ้นอาจมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ตั้งแต่อาการเล็กน้อย เช่น อาการระคายเคืองทางเดินหายใจ ตา จนถึงอาการรุนแรง เช่น น้ำท่วมปอด (pulmonary edema) รุนแรง ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ควรมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับภาวะพิษจากก๊าซคลอรีนในแง่มุมต่าง ๆ ได้แก่ กลไกการเกิดพิษ อาการและอาการแสดง รวมทั้งแนวทางการรักษา เพื่อที่จะสามารถดูแลผู้ป่วยได้เป็นอย่างดี^{1,2}

แหล่งการรับสัมผัส

คลอรีน (chlorine, Cl_2) ไม่พบอย่างอิสระในธรรม-

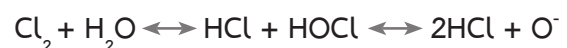
ชาติ เนื่องจากมีความไวในการเกิดปฏิกิริยาเคมีกับสารอื่นได้หลากหลาย เช่น การใช้คลอรีนในสระว่ายน้ำเพื่อทำปฏิกิริยากับสิ่งปนเปื้อนในน้ำ ผู้ป่วยส่วนใหญ่สัมผัสก๊าซคลอรีนจากการใช้ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดไม่ถูกวิธี เช่น การผสมผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดห้องน้ำที่มีส่วนผสมเป็นกรดกับผลิตภัณฑ์ซักผ้าขาวที่มีส่วนผสมของ sodium hypochlorite^{1,2} ทั้งนี้แหล่งการรับสัมผัสของคลอรีนซึ่งมีโอกาสดังกล่าวของการรั่วไหลของก๊าซคลอรีน ดังแสดงในตารางที่ 1

คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ

ก๊าซคลอรีนเป็นก๊าซที่ไม่ติดไฟ (noncombustible gas) ที่อุณหภูมิห้องและความดันบรรยากาศ มีสีเขียวเหลือง มีกลิ่นฉุน มีฤทธิ์เป็นกรด ละลายน้ำได้ดีปานกลาง เป็นก๊าซที่หนักกว่าอากาศ ทำให้อยู่ในระดับชั้นพื้นดินและทำให้ระยะเวลาที่สัมผัสกับก๊าซคลอรีนเกิดได้นานมากขึ้น^{1,4}

กลไกการเกิดพิษ

ก๊าซคลอรีนมีฤทธิ์กัดกร่อน (corrosive effect) ต่อเนื้อเยื่อต่าง ๆ โดยเฉพาะเยื่อตาและเยื่อช่องปอด เมื่อก๊าซคลอรีนทำปฏิกิริยากับน้ำ หรือความชื้น จะเกิดไฮโปคลอรัส (hypochlorous) และกรดไฮโดรคลอริก (hydrochloric acid) ดังสมการ



โดยไฮโปคลอรัส และกรดไฮโดรคลอริกที่เกิดขึ้นจะส่งผลให้เกิดอาการระคายเคืองตามเยื่อต่าง ๆ แล้ว

ตารางที่ 1 แหล่งการรับสัมผัสคลอรีน¹⁻³

แหล่งกำเนิด	ตัวอย่าง
1. ตามธรรมชาติ	sodium chloride ที่พบในทะเลสาบ ชั้นหินที่ทับถมกันใต้ดิน น้ำเค็ม หรือในแร่ sylvite และ carnallite
2. อุตสาหกรรม	
2.1 การผลิตสารเคมีต่าง ๆ	carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride
2.2 ยาฆ่าแมลง (pesticides)	กลุ่ม organochlorine
2.3 ทำความเย็น	halocarbon, methyl chloride
2.4 การบำบัดน้ำเสีย	chlorine ในสระวายน้ำ
2.5 อื่น ๆ	chlorinated hydrocarbon, polychloroprene (neoprene), polyvinyl chloride, metallic chlorides, chlorinated benzene, phosgene, chloroform
3. ผลิตภัณฑ์ในครัวเรือน	sodium hypochlorite ในผลิตภัณฑ์ซักผ้าขาว

อาจก่อให้เกิดอาการบวมของทางเดินหายใจ ผู้ป่วยอาจแสดงอาการไอ หายใจมีเสียงหวีด (wheezing) และอาการหายใจลำบาก (dyspnea)^{3,4} นอกจากนี้ออกซิเจนอิสระ (unpaired oxygen [O]) ที่เกิดขึ้นอาจทำลายปอดให้ได้รับความเสียหายมากขึ้นผ่านการกระตุ้น free radical oxidative cascade⁵

อาการและการแสดง

อาการและการแสดงมีความแตกต่างกัน ขึ้นกับวิธีการสัมผัสก๊าซคลอรีน ดังนี้

1. การสูดดม เนื่องจากก๊าซคลอรีนละลายน้ำได้ดี ดังนั้นเมื่อถูกสูดดมเข้าสู่ร่างกายจึงเกิดอาการได้อย่างรวดเร็ว (จากรายงานผู้ป่วยที่สัมผัสก๊าซคลอรีนของศูนย์พิษวิทยาศิริราช ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีอาการภายใน 5-10 นาทีหลังสัมผัสก๊าซคลอรีน) โดยอาการที่พบ ได้แก่ แสบร้อนที่ตา จมูก ไอ หายใจมีเสียงหวีด ระบบทางเดินหายใจส่วนบนบวม ส่งผลให้เกิดการอุดตันของทางเดินหายใจ แน่นหน้าอก หายใจหอบเหนื่อย เสียงแหบ (hoarseness) หายใจได้ยินเสียง stridor กรณีที่สูดดม

ก๊าซคลอรีนปริมาณมากอาจเกิดน้ำท่วมปอดที่ไม่ใช่เหตุจากหัวใจ (noncardiogenic pulmonary edema) และภาวะระบบหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome, ARDS)⁴

นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง อาจพบภาวะขาดออกซิเจนที่เกิดต่อเนื่อง และภาวะเลือดเป็นกรดได้¹

2. การสัมผัสทางผิวหนัง อาจเกิดอาการระคายเคือง แสบร้อนที่บริเวณผิวหนังอย่างรุนแรงได้ (ลักษณะเหมือนกับสัมผัสกรดที่ผิวหนัง)⁴

3. การสัมผัสทางตา อาจเกิดอาการระคายเคืองที่ตา เยื่อบุตาอักเสบ น้ำตาไหล (lacrimation)¹

มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของก๊าซคลอรีน กับอาการแสดง ดังแสดงในตารางที่ 2

สำหรับผู้ป่วยโรคระบบทางเดินหายใจ เช่น โรคหืด หรือโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง อาจเกิดอาการระคายเคืองทางเดินหายใจได้แม้ว่าจะได้รับก๊าซคลอรีนในปริมาณไม่มากนัก¹ นอกจากนี้ยังพบว่าการสัมผัสคลอรีนที่อยู่ในสระวายน้ำเป็นประจำเป็นปัจจัยกระตุ้นที่สำคัญที่ทำให้เกิดการกำเริบของโรคหืดในนักกีฬาว่ายน้ำ⁷

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของก๊าซคลอรีนกับอาการแสดง^{1,6}

ความเข้มข้นของก๊าซคลอรีน (ส่วนในล้านส่วน)	อาการแสดง
1-3	ระคายเคืองเล็กน้อยบริเวณเยื่อบุต่าง ๆ
5	ระคายเคืองอย่างรุนแรงบริเวณตาและทางเดินหายใจ
15-30	ไอ สำลัก รู้สึกแสบร้อน
มากกว่า 50	ปอดอักเสบ
430	เสียชีวิตภายใน 30 นาทีหลังสัมผัส
มากกว่า 1000	เสียชีวิตภายใน 2-3 นาทีหลังสัมผัส

การวินิจฉัยและการตรวจร่างกาย

เนื่องจากผู้ป่วยที่สัมผัสก๊าซคลอรีนมีอาการแสดงที่ไม่จำเพาะเจาะจง ดังนั้นการวินิจฉัยจึงต้องอาศัยข้อมูลจากการซักประวัติ เช่น สภาพแวดล้อมที่สัมผัส ประวัติการประกอบอาชีพ ร่วมกับการพิจารณาอาการแสดงของผู้ป่วยเป็นสำคัญ ซึ่งโดยส่วนใหญ่แล้วการวินิจฉัยจากอาการมักจะได้อาการประวัติการสัมผัสที่ชัดเจน อย่างไรก็ตามอาจต้องวินิจฉัยแยกโรคจากกลุ่มอาการ cholinergic toxicity ด้วย เช่น น้ำลายไหล น้ำตาไหล น้ำมูกไหล และหลอดลมหดรัดเกร็ง ในกรณีที่ประวัติการสัมผัสไม่ชัดเจน รวมถึงต้องวินิจฉัยแยกโรคจากการสูดดมกรดหรือด่าง โรคหืดและโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังด้วย^{1,4}

การรักษาภาวะพิษจากก๊าซคลอรีน

เมื่อวินิจฉัยจากการซักประวัติร่วมกับการพิจารณาอาการแสดงของผู้ป่วย และสรุปว่าเกิดภาวะพิษจากการสัมผัสก๊าซคลอรีน ให้เริ่มการรักษาที่เหมาะสมตามอาการแสดงของผู้ป่วย ดังนี้

1. รีบเคลื่อนย้ายผู้ป่วยออกจากสถานที่ที่มีการสัมผัสกับก๊าซคลอรีนมายังสถานที่ที่มีอากาศถ่ายเท
2. ทำการชำระสิ่งปนเปื้อน (decontamination) ถอดเสื้อผ้าผู้ป่วยที่สัมผัสก๊าซพิษดังกล่าว เปลี่ยนเป็นเสื้อผ้าที่สะอาด กรณีที่สัมผัสทางตา ให้ล้างตาด้วย normal saline solution (NSS) ปริมาณมาก จนกว่า

ค่าความเป็นกรดต่าง (pH) ที่วัดได้จากแผ่นตรวจ จะมีค่า 7-8 ทั้งนี้หากอาการไม่ดีขึ้นควรปรึกษาจักษุแพทย์ เพื่อประเมินเรื่องกระจกตาถลอก (corneal abrasion)

3. การรักษาแบบประคับประคอง ได้แก่

3.1 ให้ดูแลตามหลัก ABC (A=airway, B=breathing, C= circulation) ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องให้ออกซิเจน หรือพิจารณาการใส่ท่อช่วยหายใจโดยเร็ว (early intubation) ตามความเหมาะสม

3.2 กรณีที่ผู้ป่วยมีน้ำท่วมปอดที่ไม่ใช่เหตุจากหัวใจ (noncardiogenic pulmonary edema) พิจารณาการใช้ positive end expiratory pressure (PEEP) ซึ่งเป็นการตั้งค่าเครื่องช่วยหายใจเพื่อเพิ่มแรงต้านขณะหายใจออก ทำให้ความดันเป็นบวกขณะสิ้นสุดการหายใจออก พิจารณาการจำกัดสารน้ำ และอาจให้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วย

3.3 กรณีที่มีภาวะหลอดลมหดรัดเกร็ง (bronchospasm) ให้พิจารณาใช้ยาขยายหลอดลมกลุ่ม beta-2 agonists ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ beta-2 ส่งผลให้กล้ามเนื้อเรียบที่หลอดลมคลายตัว เช่น บริหารยา salbutamol 2.5-5 มิลลิกรัม ผ่าน nebulizer (อาจพิจารณาให้ยาซ้ำ) หรือบริหารยา salbutamol 5-15 มิลลิกรัม ต่อเนื่องผ่าน nebulizer นานกว่า 1 ชั่วโมง หรืออาจพิจารณาเลือกใช้ยาสูดผสมระหว่างยา salbutamol 2.5 มิลลิกรัมกับยา ipratropium bromide 0.5

มิลลิกรัม (บรรจุหลอดละ 2.5 มิลลิกรัม) ซึ่งมีขนาดยาเริ่มต้น 1 หลอด บริหารยาผ่าน nebulizer กรณีที่มีอาการรุนแรงมากอาจจำเป็นต้องใช้ยา 2 หลอด พิจารณาหยุดใช้ยาเมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้นแล้ว ทั้งนี้ ipratropium bromide เป็นยาในกลุ่ม anticholinergics มีกลไกการออกฤทธิ์ป้องกันการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมภายในเซลล์ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยาระหว่าง acetylcholine กับตัวรับ muscarinic ที่กล้ามเนื้อเรียบที่หลอดลม ทำให้หลอดลมคลายตัว

เมื่อมีการบริหารยาขยายหลอดลมดังกล่าว ต้องติดตามชีพจร ความดันโลหิต การทำงานของปอด ระดับโพแทสเซียมในเลือด (ผลของการกระตุ้นตัวรับ beta-2 อาจทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ) รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ที่อาจพบได้ เช่น หัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น ความดันโลหิตสูงขึ้นหรือต่ำลง มือและเท้าสั่น^{1,3, 8-10}

4. ยาต้านพิษจำเพาะ (specific antidotes) สำหรับการรักษาภาวะพิษจากก๊าซคลอรีน ไม่มียาต้านพิษที่จำเพาะ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาว่าการให้ sodium bicarbonate 4% ผ่าน nebulizer อาจเป็นประโยชน์ในการรักษาแม้ว่าจะมีข้อมูลการศึกษาที่จำกัด ส่วนการใช้ยากลุ่ม corticosteroids ยังไม่มีการศึกษาถึงประโยชน์ที่ได้รับอย่างชัดเจน^{3,4}

5. การเร่งการขับออก (enhanced elimination) ไม่มีบทบาทรักษาภาวะพิษเฉียบพลันจากก๊าซคลอรีน⁴

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงอายุ 61 ปี ไม่มีโรคประจำตัว ถูกนำส่งโรงพยาบาล ด้วยอาการแน่นหน้าอก ไบหน้าบวม หงายตาบวม ญาติของผู้ป่วยเป็นผู้นำส่งและให้ประวัติว่าวันนี้เวลา 11.00 น. ผู้ป่วยนำผลิตภัณฑ์ซักผ้าขาวผสมกับผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดห้องน้ำที่มีส่วนผสมเป็นกรดแล้วล้างห้องน้ำ หลังจากนั้นประมาณ 5 นาที เริ่มมีอาการดังกล่าวข้างต้น

สัญญาณชีพแรกพบ:

- BP 164/98 mmHg
- HR 110 beats/min

- RR 33 times/min
- T 36.4 °C

ผลการตรวจร่างกายแรกพบ:

- Glasgow Coma Score: E₄ V₅ M₆
- Oxygen saturation: 67% on bird respirator
- Pupil: 2 mm RTL both eyes
- ผู้ป่วยหายใจมีเสียงหวีดที่ปอดทั้งสองข้าง
- X-ray ปอด พบการแทรกซึมในปอด (pulmonary infiltration) ที่ lower lung

การรักษา:

- ดูแลตามหลัก ABC
- ให้การรักษาแบบประคับประคอง
- ติดตามอาการในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยอยู่ในความดูแลของอายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคปอดและระบบทางเดินหายใจ
- ให้ออกซิเจน และพ่นยา salbutamol (ในรูปแบบ nebulizer)

การติดตามผลการรักษา:

วันต่อมาผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น หายใจหอบเหนื่อยลดลง

อาการของผู้ป่วยค่อย ๆ ดีขึ้นตามลำดับ จนสามารถหายใจได้เองโดยไม่ต้องให้ออกซิเจน และจำหน่ายกลับบ้านในวันที่ 4 ของการรักษา

อภิปรายกรณีศึกษา

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการแน่นหน้าอก ไบหน้าบวม หงายตาบวม และญาติผู้ป่วยแจ้งว่าอาการดังกล่าวเกิดขึ้นภายหลังจากผู้ป่วยผสมผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดห้องน้ำที่มีส่วนผสมของ hydrochloric acid และผลิตภัณฑ์ซักผ้าขาวที่มีส่วนผสมของ sodium hypochlorite

จากการผสมกันของผลิตภัณฑ์ทั้งสอง จะเกิดปฏิกิริยาเคมีขึ้น ส่งผลให้เกิดก๊าซคลอรีน ดังสมการ



นอกจากนี้ผลการตรวจร่างกายเพิ่มเติมพบว่า ผู้ป่วยหายใจมีเสียงหวีดที่ปอดทั้งสองข้าง และผลเอ็กซเรย์

ปอด พบการแทรกซึมในปอดอย่างชัดเจน

จากข้อมูลอาการแสดงของผู้ป่วยและผลการตรวจร่างกาย ร่วมกับข้อมูลที่ได้จากการซักประวัติ มีความสอดคล้องอย่างชัดเจนกับการเกิดภาวะพิษจากก๊าซคลอรีน ซึ่งมีความเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยสัมผัสก๊าซคลอรีนที่มีความเข้มข้นค่อนข้างสูง เพราะอยู่ในห้องน้ำที่อากาศถ่ายเทไม่สะดวก

การรักษาผู้ป่วยรายนี้ตรงตามแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐานทั่วไป กล่าวคือ การดูแลรักษาแบบประคับประคอง คือ การดูแลตามหลัก ABC ให้ออกซิเจน พ่นยาขยายหลอดลม (salbutamol ในรูปแบบ nebulizer) และติดตามอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยอยู่ในความดูแลของอายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคปอดและระบบทางเดินหายใจ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นตามลำดับ สามารถจำหน่ายกลับบ้านได้ในวันที่ 4 ของการรักษา

เภสัชกรสามารถมีส่วนร่วมในกรณีศึกษานี้ได้โดยร่วมดูแลผู้ป่วยที่ใช้ยาขยายหลอดลม เสนอแนะแพทย์และพยาบาลเกี่ยวกับรูปแบบยาขนาดยาและวิธีบริหารยาขยายหลอดลม รวมถึงติดตามอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้น เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยจากการใช้ยา นอกจากนี้เภสัชกรยังมีบทบาทในการให้คำแนะนำเพื่อป้องกันการเกิดเหตุการณ์เช่นนี้อีก กล่าวคือ แนะนำผู้ป่วยไม่ทำการผสมผลิตภัณฑ์ซักผ้าขาวที่มีส่วนผสมของ sodium hypochlorite กับผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดห้องน้ำที่มีส่วนผสมเป็นกรด

ซึ่งจากรายงานผู้ป่วยที่สัมผัสก๊าซคลอรีนของศูนย์พิษวิทยาศิริราชส่วนใหญ่เกิดจากเหตุการณ์ดังกล่าว ทั้งนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ให้ประวัติว่าทำไปเพราะรู้เท่าไม่ถึงการณ์

บทสรุป

การสัมผัสก๊าซคลอรีนมักเกิดจากการรู้เท่าไม่ถึงการณ์ ดังเช่น กรณีศึกษาผู้ป่วยที่ผสมผลิตภัณฑ์ซักผ้าขาวที่มีส่วนผสมของ sodium hypochlorite กับผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดห้องน้ำที่มีส่วนผสมเป็นกรด ส่งผลให้เกิดก๊าซคลอรีน เมื่อผู้ป่วยสูดดมก๊าซคลอรีนซึ่งมีกลิ่นฉุน จึงก่อให้เกิดการระคายเคืองต่ออวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งระบบทางเดินหายใจ ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการหายใจลำบาก แน่นหน้าอก มีเสียงหวีด บุคลากรทางการแพทย์จึงควรมีความรู้ความเข้าใจที่จะสามารถให้การวินิจฉัยโดยอาศัยข้อมูลจากการซักประวัติร่วมกับการพิจารณาอาการแสดงของผู้ป่วย โดยมีแนวทางการรักษา คือ การรักษาแบบประคับประคองอย่างใกล้ชิด (อาจพิจารณาให้ออกซิเจนในผู้ป่วยบางรายตามความเหมาะสม) ให้ยาพ่นขยายหลอดลมตามข้อบ่งชี้ (เภสัชกรร่วมดูแลผู้ป่วยในเรื่องการใช้ยา) นอกจากนี้ บุคลากรทางการแพทย์โดยเฉพาะอย่างยิ่งเภสัชกร ซึ่งมีความรู้ในเรื่องของปฏิกิริยาเคมีต่าง ๆ ควรมีส่วนร่วมที่จะช่วยให้ประชาชนมีความรู้ความเข้าใจที่จะป้องกันตนเองจากการสัมผัสก๊าซพิษต่าง ๆ โดยหลีกเลี่ยงการผสมผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในครัวเรือนหลายชนิดเข้าด้วยกัน ซึ่งไม่ได้ระบุไว้บนฉลากผลิตภัณฑ์

เอกสารอ้างอิง

1. MICROMEDEX® [Database on the internet]. Colorado: Thomson Reuters (Healthcare); c1974-2021. POISINDEX® System, Chlorine gas; [cited 2021 Dec 27]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com> (Subscription required to view)
2. อนามัย (ธีรวิโรจน์) เทศกะทีก. พิษสารเคมีจากการทำงาน รู้ทันป้องกันได้. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2554. หน้า 381-8.
3. Morim A, Guldner GT. Chlorine gas toxicity [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; updated 2022 June 27 [cited 2022 Nov 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537213/>
4. Olson KR. Chlorine. In: Olson KR (ed). Poisoning & drug overdose. 7th ed. San Francisco: McGraw-Hill;

2018. p. 191-2.
5. Nelson LS, Odujibe OA. Simple asphyxiants and pulmonary irritants. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, Flomenbaum N, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 1651-62.
 6. Winder C. The toxicology of chlorine. Environ Res. 2001;85(2):105-14.
 7. White CW, Martin JG. Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity and experience in animal models. Proc Am Thorac Soc. 2010;7(4):257-63.
 8. Olson KR, Vohra R. Emergency evaluation and treatment. In: Olson KR (ed). Poisoning & drug overdose. 7th ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2018. p. 1-69.
 9. Kim-Katz S. Beta-2 adrenergic stimulants. In: Olson KR (ed). Poisoning & drug overdose. 7th ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2018. p. 160-2.
 10. Combivent [package insert]. Bangkok: Boehringer Ingelheim (Thai); 2015.

ไอคาทิบานท์: ยารักษาโรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรม

Icatibant: A Medication for Treatment of Hereditary Angioedema

ศุภวัฒน์ ตระกูลเตชะ ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: supawat.tak@gmail.com

Supawat Takultacha, Pharm.D.

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

Corresponding author e-mail: supawat.tak@gmail.com

อภิชญา ศุภสิทธิกุลชัย ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี

e-mail: as_wow@hotmail.com

Apichaya Suppasittikulchai, Pharm.D.

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

e-mail: as_wow@hotmail.com

บทคัดย่อ

ไอคาทิบานท์เป็นเปปไทด์สังเคราะห์ของกรดอะมิโน 10 ชนิด ที่เลียนแบบโครงสร้างของเบรดีไคนิน มีข้อบ่งใช้ในการรักษาอาการกำเริบจากโรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรม กลไกการออกฤทธิ์ของยาชนิดนี้คือ แข่งขันกับเบรดีไคนินในการจับตัวรับเบรดีไคนินประเภทที่ 2 ทำให้การขยายตัวของหลอดเลือดและการซึมผ่านของหลอดเลือดฝอยลดลง จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ไอคาทิบานท์มีประสิทธิภาพในการลดความรุนแรงของโรคได้ดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไอคาทิบานท์จึงถูกแนะนำในแนวเวชปฏิบัติให้ใช้ในการรักษาอาการกำเริบจากโรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรม นอกจากนี้ ยังมีการนำไอคาทิบานท์มาใช้ในการรักษาโรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกที่เกิดจากยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors อย่างไรก็ตาม ไอคาทิบานท์กลับมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคืออาการบริเวณที่ฉีด ได้แก่ อาการบวม แดง ปวด ซึ่งส่วนใหญ่ไม่รุนแรงและหายเองได้ โดยสรุปคือไอคาทิบานท์เป็นหนึ่งในตัวยาที่สำคัญที่ใช้รักษาโรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรม ไม่เพียงแต่ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตแต่ยังสามารถลดอัตราการตายจากโรคได้

Abstract

Icatibant is a synthetic decapeptide analogue of bradykin. It is indicated for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema. The mechanism of action is a competitive bradykinin B2-receptor antagonist, which results in decreasing both vasodilation and capillary permeability. From the literature review, icatibant statistically significantly reduces disease severity in comparison to the control group. It is for this reason that the clinical practice guidelines recommend icatibant for the treatment of hereditary angioedema. In addition, icatibant is also used to treat angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. However, the difference in efficacy is not statistically significant in comparison to the control group. The most common adverse reactions are injection site reactions, which include swelling, redness and pain. These are mostly mild and self-resolved. In conclusion, icatibant is considered to be an important drug for the treatment of hereditary angioedema which not only improves quality of life but also reduces mortality from the disease.

คำสำคัญ: ไอคาทิบานท์; โรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรม; แบริตีไคนิน

การอ้างอิงบทความ:

ศุภวัฒน์ ตระกูลเตชะ, อภิขยา ศุภสิทธิกุลชัย. ไอคาทิบานท์: ยารักษาโรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรม. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(3):248-65.

Keyword: icatibant; hereditary angioedema; bradykinin

Citation:

Takultacha S, Suppasittikulchai A. Icatibant: A medication for treatment of hereditary angioedema. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(3):248-65.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายพยาธิสรีรวิทยา และแนวทางการรักษาโรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรมได้
2. สามารถอธิบายข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ และผลลัพธ์ทางคลินิกของไอคาทิบานท์ (icatibant) ได้
3. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการบริหารทางเภสัชกรรมได้

บทนำ

โรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือกจากพันธุกรรม (hereditary angioedema; HAE) เป็นโรคหายากทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบยีนเด่น (rare autosomal dominant disorder)¹ โดยปัจจุบันยังไม่พบข้อมูลความชุกของโรคชนิดนี้ในประเทศไทย อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาว่าความชุกของโรคนี้ในช่วง 1 รายต่อประชากรทั่วไป 50,000 ราย โดยไม่ขึ้นกับเชื้อชาติและเพศ² HAE จัดอยู่ในกลุ่มของโรคบวมได้ผิวหนังและเยื่อเมือก (angioedema) ที่มีลักษณะเฉพาะ^{1,3} คือ

1. ผู้ป่วยมีอาการบวมของผิวหนังหรือเยื่อเมือกที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้ว่าจะเกิดขึ้นเมื่อใด
2. ผู้ป่วยไม่มีอาการผื่นลมพิษ (urticaria) หรืออาการคัน (pruritus)
3. ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการให้ยาต้านฮิสตามีน ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ และอปีนเฟริน

จากลักษณะเฉพาะและเป็นโรคที่พบได้ยากทำให้ HAE จัดเป็นหนึ่งในโรคที่มีความรุนแรงและอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการขาดอากาศหายใจจากการบวมบริเวณกล่องเสียง โดยมีรายงานว่าผู้ป่วย HAE มีโอกาสเสียชีวิตจากการบวมบริเวณกล่องเสียงเฉลี่ย 1 ใน 20 ราย⁴

ประเภทของ HAE

HAE สามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ได้ดังนี้^{1,3}

1. HAE ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่มีชื่อว่า *SERPING1* สามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภทย่อย ได้แก่

1.1 HAE ประเภทที่ 1 (type 1 HAE) คือ HAE ที่มีระดับของโปรตีน C1 inhibitor (C1-INH) ในร่างกายต่ำ (C1-INH deficiency) พบได้ประมาณร้อยละ 85

1.2 HAE ประเภทที่ 2 (type 2 HAE) คือ HAE ที่มีระดับ C1-INH ปกติ แต่ไม่สามารถทำงานได้ (C1-INH dysfunction) พบได้ประมาณร้อยละ 15

2. HAE ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ *SERPING1* ทำให้ผู้ป่วย HAE กลุ่มนี้มีระดับและการทำงานของ C1-INH ที่ปกติ โดยเรียก HAE ประเภทนี้ว่า HAE with normal C1-INH

ในบทความนี้จะมุ่งเน้นไปที่ HAE ประเภทที่ 1 และ 2 ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ของไอคาทิบานท์ (icatibant)

สาเหตุ

HAE ประเภทที่ 1 และ 2 เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *SERPING1* ซึ่งทำหน้าที่สร้างโปรตีน C1-INH โดย C1-INH มีหน้าที่ควบคุมการสร้างแบริตีไคนิน (bradykinin)^{1,3} ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมผ่าน comple-

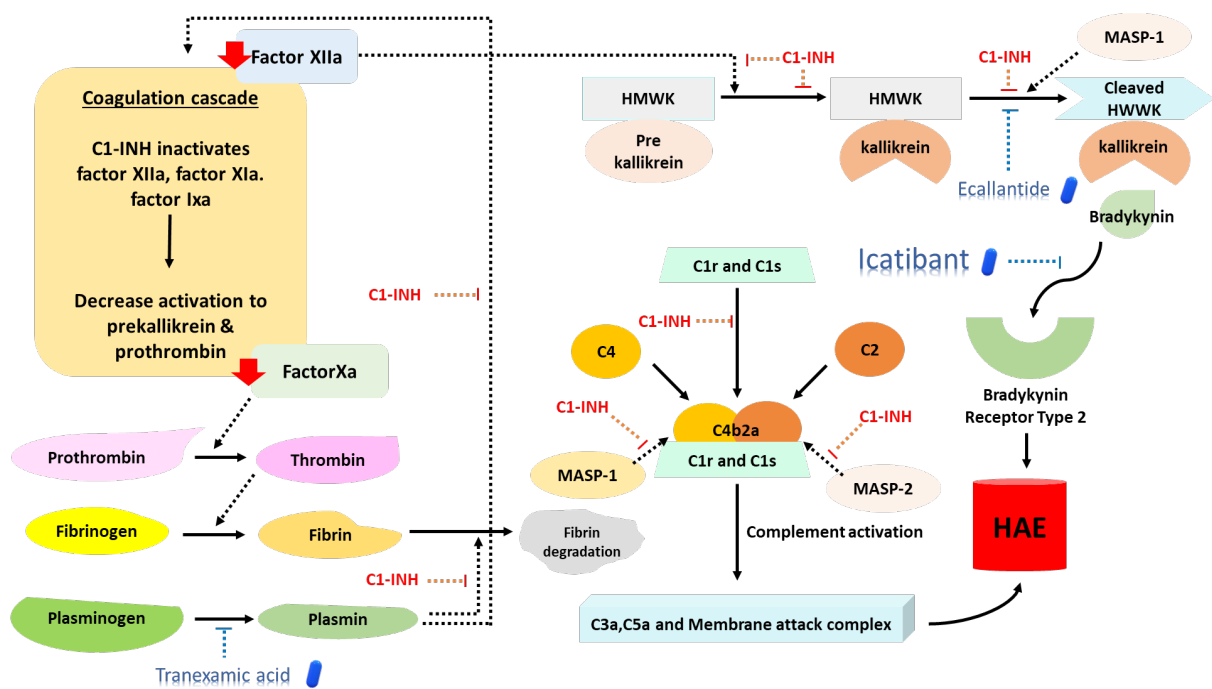
ment, contact-system, coagulation และ fibrinolytic pathways⁵ การกลายพันธุ์ดังกล่าวทำให้ปริมาณ C1-INH ลดลงหรือทำให้ C1-INH ไม่สามารถทำงานได้ ส่งผลให้แบริคไคไนน์ถูกสร้างและจับกับ bradykinin B2 receptor ได้มากขึ้น มีผลเพิ่มการซึมผ่านของหลอดเลือด และเกิดการขยายตัวของหลอดเลือด ทำให้เกิดอาการกำเริบของ HAE ตามมา^{1,3} โดยหน้าที่ของ C1-INH มีดังนี้^{5,6}

1. ยับยั้งการเปลี่ยนเอนไซม์ prekallikrein เป็นเอนไซม์ kallikrein และยับยั้งการสร้าง bradykinin จาก high-molecular-weight kininogen (HMWK) จากเอนไซม์ kallikrein

2. ยับยั้งการกระตุ้น complement 4 (C4), complement 2 (C2) ผ่านการยับยั้ง complement proteases C1r และ C1s, mannose-binding lectin-associated serine proteases ชนิดที่ 1 และ 2 (MASP-1, MASP-2) มีผลลดการเกิด complement activation จาก complement 3a (C3a), complement 5a (C5a) และ membrane attack complex

3. ยับยั้งการสร้าง factor XIIa, factor XIa, factor IXa, plasmin ซึ่งมีผลต่อการสร้าง bradykinin จาก HMWK

โดยกลไกการเกิดโรค HAE หน้าที่ของ C1-INH และยาที่เกี่ยวข้องสามารถแสดงได้ดังรูปที่ 1



คำอธิบาย: ลูกศรสีแดงลง หมายถึงปริมาณที่ลดลง

C1-INH: C1 inhibitor; C1r: complement 1r; C1s: complement 1s; C2: complement 2;
C3a: complement 3a; C4: complement 4; C4b2a: complement 4b and complement 2a;
C5a: complement 5a; HAE: hereditary angioedema; HMWK: high-molecular-weight kininogen;
MASP-1: mannose-binding lectin-associated serine proteases-1;
MASP-2: mannose-binding lectin-associated serine proteases-2

รูปที่ 1 กลไกการกระตุ้น HAE หน้าที่ของ C1-INH และยาที่เกี่ยวข้อง^{5,6}

อาการของโรค

ลักษณะอาการของ HAE ประเภทที่ 1 และ 2 จะมีช่วงอาการกำเริบและมีช่วงที่โรคสงบอาการกำเริบในครั้งแรกสามารถเกิดในช่วงอายุใดก็ได้ แต่ส่วนใหญ่มักเกิดในช่วงวัยเด็กหรือวัยรุ่น^{1,3} โดยผู้ป่วยอาจมีอาการนำ (prodromal symptoms) เช่น การเกิดผื่นแบบ erythema marginatum ซึ่งเป็นผื่นที่มีลักษณะเฉพาะในผู้ป่วย HAE (พบได้ร้อยละ 42 – 58, พบมากในเด็ก)¹ อาการชา หรืออาการอ่อนแรง⁵ เป็นต้น หลังจากนั้นผู้ป่วยจะมีอาการของ HAE ตามมา โดยอาการหลักของ HAE ที่พบบ่อยจะประกอบด้วย 3 ระบบ^{1,3,5} ดังนี้

1. อาการบวมทางผิวหนัง ได้แก่ การบวมตามแขน ขา ลำตัว หรืออวัยวะเพศ
2. อาการบวมในระบบทางเดินอาหาร ทำให้เกิดการปวดบริเวณช่องท้อง
3. อาการบวมในระบบทางเดินหายใจส่วนบน ทำให้เกิดการบวมบริเวณกล่องเสียง

หากไม่ได้รับการรักษา ผู้ป่วยอาจมีอาการ 2 ถึง 5 วัน⁵ และสามารถเป็นซ้ำได้ตลอดช่วงชีวิตของผู้ป่วย^{1,3} จะเห็นได้ว่าอาการทั้งหมดของ HAE รบกวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและผู้ดูแลเป็นอย่างมาก¹

ปัจจัยเสี่ยงที่อาจกระตุ้นให้อาการของ HAE กำเริบ ได้แก่ การทำทันตกรรม ความเครียด การติดเชื้อ การบาดเจ็บของร่างกาย ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) และยาเอสโตรเจน^{1,3}

เนื่องจากสารสำคัญในการเกิดอาการกำเริบจาก HAE คือ bradykinin ไม่ใช่ฮิสตามีนหรือการกระตุ้นผ่าน

mast cells จึงทำให้ผู้ป่วย HAE ไม่มีอาการของผื่นลมพิษและไม่มีอาการคันตามลักษณะเฉพาะ และทำให้ยาในกลุ่มยาด้านฮิสตามีนและยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา HAE^{1,3}

การวินิจฉัย

การวินิจฉัย HAE ประเภทที่ 1 และ 2 จะใช้การซักประวัติ เช่น ประวัติการเป็น HAE ในครอบครัว การไม่ตอบสนองต่อยาต้านฮิสตามีน ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ และอีพินเฟริน การมีอาการปวดท้องอย่างรุนแรงเป็นระยะ หรือการไม่พบผื่นลมพิษขณะมีอาการ เป็นต้น ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยัน ได้แก่ การทำงานของ C1-INH ระดับของ C1-INH และ ระดับของ C4¹ โดยมีค่าดังแสดงในตารางที่ 1

การรักษา

จุดมุ่งหมายของการรักษาอาการกำเริบจาก HAE ประเภทที่ 1 และ 2 คือลดระยะเวลาการเกิดอาการกำเริบ บรรเทาอาการกำเริบที่รบกวนคุณภาพชีวิต และช่วยลดความเสี่ยงของการขาดอากาศหายใจ จากแนวเวชปฏิบัติของ The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema -The 2021 revision and update และ US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema พบว่าควรให้ยารักษาอาการกำเริบจาก HAE ให้เร็วที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ โดยมีกลุ่มยาดังต่อไปนี้ (ตารางที่ 2)^{1,3}

ตารางที่ 1 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไปที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย HAE ประเภทที่ 1 และ 2¹

	การทำงานของ C1-INH	ระดับของ C1-INH	ระดับของ C4 ^a
HAE ประเภทที่ 1	ลดลง	ลดลง	ลดลง
HAE ประเภทที่ 2	ลดลง	ปกติหรือสูงขึ้น	ลดลง

^a ระดับของ C4 จะลดลงทั้งผู้ป่วย HAE ประเภทที่ 1 และ 2 เนื่องจากถูกนำมาใช้ในการสร้าง bradykinin ผ่าน complement system³

ตารางที่ 2 ยาที่ใช้รักษาอาการกำเริบของ HAE^{1,3,5}

ชื่อยา	ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรอง ในต่างประเทศ	ขนาดยา	กลไก	อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ
Plasma-derived C1-INH (Berinert [®])	รักษาอาการกำเริบจาก HAE ใน ผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่รวมถึงผู้ป่วย หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร	20 U/kg IV	ยับยั้งเอนไซม์ kallikrein, coagulation factors XIIa, XIIf และ Xla, C1s, C1r, MASP-1, MASP-2, และ plasmin	Rare: anaphylaxis
Recombinant C1-INH (Ruconest [®])	รักษาอาการกำเริบจาก HAE ใน ผู้ป่วยช่วงวัยรุ่นและผู้ใหญ่รวมถึง ผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร	50 U/kg IV (ขนาดยาสูงสุดคือ 4,200 U)	ยับยั้งเอนไซม์ kallikrein, coagulation factors XIIa, XIIf และ Xla, C1s, C1r, MASP-1, MASP-2, และ plasmin	Rare: anaphylaxis
Ecallantide (Kalbitor [®])	รักษาอาการกำเริบในผู้ป่วย HAE อายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป	30 mg SC	ยับยั้งเอนไซม์ kallikrein	Common: prolonged PTT Uncommon: antidrug antibodies Rare: anaphylaxis
Icatibant (Firazyr [®])	รักษาอาการกำเริบในผู้ป่วย HAE อายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป	ขนาดยาในเด็ก: 12 - 25 kg ให้ขนาด 10 mg SC 26 - 40 kg ให้ขนาด 15 mg SC 41 - 50 kg ให้ขนาด 20 mg SC 51 - 65 kg ให้ขนาด 25 mg SC มากกว่า 65 kg ให้ขนาด 30 mg SC ขนาดยาในผู้ใหญ่: 30 mg SC	ยับยั้ง bradykinin B2 receptor	Common: injection-site reaction

C1r: complement 1r; C1s: complement 1s; IV: intravenous; MASP-1: mannose-binding lectin-associated serine proteases-1; PTT: prothrombin time;
SC: subcutaneous; U/kg: ยูนิต์ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

1. Exogenous C1 – INH

เนื่องจากทั้งผู้ป่วย HAE ประเภทที่ 1 และ 2 มีความบกพร่องของ C1-INH ดังนั้นการให้ exogenous C1-INH จึงเป็นหนึ่งในการรักษา HAE ที่สำคัญ โดยยาในกลุ่มนี้มี 2 ชนิดได้แก่ plasma-derived C1-INH (ชื่อการค้า Berinert®) และ recombinant C1-INH (ชื่อการค้า Ruconest®)

2. Kallikrein inhibitor

ยาในกลุ่มนี้จะยับยั้งเอนไซม์ kallikrein ซึ่งทำหน้าที่ตัดส่วนของโปรตีน high-molecular-weight kininogen ให้เป็น bradykinin จึงช่วยลดระดับ bradykinin ในร่างกายได้ โดยยาในกลุ่มนี้มี 1 ชนิด คือ ecallantide (ชื่อการค้า Kalbitor®) ข้อควรระวังคือ มีรายงานการเกิดอาการแพ้รุนแรงแบบ anaphylaxis จากการให้ยาชนิดนี้ประมาณร้อยละ 3 ถึง 4 จึงมีคำแนะนำให้ใช้ยาชนิดนี้ในสถานพยาบาลเท่านั้น

3. Bradykinin B2 receptor antagonist

การยับยั้ง bradykinin B2 receptor ทำให้ bradykinin ไม่สามารถออกฤทธิ์และช่วยรักษาอาการของ HAE ได้ โดยยาในกลุ่มนี้มี 1 ชนิด คือ icatibant (ชื่อการค้า Firazyr®) ซึ่งเป็น competitive antagonist ที่จำเพาะและ selective ต่อ bradykinin B2 receptor

โดยรายละเอียดของยาชนิดนี้จะกล่าวในส่วนถัดไป

4. ยากลุ่มอื่น ๆ

ในสถานพยาบาลที่ไม่มีกลุ่มยาทั้ง 3 ชนิดข้างต้น อาจใช้ solvent detergent-treated plasma หรือ fresh frozen plasma ทดแทน สำหรับ tranexamic acid หรือ danazol จัดเป็นยาที่ไม่มีหรือมีประสิทธิผลในการรักษา HAE ต่ำ จึงไม่แนะนำให้ใช้ อย่างไรก็ตาม ยาทั้งสองชนิดอาจใช้เป็นทางเลือกสำหรับการป้องกันอาการกำเริบในระยะยาวได้

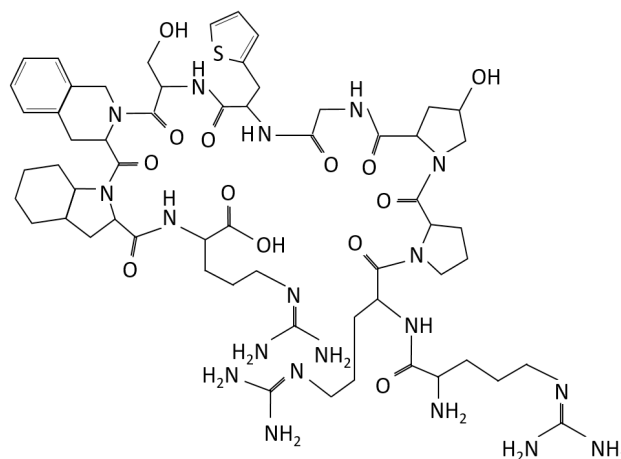
ข้อมูลทั่วไป⁷

Icatibant เป็นยาในกลุ่ม bradykinin B2 receptor antagonist จำหน่ายในประเทศไทยในชื่อการค้า Firazyr® โดยมีบริษัท ทาเคดา (ประเทศไทย) จำกัด เป็นผู้จำหน่าย

ชื่อทางเคมี: synthetic peptidomimetic drug ประกอบด้วยกรดอะมิโน 10 ชนิด

สูตรโมเลกุล: $C_{59}H_{89}N_{19}O_{13}S$ โดยมีสูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 2

รูปแบบยา: ยาอยู่ในรูปสารละลายใส ไม่มีสี ถูกบรรจุในเข็มสำหรับพร้อมฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง มี 1 ขนาด คือ 1 เข็มมี 30 มิลลิกรัมต่อ 3 มิลลิลิตร แบบใช้ครั้งเดียว



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้าง icatibant

เภสัชพลศาสตร์

Icatibant เป็น competitive antagonist ที่จำเพาะและ selective ต่อ bradykinin B2 receptor โดยหลังจากที่ยาเข้าสู่ร่างกาย icatibant จะแข่งขันกับ bradykinin ในการจับ bradykinin B2 receptor ทำให้ bradykinin ไม่สามารถจับกับ bradykinin B2 receptor ได้ ผลดังกล่าวทำให้การบวมของเยื่อเมือกลดลง จึงใช้รักษาอาการกำเริบของ HAE ได้⁷

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมยา: icatibant มีค่าชีวสมมูลร้อยละ 97 มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่อาการดีขึ้นร้อยละ 50 ประมาณ 2 ชั่วโมง⁷

การกระจายยา: icatibant มีค่าปริมาตรการกระจายยาในผู้ใหญ่ 29 ± 8.7 ลิตร⁷ ในเด็กอายุมากกว่า 2 ปี 0.39 ± 0.11 ลิตรต่อกิโลกรัม ในวัยรุ่น 0.44 ± 0.18 ลิตรต่อกิโลกรัม⁸

การเปลี่ยนแปลงสภาพยา: icatibant ถูกเมแทบอลิซึมผ่าน proteolytic enzymes ได้สารที่ไม่ออกฤทธิ์ มีค่าครึ่งชีวิตในผู้ใหญ่ 1.4 ± 0.4 ชั่วโมง⁷ ในเด็กอายุมากกว่า 2 ปี 0.8 ± 0.04 ชั่วโมง ในวัยรุ่น 1.34 ± 0.96 ชั่วโมง⁸

การกำจัดยา: icatibant ถูกกำจัดผ่านทางปัสสาวะในรูปแบบเดิมน้อยกว่าร้อยละ 10⁷

ปฏิกิริยาระหว่างยา

Icatibant ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ได้แก่ CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 และไม่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP 1A2, 3A4 จึงไม่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่ถูกทำลายโดยเอนไซม์ดังกล่าว อย่างไรก็ตาม การใช้ยาในกลุ่ม ACEIs อาจบดบังประสิทธิภาพของ icatibant ได้ เนื่องจากยาในกลุ่ม ACEIs มีผลยับยั้ง angiotensin-converting enzyme ที่มีผลยับยั้งการทำลาย bradykinin ระดับ bradykinin ที่สูงขึ้นจึงอาจบดบังประสิทธิภาพของ icatibant ได้⁷

นอกจากนี้ การใช้ยาในกลุ่ม ACEIs ร่วมกับ icati-

bant อาจเสริมฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตของ ACEIs ได้ โดยมีงานวิจัยของ Gainer JV และคณะ⁹ ได้ศึกษาผลระยะสั้นของ bradykinin จากการให้ยาในกลุ่ม ACEIs ต่อความดันโลหิต ระบบต่อมไร้ท่อ และระบบการทำงานของไต โดยมีรูปแบบงานวิจัยเป็น single blinded, randomized แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ captopril 25 มิลลิกรัม กลุ่มที่ได้รับ captopril 25 มิลลิกรัมร่วมกับ icatibant 100 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม กลุ่มที่ได้รับ losartan 75 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยทั้ง 4 กลุ่มมีผู้ที่มีความดันโลหิตปกติและมีผู้ที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ผลการวิจัยพบว่า กลุ่มที่ได้รับ captopril ร่วมกับ icatibant มีความดันโลหิตลดลงเฉลี่ยต่ำกว่า 10.5 มิลลิเมตรปรอท เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ captopril เท่ากับ 14.0 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.001) โดยเห็นผลทั้งผู้ที่มีความดันโลหิตปกติและมีความดันโลหิตสูง สำหรับกลุ่มที่ได้รับ losartan มีความดันโลหิตลดลงเฉลี่ยต่ำกว่า 11.0 มิลลิเมตรปรอทซึ่งใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับ captopril ร่วมกับ icatibant ในส่วนของการทำงานของไตพบว่า icatibant ไม่ส่งผลต่อการทำงานของไตเมื่อให้ร่วมกับ captopril แต่มีผลต่อระดับการทำงานของเอนไซม์ renin โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ icatibant ร่วมกับ captopril มีระดับการทำงานของเอนไซม์ renin เฉลี่ยที่ลดลง 0.4 นาโนกรัมของเอนไซม์ angiotensin I ต่อมิลลิลิตรต่อชั่วโมง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ captopril มีค่าเพิ่มขึ้นเท่ากับ 2.0 นาโนกรัมของเอนไซม์ angiotensin I ต่อมิลลิลิตรต่อชั่วโมง ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.007) ดังนั้น ผลการศึกษานี้จึงแสดงให้เห็นว่าการใช้ icatibant ร่วมกับ captopril ในระยะสั้นมีผลลดความดันโลหิตและมีผลลดการทำงานของเอนไซม์ renin ได้มากกว่าการได้รับ captopril เพียงชนิดเดียว

การศึกษาทางคลินิก

จากการทบทวนวรรณกรรม พบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของ icatibant

ดังนี้

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ icatibant ใน HAE

1. Cicardi M และคณะ (ปี พ.ศ. 2553)¹⁰ ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่าง icatibant กับยาหลอก และ tranexamic acid ในผู้ป่วย HAE ประเภทที่ 1 และ 2 อายุ 18 ถึง 65 ปี โดยมีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, multicenter, phase 3 ได้นำผู้ป่วย HAE ที่มีอาการกำเริบในกล่องเสียง ช่องท้อง และผิวหนัง ที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก จำนวน 130 คน โดยแบ่งเป็น 2 การศึกษาย่อย ได้แก่ การศึกษาย่อย FAST-1 trial ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิผลของ icatibant ขนาด 30 มิลลิกรัมเทียบกับยาหลอก โดยมีผู้ป่วยรวม 56 คน และการศึกษาย่อย FAST-2 trial ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิผลของ icatibant ขนาด 30 มิลลิกรัมเทียบกับ tranexamic acid 3 กรัมต่อวัน ติดต่อกัน 2 วัน โดยมีผู้ป่วยรวม 74 คน โดยทั้ง 2 การศึกษาย่อย ผู้ป่วยสามารถได้รับยาช่วยชีวิต (rescue medication) หรือยาบรรเทาอาการ เพื่อช่วยรักษาอาการ HAE ได้ ได้แก่ ยาในกลุ่ม exogenous C1-INH ยาแก้ปวด ยาต้านการอาเจียน ยาต้านฮิสตามีน ยากระตุ้นการทำงานของระบบทางเดินอาหาร (prokinetic drugs) และอิพิเนฟริน) โดยมีผลลัพธ์หลักคือ เวลามีมาตรฐานที่อาการเริ่มดีขึ้น โดยใช้มาตรวัดความเจ็บปวด visual-analogue scale (VAS) เป็นคะแนนจาก 0 ถึง 100 จากอาการ 3 ระบบ ได้แก่ อาการบวมที่ผิวหนัง อาการปวดที่ผิวหนัง หรือ อาการปวดบริเวณช่องท้อง โดยหาก VAS ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 จะถือว่ามีอาการที่ดีขึ้น

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า ใน FAST-1 trial กลุ่มที่ได้รับ icatibant มีเวลามีมาตรฐานที่อาการดีขึ้นเท่ากับ 2.5 ชั่วโมงเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับ 4.6 ชั่วโมง (p -value = 0.14) ใน FAST-2 trial กลุ่มที่ได้รับ icatibant มีเวลามีมาตรฐานที่อาการดีขึ้นเท่ากับ 2.0 ชั่วโมงเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ tranexamic acid เท่ากับ 12.0 ชั่วโมง (p -value < 0.001) สาเหตุที่ผลการวิจัยในกลุ่ม FAST-1 trial ให้ผลไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติ ผู้วิจัยได้อภิปรายสาเหตุหลักไว้ 3 ข้อดังนี้

1) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีแนวโน้มที่จะได้รับยาช่วยชีวิตหรือยาบรรเทาอาการตั้งแต่ระยะแรกหลังเกิดอาการ โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้รับยาช่วยชีวิตหรือยาบรรเทาอาการภายใน 12 ชั่วโมงอยู่ที่ร้อยละ 45 ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant อยู่ที่ร้อยละ 11 ซึ่งการได้รับยาช่วยชีวิตหรือยาบรรเทาอาการตั้งแต่ระยะแรกหลังเกิดอาการ จึงอาจทำให้ประเมินประสิทธิผลของ icatibant ต่ำไปได้

2) การกำหนดอาการในผลลัพธ์หลักที่เข้มงวด กล่าวคือ ผู้ป่วยจำเป็นต้องมีอาการบวมที่ผิวหนัง อาการปวดที่ผิวหนังหรืออาการปวดบริเวณช่องท้อง อย่างใดอย่างหนึ่ง หรือหากผู้ป่วยมีอาการมากกว่า 1 ระบบ จะนำอาการปวดบริเวณช่องท้องมาใช้คำนวณเพียงอย่างเดียว ดังนั้น ผู้ป่วยบางรายที่มีอาการนอกเหนือจากนี้จะไม่ได้นำมาคำนวณ จึงอาจทำให้ประเมินประสิทธิผลของ icatibant ต่ำไปได้

3) การกำหนดจำนวนประชากรใน FAST-1 trial มีการกำหนด power โดยมีสมมติฐานว่าเวลามีมาตรฐานที่อาการดีขึ้น คือ 5.5 ชั่วโมง แต่ผลงานวิจัยจริงคือ 2.1 ชั่วโมง ดังนั้นจึงมี underpowered ในการเปรียบเทียบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยได้อภิปรายว่าความแตกต่างดังกล่าวถือว่ามีความสำคัญทางคลินิก

นอกจากนี้ ผู้วิจัยยังได้วิเคราะห์วัตถุประสงค์รอง ได้แก่ การใช้ VAS เฉลี่ยรวมทั้ง 3 ระบบและให้คำนิยามของอาการที่ดีขึ้นใหม่ คืออาการที่ดีขึ้นต้องมี VAS ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ผลงานวิจัยจากการวิเคราะห์วัตถุประสงค์รองพบว่า ใน FAST-1 trial กลุ่มที่ได้รับ icatibant มีเวลามีมาตรฐานที่อาการดีขึ้นเท่ากับ 2.5 ชั่วโมงเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับ 7.0 ชั่วโมง (p -value = 0.02) ใน FAST-2 trial กลุ่มที่ได้รับ icatibant มีเวลามีมาตรฐานที่อาการดีขึ้นเท่ากับ 2.0 ชั่วโมงเทียบกับกลุ่มที่ได้ tranexamic acid เท่ากับ 15.0 ชั่วโมง (p -value < 0.001) จะเห็นได้ว่ามีความสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม

ผลการวิจัยในด้านความปลอดภัย ไม่พบอาการ

ไม่พึงประสงค์จากยาที่รุนแรงและไม่พบผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาจากปัญหาเรื่องอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือ อาการบริเวณที่ฉีด ได้แก่ อาการปวด บวม ซึ่งส่วนใหญ่ไม่รุนแรงและสามารถหายได้เอง โดยใน FAST-1 trial กลุ่มที่ได้รับ icatibant มีอาการบริเวณที่ฉีดร้อยละ 96.0 เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 28.0 ใน FAST-2 trial กลุ่มที่ได้รับ icatibant มีอาการบริเวณที่ฉีดร้อยละ 97.0 เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 26.0

ดังนั้น จากการศึกษาใน FAST-1 trial พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant มีเวลามัธยฐานที่อาการดีขึ้นไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก สำหรับ FAST-2 trial พบว่า กลุ่มที่ได้รับ icatibant มีเวลามัธยฐานที่อาการดีขึ้นที่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ tranexamic acid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้วิจัยตั้งสมมติฐานไว้ว่า การได้รับยาช่วยชีวิตหรือยาบรรเทาอาการตั้งแต่ระยะแรกหลังเกิดอาการ อาจบดบังประสิทธิภาพของ icatibant ได้ ดังนั้นงานวิจัยที่เปรียบเทียบ icatibant กับยาหลอกในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น จึงจำเป็นในการแสดงประสิทธิภาพของ icatibant

2. Lumry WR และคณะ (ปี พ.ศ. 2554)¹¹ ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่าง icatibant กับยาหลอก ในผู้ป่วย HAE ประเภทที่ 1 และ 2 อายุ 18 ปีขึ้นไป (เรียกงานวิจัยนี้ว่า FAST-3 trial) โดยมีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, multicenter, phase 3 trials ได้นำผู้ป่วย HAE ที่มีอาการกำเริบในระบบช่องท้องและระบบผิวหนังที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก จำนวน 88 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ icatibant 30 มิลลิกรัม จำนวน 43 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 45 คน นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบในระบบช่องท้องจะถูกนำเข้าในการศึกษานี้เช่นกัน โดยมีจำนวนทั้งหมด 10 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ได้รับ icatibant 3 คน ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 2 คน และผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบรุนแรง ที่ต้องได้รับ icatibant แบบเปิด (open-label icatibant) จำนวน 5 คน โดยผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมดสามารถใช้

ยาอื่น ๆ ได้หากยาดังกล่าวไม่รบกวนผลของการศึกษา และถ้าเป็นไปได้ ผู้วิจัยจะชะลอการให้ยาดังกล่าวหลังได้รับ icatibant หรือยาหลอกไปแล้ว 8 ถึง 9 ชั่วโมง ทั้งนี้ ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษาสามารถได้รับยาช่วยชีวิตหรือยาบรรเทาอาการเพื่อช่วยรักษาอาการ HAE ได้ (ได้แก่ ยาในกลุ่ม exogenous C1-INH ยาแก้ปวด ยาต้านการอักเสบ อีพินเฟร็น และยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) โดยมีผลลัพธ์หลักคือเวลามัธยฐานที่อาการเริ่มดีขึ้นโดยใช้ VAS เป็นคะแนนจาก 0 ถึง 100 จากอาการ 3 ระบบ ได้แก่ อาการบวมที่ผิวหนัง อาการปวดที่ผิวหนัง หรือ อาการปวดบริเวณช่องท้อง โดยหาก VAS ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 จะถือว่ามีอาการที่ดีขึ้น จะเห็นได้ว่างานวิจัยนี้ใช้กลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นและข้อกำหนดที่แตกต่างจากงานวิจัย FAST-1 trial

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า กลุ่มที่ได้รับ icatibant มีเวลามัธยฐานที่อาการดีขึ้นเท่ากับ 2.0 ชั่วโมง เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับ 19.8 ชั่วโมง ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) สำหรับกลุ่มที่มีอาการกำเริบในระบบช่องท้อง ผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก และผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant แบบเปิด มีเวลามัธยฐานที่อาการดีขึ้นเท่ากับ 2.5, 3.2 และ 2.3 ชั่วโมง ตามลำดับ เนื่องจากกลุ่มที่มีอาการในระบบช่องท้องมีจำนวนน้อยและไม่สามารถแสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้วิจัยจึงทำการวิเคราะห์กลุ่มดังกล่าวแบบ post-hoc analysis เพิ่มเติม โดยนำผู้ป่วยทั้งหมด 21 คน ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีอาการในระบบช่องท้องความเสี่ยงความรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ได้รับ icatibant จำนวน 3 คน และผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant แบบเปิดจำนวน 18 คน (ประกอบด้วยผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก แต่ภายหลังได้รับยาแบบเปิด icatibant 2 คน ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง 5 คน และผู้ป่วยที่ยังคงมีอาการในระบบช่องท้องและผิวหนังแม้ได้รับยาครั้งแรกไปแล้วจำนวน 11 คน) พบว่ากลุ่มที่มีอาการในระบบช่องท้องเสี่ยงที่ได้รับ icatibant มีเวลามัธยฐานที่อาการดีขึ้นเท่ากับ 2.0 ชั่วโมง ซึ่งเท่ากับผลการวิจัยในผลลัพธ์หลัก

ในประเด็นของยาช่วยชีวิตและยาบรรเทาอาการ พบว่ากลุ่มที่มีอาการกำเริบในระบบช่องท้องและระบบ ผิวหนังที่ได้รับ icatibant ไม่ได้รับยาช่วยชีวิตและยาบรรเทาอาการเลย (0 คน) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่ได้รับยาช่วยชีวิตและยาบรรเทาอาการเท่ากับ 16 คน (คิดเป็นร้อยละ 36)

ผลการวิจัยในด้านความปลอดภัยพบว่า ทั้งสองกลุ่มไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและไม่พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือ อาการบริเวณที่ฉีด ได้แก่ อาการบวมหรือแดงบริเวณที่ฉีด ซึ่งพบในผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant ทุกรายจำนวน 51 คน (คิดเป็นร้อยละ 100) ส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรงและหายได้เองภายใน 4 ชั่วโมง หลังได้รับ icatibant ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา FAST-1 และ FAST-2

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า icatibant ขนาด 30 มิลลิกรัม มีประสิทธิผลและความปลอดภัยที่ดีในการรักษาอาการกำเริบจาก HAE

3. Farkas H และคณะ (ปี พ.ศ. 2560)¹² ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ icatibant ในผู้ป่วย HAE ที่มีอายุ 2 ถึง 18 ปี โดยมีอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในงานวิจัยนี้คือ 12.3 ปี มีรูปแบบเป็น multicenter, open-label, nonrandomized, single-arm study รวบรวมผู้ป่วย HAE ประเภทที่ 1 และ 2 จำนวน 32 คน ที่ได้รับ icatibant ขนาด 0.4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 30 มิลลิกรัม) โดยมีผลลัพธ์หลักคือระยะเวลาที่อาการดีขึ้นหลังจากได้รับ icatibant โดยใช้คะแนนจากความรุนแรงของอาการแต่ละชนิดซึ่งถูกประเมินโดยผู้วิจัย โดยหากผลรวมของคะแนนลดลงอย่างน้อยร้อยละ 20 จะถือว่ามีอาการดีขึ้น

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า มีผู้ป่วยเด็กโต 11 คน และผู้ป่วยช่วงวัยรุ่น 11 คนที่มีอาการกำเริบของ HAE ในช่วงทำการรักษาและได้รับ icatibant โดยมีระยะเวลาที่อาการดีขึ้นหลังจากได้รับ icatibant เท่ากับ 1.0 ชั่วโมง ผู้วิจัยได้อภิปรายว่า ผลการศึกษานี้เป็นไปใน

ทำนองเดียวกันกับผลการวิจัยจาก FAST-3 trial

ผลการวิจัยในด้านความปลอดภัยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและไม่พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยอาการที่พบมากที่สุดคือ อาการบริเวณที่ฉีด จำนวน 29 คน (คิดเป็นร้อยละ 90.6) โดยส่วนใหญ่พบอาการแดง 27 คน (คิดเป็นร้อยละ 64.4) และอาการบวม 22 คน (คิดเป็นร้อยละ 68.8) โดยทั้งหมดมีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง

ดังนั้น ผลการวิจัยนี้แสดงข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ icatibant ในผู้ป่วยอายุ 2 ถึง 18 ปี อย่างไรก็ตาม ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาใน phase 3 เพื่อยืนยันประสิทธิผลของ icatibant ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อีกครั้ง

ทั้งนี้ รายละเอียดโดยสรุปของงานวิจัยทั้ง 3 ฉบับข้างต้นสามารถแสดงดังตารางที่ 3

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ icatibant ในโรค ACEIs-induced angioedema

เนื่องจากยาในกลุ่ม ACEIs มีฤทธิ์ยับยั้ง angiotensin converting enzyme ทำให้เกิดการทำลาย bradykinin ลดลง ระดับ bradykinin ในร่างกายจึงสูงขึ้น และทำให้เกิดอาการของ ACEIs-induced angioedema เนื่องจากกลไกของ icatibant ที่เป็น competitive antagonist ที่จำเพาะและ selective ต่อ bradykinin B2 receptor ดังนั้นจึงมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ icatibant ในโรค ACEIs-induced angioedema จากการทบทวนวรรณกรรม พบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องดังนี้

1. Baş M และคณะ (ปี พ.ศ. 2558)¹³ ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ icatibant ในผู้ป่วย ACEIs-induced angioedema เทียบกับยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์และยาด้านฮิสตามีน โดยมีรูปแบบเป็น multicenter, double-blind, double-dummy, randomized phase 2 นำผู้ป่วยอายุ 18 ถึง 95 ปีจำนวน 27 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant 30 มิลลิกรัม จำนวน 13 คน และผู้ป่วยที่ได้รับยา

ตารางที่ 3 รายละเอียดโดยสรุปของงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ icatibant ใน HAE¹⁰⁻¹²

	Cicardi M และคณะ (ปี พ.ศ. 2553) (FAST-1 และ FAST-2 trial)	Lumry WR และคณะ (ปี พ.ศ. 2554) (FAST-3 trial)	Farkas H และคณะ (ปี พ.ศ. 2560)
รูปแบบงานวิจัย	randomized, multicenter, phase 3	randomized, multicenter, phase 3	multicenter, open-label, nonrandomized, single-arm trial
กลุ่มประชากร	ผู้ป่วย HAE 18 – 65 ปี (อายุเฉลี่ย 34.8 – 41.9 ปี)	ผู้ป่วย HAE อายุ 18 ปีขึ้นไป (อายุเฉลี่ย 36.1 – 50.0 ปี)	ผู้ป่วย HAE วัยเด็กถึงวัยรุ่นอายุ 2 – 18 ปี (อายุเฉลี่ย 12.3 ปี)
จำนวนกลุ่มตัวอย่าง (คน)	130	88	32
ขนาดยา icatibant ที่ใช้ในการศึกษา	30 มิลลิกรัม	30 มิลลิกรัม	0.4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว
กลุ่มเปรียบเทียบ	FAST-1 trial: กลุ่มยาหลอก FAST-2 trial: tranexamic acid	กลุ่มยาหลอก	ไม่มี
ผลลัพธ์หลัก	เวลาเริ่มต้นอาการที่อาการดีขึ้น • FAST-1 trial: 2.5 ชั่วโมงและ 4.6 ชั่วโมง (p-value = 0.14) • FAST-2 trial: 2.0 ชั่วโมงและ 12.0 ชั่วโมง (p-value < 0.001)	เวลาเริ่มต้นอาการที่อาการดีขึ้น • 2.0 ชั่วโมงและ 19.8 ชั่วโมง (p-value < 0.001)	ระยะเวลาที่อาการดีขึ้นหลังได้รับยา • 1 ชั่วโมง
อาการไม่พึงประสงค์จาก ยาที่พบบ่อย	อาการบริเวณที่ฉีด • FAST-1 trial: ร้อยละ 96.0 • FAST-2 trial: ร้อยละ 97.0	อาการบริเวณที่ฉีด • ร้อยละ 100	อาการบริเวณที่ฉีด • ร้อยละ 90.6

รักษามาตรฐาน คือยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ (เพรด-
นิโซโลนแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 500 มิลลิกรัม) ร่วม
กับยาด้านฮิสตามีน (clemastine 2 มิลลิกรัม) จำนวน
14 คน โดยมีผลลัพธ์หลักคือ เวลามัธยฐานที่อาการบวม
หายไปหลังได้รับยาโดยใช้คะแนนประเมินความรุนแรง
ของอาการซึ่งถูกประเมินโดยผู้วิจัย โดยเรียงลำดับจาก
คะแนน 0 (ไม่มีอาการ) ไปจนถึง 3 (มีอาการรุนแรงมาก
ที่สุด) โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ icatibant และกลุ่มที่ได้
รับการรักษามาตรฐานมีระดับความรุนแรงก่อนได้รับการ
รักษาในช่วง 0.9 – 1.3 และ 1.0 – 1.4 ตามลำดับ

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า เวลามัธยฐาน
ที่อาการบวมหายไปในกลุ่มที่ได้รับ icatibant เท่ากับ 8
ชั่วโมง เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยารักษามาตรฐานเท่ากับ 27.1
ชั่วโมง ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value =
0.002)

ผลการวิจัยในด้านความปลอดภัยพบว่า ทั้งสอง
กลุ่มไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและไม่พบผู้ป่วย
ที่เสียชีวิตจากอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยอาการไม่-
พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือ อาการแดงบริเวณที่ฉีดยา
โดยพบในกลุ่มที่ได้รับ icatibant จำนวน 12 คน (คิดเป็น
ร้อยละ 80) ในกลุ่มที่ได้รับยารักษามาตรฐานจำนวน 4
คน (คิดเป็นร้อยละ 27) ซึ่งไม่รุนแรงและส่วนใหญ่หายได้
เองภายใน 4 ชั่วโมง

ดังนั้น จากงานวิจัยนี้พบว่า icatibant สามารถลด
ระยะเวลาอาการบวมจากภาวะ ACEIs-induced angio-
edema ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยา
ต้านฮิสตามีนร่วมกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. Sinert R และคณะ (ปี พ.ศ. 2560)¹⁴ ทำการ
ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ
icatibant ในผู้ป่วย ACEIs-induced angioedema
เทียบกับยาหลอก โดยมีรูปแบบเป็น multicenter,
double-blind, randomized phase 3, pragmatic
design นำผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็น
ACEIs-induced angioedema ที่มีความรุนแรงระดับ
ปานกลางขึ้นไปจำนวน 121 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ
icatibant 30 มิลลิกรัม จำนวน 60 คน และผู้ป่วยที่ได้

รับยาหลอก จำนวน 61 คน โดยมีผลลัพธ์หลักคือ เวลา
มัธยฐานที่อาการของผู้ป่วยเข้าได้กับเกณฑ์การจำหน่าย
ผู้ป่วยออก โดยเกณฑ์การจำหน่ายผู้ป่วยออกคือ เวลา
ตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับยาไปจนถึงเวลาที่ผู้ป่วยไม่มีอาการ
หายใจลำบากและกลืนลำบาก และไม่มีหรือมีอาการเกี่ยว
กับการพูดหรือการบวมของลิ้นน้อยโดยผู้ป่วยทั้งหมด
สามารถได้รับยาด้านฮิสตามีน ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์
และอิพินเฟรีนได้ เนื่องจากยาดังกล่าวมักให้ผลน้อยใน
การรักษาผู้ป่วย ACEIs-induced angioedema ผู้วิจัย
จึงคาดว่ายาดังกล่าวไม่ส่งผลต่อผลงานวิจัย จะเห็นได้ว่า
งานวิจัยนี้นำผู้ป่วยในจำนวนที่มากขึ้นและใช้เกณฑ์ที่
มีการทวนสอบสำหรับการประเมินความรุนแรงของ
ACEIs-induced angioedema ในหน่วยรับผู้ป่วยภาวะ-
ฉุกเฉินโดยเฉพาะ

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า ไม่มีความ
แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับ icatibant
เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (p -value = 0.63) โดย
กลุ่มที่ได้รับ icatibant และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีเวลา
มัธยฐานที่อาการของผู้ป่วยเข้าได้กับเกณฑ์การจำหน่าย
ผู้ป่วยออกเท่ากับ 4.0 ชั่วโมง เท่ากัน

ผลการวิจัยในด้านความปลอดภัยพบว่า ทั้งสอง
กลุ่มไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและไม่พบผู้ป่วย
ที่เสียชีวิตจากอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยอาการไม่-
พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือ อาการบริเวณที่ฉีด โดยพบ
ในกลุ่มที่ได้รับ icatibant จำนวน 39 คน (คิดเป็นร้อยละ
65) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 18 คน (คิดเป็น
ร้อยละ 31) อาการอื่น ๆ ที่พบ เช่น อาการปวดศีรษะ
พบในกลุ่มที่ได้รับ icatibant ร้อยละ 12 ในกลุ่มที่ได้รับ
ยาหลอกร้อยละ 7 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ
ระบบหัวใจพบในกลุ่มที่ได้รับ icatibant 3 คน ในกลุ่มที่
ได้รับยาหลอก 2 คน

ปัจจัยที่อาจเป็นสาเหตุที่ผลการวิจัยด้านประ-
สิทธิภาพให้ผลตรงข้ามกับงานวิจัยของ Baş M และคณะ
ผู้วิจัยได้อภิปรายสาเหตุหลักไว้ 5 ข้อดังนี้

1) รูปแบบงานวิจัยที่เป็น pragmatic design
กล่าวคือ การทำงานวิจัยที่มุ่งเน้นการปฏิบัติงานจริงใน

หน่วยรับผู้ป่วยภาวะฉุกเฉิน จึงอาจทำให้มีผู้ป่วยภาวะบวมของเยื่อเมือกจากสาเหตุอื่น ที่นอกเหนือจากยาในกลุ่ม ACEIs ได้ เช่น ภาวะบวมของเยื่อเมือกจากฮิสตามีน ประกอบกับผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาในกลุ่มยาด้านฮิสตามีน ยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ และอิพินเฟรีนก่อนเข้าการศึกษา จึงอาจทำให้กลุ่มที่ได้รับยาหกลกมีอาการดีขึ้นเร็วกว่าปกติ (โดยทั่วไปผู้ป่วย ACEIs-induced angioedema จะมีอาการที่ดีขึ้นประมาณ 24 ถึง 72 ชั่วโมงหลังได้รับการรักษา) ทำให้ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

2) สาเหตุอื่นที่อาจทำให้กลุ่มที่ได้รับยาหกลกมีอาการดีขึ้นเร็วกว่าปกติคือ การได้รับ icatibant และยาหกลกช้ากว่างานวิจัยของ Baş M และคณะ (7.9 และ 7.8 ชั่วโมงในกลุ่มที่ได้รับ icatibant และกลุ่มที่ได้รับยาหกลกตามลำดับในงานวิจัยนี้ เมื่อเทียบกับ 6.1 และ 5.1 ชั่วโมงในกลุ่มที่ได้รับ icatibant และกลุ่มที่ได้รับเพรดนิโซโลนแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำร่วมกับ clemastine ตามลำดับในงานวิจัยของ Baş M และคณะ) ซึ่งเกิดจากการต้องใช้เวลาให้ผู้ป่วยรับทราบและยินยอมเข้างานวิจัย การคัดผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงน้อยผู้ป่วยที่มีแนวโน้มหรือมีอาการรุนแรงมากจนถึงชีวิตออกจากงานวิจัย ดังนั้น การได้รับ icatibant และยาหกลกที่ช้า ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาในช่วงที่อาการค่อนข้างคงที่ ซึ่งอาจบดบังประสิทธิภาพของ icatibant ได้

3) เชื้อชาติที่ต่างกันระหว่างทั้งสองงานวิจัย โดยงานวิจัยนี้มีผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยผิวดำและผู้ป่วยชาวแอฟริกัน ซึ่งมีแนวโน้มตอบสนองต่อเบรติเคนินมากกว่าผู้ป่วยผิวขาวซึ่งพบส่วนใหญ่ในงานวิจัยของ Baş M และคณะ จึงอาจทำให้อาการของ ACEIs-induced angioedema ในงานวิจัยนี้รุนแรงมากกว่า

4) ยาในกลุ่ม ACEIs ส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยได้รับในงานวิจัยนี้คือ ramipril ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตยาวนานกว่ายา lisinopril ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม ACEIs ส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยได้รับในงานวิจัยของ Baş M และคณะ จึงอาจทำให้อาการของ ACEIs-induced angioedema ในงานวิจัยนี้ยาวนานกว่า

5) ปัจจัยทางพันธุกรรมและกลไกทางโมเลกุลที่แตกต่างระหว่างทั้งสองงานวิจัย

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า icatibant มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหกลกในการรักษา ACEIs-induced angioedema ที่มีความรุนแรงระดับปานกลางขึ้นไป

3. Straka BT และคณะ (ปี พ.ศ. 2560)¹⁵

ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ icatibant ในผู้ป่วย ACEIs-induced angioedema เทียบกับยาหกลก โดยมีรูปแบบเป็น 2 centers, double-blind, randomized controlled trial นำผู้ป่วยอายุ 18 ถึง 65 ปีที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็น ACEIs-induced angioedema จำนวน 31 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant 30 มิลลิกรัม จำนวน 13 คน และผู้ป่วยที่ได้รับยาหกลก จำนวน 18 คน ณ เวลาที่ 0 และ 6 ชั่วโมง มีผลลัพธ์หลักคือ ระยะเวลาที่อาการของผู้ป่วยหายไป โดยใช้ VAS ในการประเมินความรุนแรงการบวม (เรียงจาก 0 – 10 คะแนน) ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ icatibant และกลุ่มที่ได้รับยาหกลกมีระดับความรุนแรงของการบวมเฉลี่ยก่อนได้รับการรักษาที่ 8.9 คะแนนและ 7.5 คะแนน ตามลำดับ โดยผู้ป่วยทั้งหมดสามารถได้รับยาด้านฮิสตามีน ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ และอิพินเฟรีนได้

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับ icatibant เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหกลก (p -value = 0.19) โดยในงานวิจัยนี้ไม่ได้ระบุระยะเวลาที่อาการของผู้ป่วยหายไป ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยาด้านฮิสตามีน ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ และอิพินเฟรีนไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการวิจัยในด้านความปลอดภัยพบว่า ทั้งสองกลุ่มไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและไม่พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยในงานวิจัยนี้ไม่ได้จำแนกอาการไม่พึงประสงค์ในแต่ละกลุ่ม

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า icatibant มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหกลกในการรักษา ACEIs-induced angioedema ซึ่งให้ผลไปในทิศทางเดียวกันกับงานวิจัยของ Sinert R และคณะ

4. Jeon J และคณะ (ปี พ.ศ. 2562)¹⁶ ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ icatibant ในผู้ป่วย ACEIs-induced angioedema กับกลุ่มควบคุม โดยมีรูปแบบเป็นการวิเคราะห์ห่อภิมาณของงานวิจัยที่มีรูปแบบเป็น randomized controlled trials โดยหลังจากทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ผู้วิจัยได้งานวิจัยทั้งหมด 3 การศึกษา ได้แก่ งานวิจัยของ Baş M และคณะ Sinert R และคณะ Straka BT และคณะ (กล่าวคืองานวิจัยทั้ง 3 การศึกษาที่ผู้เขียนได้ทบทวนข้างต้น โดยสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 4) โดยมีผลลัพธ์หลักคือ ระยะเวลาที่อาการของผู้ป่วยหายไปอย่างสมบูรณ์

ผลการวิจัยในด้านประสิทธิผลพบว่า แม้ผู้ป่วยที่ได้รับ icatibant จะมีความแตกต่างของเวลาเฉลี่ยที่อาการดีขึ้นที่น้อยกว่ากลุ่มควบคุม 7.77 ชั่วโมง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI: -25.18, 9.63)

ผลการวิจัยในด้านความปลอดภัยพบว่า อาการแดงบริเวณที่ฉีด เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ในกลุ่มที่ได้รับ icatibant มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 2.47 เท่า (RR (95%CI): 2.47 (1.56, 3.90)) สำหรับอาการบวมบริเวณที่ฉีดนั้นพบว่ากลุ่มที่ได้รับ icatibant มีมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบเท่ากับ 1.52 เท่าแต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR (95%CI): 1.52 (0.89, 2.61))

ดังนั้น จากการศึกษานี้พบว่า icatibant ไม่ได้ช่วยลดระยะเวลาอาการในผู้ป่วย ACEIs-induced angioedema ได้อย่างนัยสำคัญทางสถิติ ผู้วิจัยได้อภิปรายไว้ว่า ควรมีงานวิจัยรูปแบบ randomized controlled trials เพิ่มเติมเพื่อให้สามารถใช้แนะนำในแนวเวชปฏิบัติในอนาคต

ข้อบ่งใช้

Icatibant มีข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย เหมือนกับในทวีปยุโรปคือ ใช้รักษาอาการกำเริบของโรค HAE ในผู้ใหญ่และเด็กที่มีอายุมากกว่า 2 ปี⁷

คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา

จากแนวทางเวชปฏิบัติได้ให้คำแนะนำไปในทิศทางเดียวกันว่า ในผู้ป่วย HAE ที่มีอาการกำเริบ ควรได้รับยาในกลุ่ม exogenous C1-INH, ecallantide, หรือ icatibant ชนิดใดชนิดหนึ่งให้เร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ โดยสามารถเลือกยาชนิดใดก็ได้ ขึ้นกับความเข้าถึงยาของผู้ป่วยและสถานพยาบาล ดังนั้น icatibant จึงเป็นหนึ่งในตัวยาสำคัญที่ใช้ในการรักษาอาการกำเริบจาก HAE^{1,3}

ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาดยาในผู้ใหญ่: 30 มิลลิกรัมฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous) โดยแนะนำให้ฉีดบริเวณหน้าท้อง โดยทั่วไปอาการจะดีขึ้นตั้งแต่การได้รับยาครั้งแรก อย่างไรก็ตาม หากอาการไม่ดีขึ้น สามารถฉีดซ้ำได้ โดยให้ห่างจากเข็มแรกอย่างน้อย 6 ชั่วโมง และห้ามฉีดมากกว่า 3 เข็มภายใน 24 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยสามารถบริหารยาได้ด้วยตนเอง⁷

ขนาดยาในเด็ก: ขนาดยาในเด็กอายุมากกว่า 2 ปี จะขึ้นกับน้ำหนักตัว ดังนี้⁷

- 12 ถึง 25 กิโลกรัม ให้ขนาด 10 มิลลิกรัม (1 มิลลิลิตร)
- 26 ถึง 40 กิโลกรัม ให้ขนาด 15 มิลลิกรัม (1.5 มิลลิลิตร)
- 41 ถึง 50 กิโลกรัม ให้ขนาด 20 มิลลิกรัม (2.0 มิลลิลิตร)
- 51 ถึง 65 กิโลกรัม ให้ขนาด 25 มิลลิกรัม (2.5 มิลลิลิตร)
- มากกว่า 65 กิโลกรัม ให้ขนาด 30 มิลลิกรัม (3.0 มิลลิลิตร)

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ icatibant ในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปีหรือน้ำหนักตัวน้อยกว่า 12 กิโลกรัม รวมถึงผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี⁷

ผู้ที่มีภาวะตับ/ไตบกพร่อง: ไม่ต้องปรับขนาด icatibant ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับหรือไตบกพร่อง⁷

ตารางที่ 4 รายละเอียดของงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ icatibant ใน ACEIs-induced angioedema¹³⁻¹⁵

	Basu M และคณะ (ปี พ.ศ. 2558)	Sinert R และคณะ (ปี พ.ศ. 2560)	Straka BT และคณะ (ปี พ.ศ. 2560)
รูปแบบงานวิจัย	multicenter, double-blind, double-dummy, randomized phase 2 trial	multicenter, double-blind, randomized phase 3, pragmatic design	2 centers, double-blind, randomized controlled trial
กลุ่มประชากร	ผู้ป่วย 18 - 95 ปี (อายุเฉลี่ย 62.7 - 69.4 ปี)	ผู้ป่วย อายุ 18 ปีขึ้นไป (อายุเฉลี่ย 61.4 ปี)	ผู้ป่วย 18 - 65 ปี (อายุเฉลี่ย 57.7 - 61.6 ปี)
จำนวนกลุ่มตัวอย่าง (คน)	27	121	31
ขนาดยา icatibant ที่ใช้ในการศึกษา	30 มิลลิกรัมครั้งเดียว	30 มิลลิกรัมที่ 0 และ 6 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ	30 มิลลิกรัมครั้งเดียว
กลุ่มเปรียบเทียบ	เพรดนิโซโลนแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำร่วมกับ คลีมาสทีน	ยาหลอก	ยาหลอก
ผลลัพธ์หลัก	เวลาเริ่มต้นที่อาการบรรเทา • 8 ชั่วโมง และ 27.1 ชั่วโมง (p -value = 0.002)	เวลาเริ่มต้นที่อาการของผู้ป่วยเข้าได้กับเกณฑ์ การจำหน่ายผู้ป่วยออก • 4.0 ชั่วโมง และ 4.0 ชั่วโมง (clemastine = 0.63)	ระยะเวลาที่อาการของผู้ป่วยหายไปอย่างสมบูรณ์ • Mean difference: - 7.77 ชั่วโมง (95%CI: -25.18, 9.63)
อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อย	อาการแดงบริเวณที่ฉีด • ร้อยละ 80	อาการบริเวณที่ฉีด • ร้อยละ 65	อาการแดงบริเวณที่ฉีด • risk ratio = 2.47

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยกว่าร้อยละ 10 ได้แก่ อาการบริเวณที่ฉีด (พบได้ร้อยละ 97) คือ อาการปวด บวม แดงบริเวณที่ฉีด ซึ่งไม่รุนแรงและส่วนใหญ่สามารถหายได้เองภายใน 4 ชั่วโมง

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบร้อยละ 1 ถึง 10 ได้แก่ เอนไซม์ตับกลุ่ม transaminase สูงขึ้น (พบได้ร้อยละ 4) ไข้ (พบได้ร้อยละ 4) และวิงเวียนศีรษะ (พบได้ร้อยละ 3)

ข้อควรระวังของ icatibant คือยาชนิดนี้ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน หรือภาวะเจ็บแน่นหน้าอก unstable angina เนื่องจากการยับยั้ง bradykinin B2 receptor สามารถลดการไหลเวียนเลือดที่หัวใจในสัตว์ทดลองได้ โดยการศึกษาประสิทธิภาพของ icatibant ใน HAE ทุกฉบับจะมีการคัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ออกจากการศึกษา⁷

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภูมิไวเกินต่อ icatibant หรือ ส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ยา icatibant⁷

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์และมารดาให้นมบุตร

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยของการใช้ icatibant ในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ทั้งนี้ มีข้อมูลในสัตว์ทดลองว่า icatibant มีผลยับยั้งการหดตัวของมดลูก (tocolytic effect) และถูกขับออกทางน้ำนมได้ ดังนั้น ควรมีการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงก่อนการใช้ยา icatibant ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวทุกครั้ง⁷

การเก็บรักษา

การเก็บรักษา: เก็บในอุณหภูมิต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส ไม่ต้องเก็บในตู้เย็น ต้องเก็บให้พ้นแสง⁷

อภิปราย

Hereditary angioedema (HAE) เป็นหนึ่งในโรคที่หายากในกลุ่ม angioedema ที่มีสารกระตุ้นคือ bradykinin มีลักษณะเฉพาะคือผู้ป่วยจะมีอาการบวม

ตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกายแบบไม่สามารถคาดการณ์ได้ ทำให้เกิดความเจ็บปวดหรืออาจเพิ่มโอกาสการเสียชีวิต ดังนั้นการวินิจฉัยอย่างรวดเร็วและได้รับยาการรักษาที่มีประสิทธิภาพจะช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้

Icatibant เป็นยาชนิดเดียวในปัจจุบันที่เป็น competitive antagonist ที่จำเพาะและ selective ต่อ bradykinin B2 receptor ทำให้ยาชนิดนี้สามารถรักษาอาการกำเริบของ HAE ได้

จากการศึกษาพบว่า icatibant มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาอาการกำเริบจาก HAE เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม อีกทั้งในด้านความปลอดภัยพบว่า ส่วนใหญ่อาการไม่พึงประสงค์ของ icatibant คืออาการบริเวณที่ฉีด ซึ่งไม่รุนแรงและสามารถหายได้เอง

ในด้านความแตกต่างของ icatibant กับยาที่ใช้รักษาอาการกำเริบจาก HAE ชนิดอื่น ๆ นั้น ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาด้านประสิทธิภาพที่เปรียบเทียบยา icatibant กับยาชนิดอื่น ๆ อย่างไรก็ตาม icatibant มีจุดเด่นที่เป็นยาในรูปแบบ pre-filled syringe ที่ผู้ป่วยสามารถบริหารเองได้ผ่านการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง ทำให้เพิ่มความสะดวกและโอกาสเข้าถึงยาได้มากกว่ายาที่ต้องบริหารยาเข้าหลอดเลือดดำได้แก่ยาในกลุ่ม exogenous C1 – INH โดยมีงานวิจัยของ Aberer W และคณะ¹⁶ ที่ศึกษาความปลอดภัยความเข้าถึงยาและประสิทธิภาพของการให้ผู้ป่วย HAE บริหารยา icatibant ด้วยตนเองจำนวน 97 คน โดยมีรูปแบบการศึกษาเป็น phase 3b, open-label multicenter trial พบว่า ผู้ป่วย HAE ที่บริหาร icatibant ด้วยตนเองมีความปลอดภัย ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการบริหารยา และมีประสิทธิภาพของยาใกล้เคียงกับการบริหารยาโดยบุคลากรทางการแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ อีกทั้งร้อยละ 91.7 ของผู้ป่วยรู้สึกว่าการบริหารยา icatibant ด้วยตนเองมีความสะดวกมากกว่าการมารักษาที่สถานพยาบาล นอกจากนี้ จากงานวิจัยของ Hernández Fernandez de Rojas D และคณะ¹⁷ ที่ทำการศึกษาผลในด้านต่าง ๆ ของการบริหารยา icatibant ด้วยตัวผู้ป่วยเอง โดยมีรูปแบบการศึกษาเป็น international retrospective cohort study ตั้งแต่ปี

ค.ศ. 2008 ถึง 2012 จำนวน 170 คน พบว่า สัดส่วนการใช้ icatibant ด้วยตนเองเพิ่มสูงขึ้นในแต่ละปี (ร้อยละ 40.3 ในปี ค.ศ. 2009 และ ร้อยละ 89.7 ในปี ค.ศ. 2012) มีเวลามัธยฐานในการได้รับยาจากการบริหารยาด้วยตนเองน้อยกว่าการบริหารยาโดยบุคลากรทางการแพทย์ ผู้เชี่ยวชาญอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1.5 ชั่วโมงเทียบกับ 2.4 ชั่วโมง ตามลำดับ p -value = 0.016) และการได้รับยาภายใน 2 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ มีเวลามัธยฐานที่อาการของผู้ป่วยหายไปสั้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยาตั้งแต่ 2 ชั่วโมงขึ้นไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.5 ชั่วโมงและ 5.0 ชั่วโมง ตามลำดับ p -value = 0.032) และระยะเวลาที่มีอาการสั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.0 ชั่วโมงและ 14.0 ชั่วโมง ตามลำดับ p -value < 0.0001) จากการศึกษา 2 ฉบับนี้จึงเห็นได้ว่าการบริหาร icatibant ด้วยตนเองมีประโยชน์ทั้งเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัย สามารถให้ผู้ป่วยเข้าถึงยาได้ง่ายและช่วยลดความเจ็บปวดจากโรคได้เร็วยิ่งขึ้น

สำหรับ ecallantide ที่เป็นยาในรูปแบบ pre-filled syringe เหมือนกัน แต่เป็นยาที่มีรายงานการเกิดอาการแพ้รุนแรงที่โดดเด่นกว่า icatibant จึงมีคำแนะนำให้บริหารยาชนิดนี้ในโรงพยาบาลเท่านั้น

ในแง่ของการใช้ icatibant ในการรักษา ACEIs-induced angioedema พบว่ายังมีความแตกต่างของผลงานวิจัยแต่ละฉบับ สำหรับผลงานวิจัยของการวิเคราะห์เชิงปริมาณในปัจจุบันได้สรุปว่า icatibant ไม่ได้ช่วยลดระยะเวลาอาการในผู้ป่วย ACEIs-induced angioedema ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นหากมีการใช้ icatibant ในภาวะนี้ควรมีการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของการใช้ยาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทุกครั้ง

สำหรับข้อจำกัดของ icatibant นั้น แม้ยังไม่พบ

ฤทธิ์เหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ CYP จาก icatibant อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังการใช้ยาชนิดนี้ร่วมกับยาในกลุ่ม ACEIs เนื่องจากมีข้อมูลว่า icatibant สามารถเสริมฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตจากยา ACEIs ได้ อีกทั้งยาในกลุ่ม ACEIs อาจสามารถบดบังประสิทธิภาพของ icatibant ได้เช่นกัน นอกจากนี้ icatibant ยังไม่มีข้อมูลการใช้ในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์หรือมารดาให้นมบุตร รวมทั้งการนำมาใช้ในเชิงป้องกันอาการกำเริบจาก HAE ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรใช้ยาในกลุ่ม exogenous C1 – INH มากกว่า

จากการสืบค้นและสรุปข้อมูลที่มีในปัจจุบัน icatibant จึงเป็นหนึ่งในยารักษาอาการกำเริบจาก HAE ที่สำคัญ ยามีประสิทธิภาพและความปลอดภัยโดยรวมที่ดี อีกทั้งผู้ป่วยสามารถบริหารยาได้ด้วยตนเอง ทำให้รักษาอาการกำเริบของ HAE ได้เร็วและช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้

บทสรุป

Icatibant เป็นยารักษาอาการกำเริบจาก hereditary angioedema โดยมีฤทธิ์ยับยั้ง bradykinin B2 receptor จุดเด่นของ icatibant คือเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ดี ผู้ป่วยสามารถบริหารยาเองได้ ทำให้ได้รับการรักษาที่รวดเร็วและช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อีกทั้งยังไม่พบปฏิกิริยาระหว่างยาผ่านเอนไซม์ CYP หลาย ๆ ชนิดจึงสามารถใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP ได้ ข้อจำกัดของยาชนิดนี้คือ ยังไม่มีการศึกษาที่เน้นในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์หรือมารดาให้นมบุตร และไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs รวมทั้งผู้ป่วยกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด

เอกสารอ้างอิง

1. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy 2022;77(7):1961-90.
2. Ghazi A, Grant JA. Hereditary angioedema: Epide-

- miology, management, and role of icatibant. *Biologics*. 2013;7:103-13.
3. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):132-50.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046.
 4. Minafra FG, Gonçalves TR, Alves TM, Pinto JA. The mortality from hereditary angioedema worldwide: a review of the real-world data literature. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62(1):232-9.
 5. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1136-48.
 6. Morgan BP. Hereditary angioedema--therapies old and new. *N Engl J Med*. 2010;363(6):581-3.
 7. Firazyr® (icatibant) [product monograph]. Toronto, Ontario, Canada: Takeda Canada Inc; 2020.
 8. Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, et al. Treatment effect and safety of icatibant in pediatric patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1671-8.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.04.010.
 9. Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med*. 1998;339(18):1285-92.
 10. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532-41.
 11. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B₂ receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: The FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(6):529-37.
 12. Baş M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med*. 2015;372(5):418-25.
 13. Sinert R, Levy P, Bernstein JA, Body R, Sivilotti MLA, Moellman J, et al. Randomized trial of icatibant for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced upper airway angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1402-9.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.003.
 14. Straka BT, Ramirez CE, Byrd JB, Stone E, Woodard-Grice A, Nian H, et al. Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):242-8.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.051.
 15. Jeon J, Lee YJ, Lee SY. Effect of icatibant on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(5):685-92.
 16. Aberer W, Maurer M, Reshef A, Longhurst H, Kivity S, Bygum A, et al. Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. *Allergy*. 2014;69(3):305-14.
 17. Hernández Fernandez de Rojas D, Ibañez E, Longhurst H, Maurer M, Fabien V, Aberer W, et al. Treatment of HAE attacks in the icatibant outcome survey: an analysis of icatibant self-administration versus administration by health care professionals. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;167(1):21-8.

Dual Orexin Receptor Antagonists สำหรับรักษาโรคนอนไม่หลับ: ทบทวนข้อมูลยา Suvorexant และ Lemborexant

Dual Orexin Receptor Antagonists for Treatment of Insomnia: Review of Suvorexant and Lemborexant

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

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

บทคัดย่อ

โรคนอนไม่หลับถือเป็นปัญหาที่สำคัญในระบบสุขภาพ เนื่องจากส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต การทำงาน รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคต่าง ๆ ตามมา ยาในกลุ่ม benzodiazepines และ non-benzodiazepines จัดเป็นกลุ่มยาที่นำมาใช้รักษาโรคนอนไม่หลับอย่างแพร่หลาย แต่อย่างไรก็ตามพบปัญหาในด้านความปลอดภัยในการใช้ระยะยาว โดยเฉพาะภาวะพึ่งพายา ภาวะทำพฤติกรรมต่าง ๆ ในขณะหลับ รวมทั้งรบกวนความจำและการเรียนรู้ ยาที่ปิดกั้นตัวรับ orexin แบบ dual เป็นกลุ่มยาใหม่ที่น่าสนใจใช้รักษาโรคนอนไม่หลับ โดยยาจะเหนี่ยวนำการนอนหลับและลดการตื่นตัว จากการแย่งจับตัวรับ orexin 1 และ 2 กับสารสื่อประสาท orexin ยาในกลุ่ม dual orexin receptor antagonists ได้แก่ suvorexant และ lemborexant ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในการรักษาโรคนอนไม่หลับ โดยพบรายงานประสิทธิภาพในการลดระยะเวลาในการเข้านอนและเพิ่มระยะเวลาในการนอนหลับโดยรวม อีกทั้งยังมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเมื่อใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ไม่ทำให้เกิดภาวะพึ่งพายา ภาวะถอนยา รวมถึงการทำพฤติกรรมต่าง ๆ ในขณะหลับ สำหรับประสิทธิภาพและความปลอดภัยมีแนวโน้มสัมพันธ์กับขนาดยา โดยพบว่า lemborexant มีแนวโน้มมีประสิทธิภาพที่เหนือกว่าและมีผลข้างเคียงที่มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ suvorexant โดย

Abstract

Insomnia is an important problem in healthcare systems since it affects quality of life, working, and increases risk of certain disease. Although, benzodiazepines and non-benzodiazepine are the major classes of prescribed medication for insomnia, the long-term treatment is still questionable including drug dependence, complex sleep behavior, memory and learning impairment. The new class of medication for treatment of insomnia, dual orexin receptor antagonists, were proposed to promote sleep and decrease wakefulness via competitively binding to orexin 1 and orexin 2 receptor. Suvorexant and lemborexant are dual orexin receptor antagonists approved by U.S. FDA for treatment of insomnia. The efficacy including decreased sleep onset latency and increased total sleep time were reported. Also, the effectiveness and safety over long-term treatment without dependence and withdrawal symptoms as well as no complex sleep behavioral were observed. The study suggested that efficacy and safety of dual orexin receptor antagonists were dose-related. Lemborexant presented supe-

สรุป suvorexant และ lemborexant ถือเป็นทางเลือกในการรักษาโรคนอนไม่หลับโดยเฉพาะผู้ที่ไม่สามารถทนต่อยา หรือมีข้อห้ามใช้จากยากลุ่มอื่น ๆ และยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในกลุ่ม dual orexin receptor antagonists กับยากลุ่มอื่น ๆ ที่ใช้รักษาโรคนอนไม่หลับต่อไปในอนาคต

rior efficacy with higher side-effect compared to suvorexant. In conclusion, suvorexant and lemborexant are an alternative treatment for insomnia, especially in people who suffered from the side-effect or had contraindication of other sleep medication. However, the efficacy and safety of dual orexin receptor antagonist still needs further investigation.

คำสำคัญ: โรคนอนไม่หลับ; dual orexin receptor antagonists; suvorexant, lemborexant

Keyword: insomnia; dual orexin receptor antagonists; suvorexant; lemborexant

การอ้างอิงบทความ:

อรณพ ภูประดิษฐ์. Dual orexin receptor antagonists สำหรับรักษาโรคนอนไม่หลับ; ทบทวนข้อมูลยา suvorexant และ lemborexant. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(3):266-84.

Citation:

Phupradit A. Dual orexin receptor antagonists for treatment of insomnia; review of suvorexant and lemborexant. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(3):266-84.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายข้อมูลที่สำคัญของสารสื่อประสาท orexin และบทบาทในวงจรการหลับ-ตื่นได้
2. อธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ และข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกของยา suvorexant และ lemborexant ได้
3. อธิบายคำแนะนำในการใช้ยาที่สำคัญ และประยุกต์ใช้ยา suvorexant และ lemborexant ในการรักษาโรคนอนไม่หลับได้

บทนำ

โรคนอนไม่หลับ (insomnia) เป็นโรคที่พบมากที่สุดในกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับการนอน (sleep disorder) พบรายงานความชุกของโรคในประชากรทั่วไปร้อยละ 5-50 โดยพบความชุกได้สูงในเพศหญิงและผู้สูงอายุ (มากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี)¹ ปัจจุบันโรคนอนไม่หลับถูกนิยามว่า “เป็นโรคที่มีปัญหาเกี่ยวกับการนอนหลับทั้งในด้านปริมาณและคุณภาพ โดยมีอาการอย่างน้อย 1 อาการคือ เริ่มต้นนอนหลับยาก ตื่นกลางดึกแล้วนอนหลับต่อไม่ได้ หรือตื่นเช้าเกินไป โดยมีอาการอย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน โดยอาการที่เกิดขึ้นส่งผลกระทบต่อการทำงานอย่างมีนัยสำคัญ”² ผลจากการสำรวจในกลุ่มประชากรทั่วไป พบ

รายงานอาการตื่นกลางดึกแล้วนอนหลับต่อไม่ได้ร้อยละ 61.0 ตื่นเช้าเกินไปร้อยละ 52.2 เริ่มต้นนอนหลับยากร้อยละ 37.7³ และพบว่าโรคนอนไม่หลับถือเป็นปัญหาที่สำคัญเนื่องจากส่งผลกระทบต่อการทำงาน คุณภาพชีวิต อีกทั้งยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคเรื้อรังหรือโรคทางจิตเวชตามมาได้⁴

เป้าหมายในการรักษาโรคนอนไม่หลับ คือ รักษาอาการนอนไม่หลับ ทำให้การหลับมีประสิทธิภาพ สามารถทำงานหรือใช้ชีวิตในระหว่างวันได้ และไม่เกิดผลข้างเคียงจากการรักษา โดยการรักษาอาการนอนไม่หลับแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ การรักษาโดยไม่ใช้ยาและใช้ยา

การรักษาโดยไม่ใช้ยา แนะนำการปรับพฤติกรรมและสิ่งแวดล้อมในการนอน การทำจิตบำบัดโดยเฉพาะ

การทำจิตบำบัดความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioral therapy) เนื่องจากมีหลักฐานในเรื่องประสิทธิภาพ ไม่มีผลข้างเคียง รวมถึงประสิทธิภาพในการรักษายังมีระยะเวลาคงอยู่นาน แต่อย่างไรก็ตามคำแนะนำในการรักษาโดยไม่ใช้ยาในรูปแบบเดี่ยว (monotherapy) จะถูกแนะนำเฉพาะผู้ที่เป็นอนไม่หลับแบบชั่วคราวและไม่รุนแรง^{2,4}

การรักษาโรคนอนไม่หลับแบบใช้ยามักใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคนอนไม่หลับอย่างรุนแรงที่รบกวนชีวิตประจำ-

วัน ต้องการให้อาการโรคนอนไม่หลับหายอย่างรวดเร็วหรือมีโรคร่วมไม่ว่าโรคเรื้อรังทางกายหรือโรคทางจิตเวช ยาที่ใช้ในการรักษาโรคนอนไม่หลับที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา คือ benzodiazepines (BZDs), non-benzodiazepines (non-BZDs หรือ Z-drugs), melatonin agonist (ramelteon) และ doxepin (3-6 มิลลิกรัม/วัน)⁴⁻⁶ ดังแสดงในตารางที่ 1 อีกทั้งในปัจจุบันยังมีการนำยาที่ไม่ได้รับการรับรองในข้อบ่งใช้รักษาโรคนอนไม่หลับมาใช้

ตารางที่ 1 รายการยาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษาโรคนอนไม่หลับ⁵

ยา	Sleep onset insomnia	Sleep maintenance insomnia	Early awakening	Unspecified insomnia
Benzodiazepines (BZDs)				
Estazolam	✓	✓	✓	
Flurazepam	✓	✓	✓	
Quazepam	✓	✓	✓	
Temazepam				✓
Triazolam				✓
Non-benzodiazepines (Z-drugs)				
Eszopiclone	✓	✓		
Zaleplon	✓			
Zolpidem (IR, spray, sublingual)	✓			
Zolpidem ER	✓	✓		
Zolpidem sublingual-MOTN		✓		
Selective melatonin receptor agonist				
Ramelteon	✓			
Selective histamine receptor antagonist				
Doxepin (3-6 มิลลิกรัม/วัน)		✓		

IR: immediate release; ER: extended release; MOTN: middle of the night

Sleep onset insomnia: หลับยากในช่วงเริ่มต้น

Sleep maintenance insomnia: ตื่นบ่อยในช่วงกลางดึก

Early awakening: ตื่นเช้ากว่าปกติ

Unspecified insomnia: นอนไม่หลับที่ไม่มีลักษณะจำเพาะ

รักษาโรคนี โดยใช่วิธีที่ง่ายมาช่วยในการรักษาอาการนอนไม่หลับ เช่น ยาด้านซึมเศร้า (เช่น trazodone, mirtazapine) ยาด้านจิตเวช (เช่น quetiapine) ยาด้านชัก (เช่น gabapentin, pregabalin) ยาด้าน histamine (เช่น diphenhydramine, hydroxyzine) โดยยาที่พบการสั่งจ่ายในการรักษานอนไม่หลับในปริมาณสูง ได้แก่ ยากลุ่ม BZDs และ Z-drugs แต่อย่างไรก็ตามพบผลข้างเคียงที่สำคัญจากยาทั้ง 2 กลุ่ม คือ ง่วงซึม เวียนศีรษะ รบกวนความจำและการเคลื่อนไหว เกิดพฤติกรรมคล้ายการละเมอ ทำกิจกรรมต่าง ๆ ในขณะหลับ (complex sleep behaviors) รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงในการล้ม และกระดูกสะโพกหัก (hip fractures) ในผู้สูงอายุ อีกทั้งยาในกลุ่ม BZDs ยังพบภาวะติดยา ทนยา และการนอนไม่หลับอย่างรุนแรงเมื่อขาดยา (rebound insomnia) สำหรับยากลุ่มอื่น ๆ ที่มีการนำมาใช้ในการรักษานอนไม่หลับ พบรายงานผลข้างเคียงในด้านอื่น ๆ ด้วย ไม่ว่าจะเป็นฤทธิ์ต้าน cholinergic ฤทธิ์ต้าน adrenergic ความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด และอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากการรับประทานยาเกินขนาดได้⁴⁻⁶

ในปัจจุบันมีการพัฒนายารักษาโรคนอนไม่หลับอย่างต่อเนื่อง โดยคุณสมบัติของยานอนหลับในอุดมคติ อาทิเช่น มีกลไกการออกฤทธิ์ที่จำเพาะ สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการหลับได้อย่างรวดเร็ว ไม่เปลี่ยนแปลงรูปแบบการนอน ไม่มีผลข้างเคียงของยาในระหว่างวัน ไม่ทำให้เกิดภาวะติดยา ทนยา และการนอนไม่หลับอย่างรุนแรงเมื่อขาดยา⁶ การพัฒนายาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของสารสื่อประสาท orexin ถือเป็นหนึ่งในเป้าหมายหนึ่งของการพัฒนายารักษาโรคนอนไม่หลับ เนื่องจากพบรายงานว่าระบบการทำงานของ orexin มีบทบาทสำคัญในการควบคุมวงจรการหลับตื่น¹ ในปัจจุบันองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้ให้การรับรองยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ orexin 1 และ 2 (dual orexin receptor antagonist) ในข้อบ่งใช้รักษาอาการนอนไม่หลับ 2 รายการ คือ suvorexant (ปี พ.ศ.2557) และ lemborexant (ปี พ.ศ.2562)⁷ ดังนั้น ในบทความนี้ผู้เขียนจะนำเสนอข้อมูลที่สำคัญทาง

เภสัชวิทยา ข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากลุ่มที่มีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ orexin แบบ dual ที่ได้รับการรับรองในข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคนอนไม่หลับ

วงจรการหลับ-ตื่นของมนุษย์

วงจรการหลับ-ตื่นของมนุษย์ถูกควบคุมด้วย 2 กลไกที่ทำงานร่วมกัน คือ กลไก homeostasis (process S) และ circadian (process C) โดยกลไก homeostasis เกิดจากการสร้างสาร adenosine ในระหว่างวันที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องจนถึงระดับหนึ่งที่เราเรียกว่า homeostatic threshold ทำให้เกิดการเปลี่ยนจากวงจรตื่นไปเป็นวงจรหลับ โดยสาร adenosine จะไปจับกับตัวรับ adenosine 1 ทำให้ยับยั้งกลไกการตื่นที่สมองบริเวณ basal forebrain อีกทั้งสาร adenosine จะไปจับตัวรับ adenosine 2 ไปกระตุ้น ventrolateral pre-optic nucleus (VLPO) เหนี่ยวนำให้เกิดการง่วงนอนขึ้น ในขณะที่กลไก circadian จะทำหน้าที่เปรียบเสมือนนาฬิกาชีวิต โดยบริเวณหลักที่ทำหน้าที่ควบคุมกลไกนี้คือ suprachiasmatic nucleus (SCN) จากการรับรู้ด้วยแสงสว่าง หากมีแสงสว่างจะทำให้มีการกระตุ้นสารสื่อประสาทที่ทำให้เกิดการตื่นตัว และในทางกลับกันหากเข้าสู่เวลากลางคืนไม่มีแสงสว่างหรือมีการปิดไฟ จะมีการหลั่งฮอร์โมนที่สำคัญคือ melatonin เกิดการเหนี่ยวนำให้เกิดการนอนหลับ คือ ภาวะ non-rapid eye movement (NREM) และ rapid-eye movement (REM) ตามมา โดย 1 รอบของการเกิดภาวะ NREM และเปลี่ยนแปลงไปสู่ REM จะใช้เวลาประมาณ 90 นาที และเกิดวงจรนี้ประมาณ 4-5 รอบใน 1 คืน^{8,9}

สารสื่อประสาทในวงจรการหลับ-ตื่นของมนุษย์แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ สารสื่อประสาทที่ทำให้เกิดการตื่นตัว (wake-promoting) และทำให้เกิดการนอนหลับ (sleep-promoting)⁹ ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยในเวลากลางวัน สมองจะมีการหลั่งสารสื่อประสาทที่สำคัญในการกระตุ้นให้เกิดการตื่นตัว เช่น acetylcholine, nor-epinephrine, serotonin, histamine, orexin และเมื่อเข้าสู่เวลากลางคืนจะมีการทำงานของสารสื่อประสาท

ตารางที่ 2 สารสื่อประสาทที่สำคัญในวงจรการหลับ-ตื่น⁹

สารสื่อประสาทที่กระตุ้นการตื่นตัว (wake-promoting)	สารสื่อประสาทที่กระตุ้นการนอนหลับ (sleep-promoting)	
	NREM	REM
Acetylcholine	GABA	Acetylcholine
Glutamate	Galanin	Glutamate
Dopamine	Adenosine	GABA
Histamine	Melatonin	Glycine
Serotonin		
Orexin		

GABA: gamma-amino-butyric acid; NREM: non-rapid eye movement; REM: rapid eye movement

ที่สำคัญ คือ melatonin ซึ่งจะเตรียมร่างกายให้เข้าสู่การนอนหลับ มีการทำงานเพิ่มขึ้นของ VLPO เพิ่มการผลิต gamma aminobutyric acids (GABA) ไปยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทที่กระตุ้นการตื่นตัว ทำให้เกิดการนอนหลับตามมา โดยสารสื่อประสาทที่สำคัญในการเปลี่ยนแปลงจากภาวะ NREM ไปเป็น REM (REM on) คือ acetylcholine บริเวณ LDT/PPT ส่วนสารสื่อประสาท serotonin และ norepinephrine เป็นสารสื่อประสาทที่ทำให้ภาวะ REM สิ้นสุดลง (REM off)¹⁰ ดังนั้นยาที่เพิ่มสารสื่อประสาท serotonin หรือ norepinephrine เช่น ยากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ก็จะลดระยะเวลาการนอนหลับในช่วง REM

ข้อมูลทั่วไปของสารสื่อประสาท orexin

Orexin หรือ hypocretin เป็นสารสื่อประสาทในกลุ่มเปปไทด์ ถูกค้นพบในปี พ.ศ. 2541 โดยนักวิทยาศาสตร์ 2 กลุ่ม กลุ่มแรกคือ Sakurai T และคณะ ได้ตั้งชื่อสารสื่อประสาทที่ค้นพบว่า orexin ซึ่งมาจากภาษากรีกว่า orexis ซึ่งแปลว่า ความอยากอาหาร (appetite) เนื่องจากพบว่าสารสื่อประสาทนี้มีความสัมพันธ์กับกระบวนการกระตุ้นความอยากอาหาร ส่วนนักวิทยาศาสตร์กลุ่มที่สองคือ de Lecea L และคณะ ได้ตั้ง

ชื่อสารสื่อประสาทที่ค้นพบว่า hypocretin เนื่องจากสารสื่อประสาทที่ค้นพบนี้ ถูกผลิตจากสมองส่วน hypothalamus (hypo-) และมีการเรียงตัวของกรดอะมิโนเป็นสายเปปไทด์ที่คล้ายคลึงกับฮอร์โมน incretin (-cretin) ที่ถูกผลิตจากระบบทางเดินอาหาร^{8,11} ในปัจจุบันคำว่า orexin จะใช้เรียกสารสื่อประสาทกลุ่มเปปไทด์ที่ค้นพบนี้ ส่วนคำว่า hypocretin จะใช้ในเรื่องของยีน หรือผลผลิตของหน่วยพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทนี้⁸

ในมนุษย์พบเซลล์ประสาทที่สามารถสร้างสารสื่อประสาท orexin ประมาณ 50,000-80,000 เซลล์ พบที่บริเวณสมอง hypothalamus (บริเวณ lateral, perifornical และ posterior) โดยสารสื่อประสาท orexin เป็นสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้น (excitatory) เมื่อถูกสร้างขึ้นสามารถไปกระตุ้นการทำงานของเซลล์ประสาทอื่น ๆ ที่สมองส่วนต่าง ๆ ได้ เช่น เซลล์ประสาท noradrenergic (บริเวณ locus coeruleus, LC) histaminergic (บริเวณ tuberomammillary nucleus, TMN) serotonin (บริเวณ raphe nuclei, RN) dopamine (บริเวณ ventral tegmental area, VTA) และ acetylcholine (บริเวณ basal forebrain) ซึ่งส่งผลต่อความตื่นตัว แรงจูงใจ สมาธิ ความอยากอาหาร ระบบให้รางวัลของร่างกาย (reward systems) เป็นต้น¹¹

สารสื่อประสาท orexin มี 2 ชนิดที่สำคัญ คือ

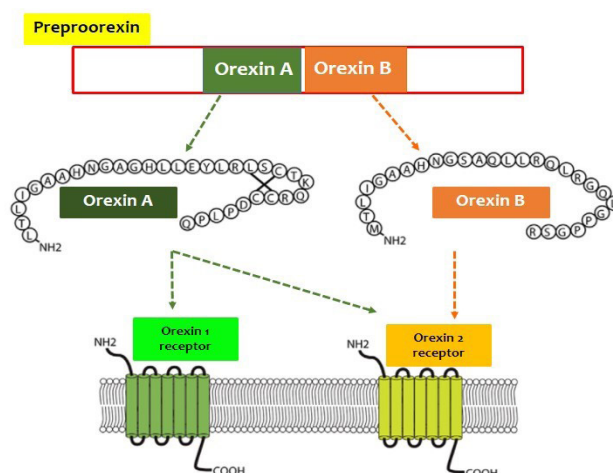
orexin A และ orexin B ถูกผลิตจากสารตั้งต้นชื่อ prepro-orexin โดย orexin ทั้ง 2 ชนิดมีการจัดเรียงของกรดอะมิโนที่เหมือนกันร้อยละ 64 โดย orexin A เป็นสายเปปไทด์ของกรดอะมิโน 33 ตัว และมีพันธะ disulfide 2 ตำแหน่งภายในสายเปปไทด์ สำหรับ orexin B เป็นสายเปปไทด์ของกรดอะมิโน 28 ตัว โดยปลายด้าน C (C-terminal) ของ orexin ทั้ง 2 ชนิดจะจับกับหมู่ amide และพบว่าปลายด้าน N (N-terminal) ของ orexin A จะจับกับ pyroglutamyl residue ในขณะที่ปลายด้าน N ของ orexin B มีความหลากหลายค่อนข้างมาก^{11,12} ดังแสดงในรูปที่ 1

การทำงานของ orexin A และ orexin B จะจับกับตัวรับ orexin (orexin receptors) ซึ่งมี 2 ตัวรับคือ orexin 1 และ orexin 2 ซึ่งเป็นรูปแบบ G protein coupled (ตัวรับ orexin 1 coupling กับ Gq และ orexin 2 coupling กับ Gq หรือ Gi/Go) โดยตัวรับ orexin 1 มีความจำเพาะต่อ orexin A มากกว่า orexin B ในขณะที่ตัวรับ orexin 2 มีความจำเพาะต่อ orexin A และ orexin B ได้ใกล้เคียงกัน ตัวรับ orexin 1 พบมากบริเวณ LC และตัวรับ orexin 2 พบมากบริเวณ TMN ส่วนบริเวณสมองที่พบตัวรับ orexin ทั้ง 2 ชนิด เช่น amygdala, dorsal raphe nuclei, hippocam-

pus, paraventricular thalamic nucleus, lateral dorsal tegmental/pedunculo-pontine tegmental (LDT/PPT), VTA โดยตัวรับ orexin ในสมองบริเวณ LC, TMN, LDT/PPT และ dorsal raphe nuclei มีผลต่อความตื่นตัวของร่างกาย ในวงจรการหลับ-ตื่นของมนุษย์เมื่อมีการจับระหว่าง orexin และตัวรับ จะทำให้เกิดการส่งสัญญาณส่งผลให้มีการปิด potassium channels กระตุ้นการแลกเปลี่ยน sodium และ calcium (เพิ่มระดับ calcium ในเซลล์) ทำให้เซลล์ประสาทอยู่ในภาวะกระตุ้น และพบว่า orexin ยังสามารถกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของตัวรับ N-methyl-D-aspartate บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ของสมองส่วน VTA ทำให้เซลล์ประสาทอยู่ในสภาวะถูกกระตุ้นจากสารสื่อประสาท glutamate เป็นระยะเวลาหลายชั่วโมงได้^{11,12}

สารสื่อประสาท orexin และวงจรการหลับ-ตื่น

Orexin เป็นสารสื่อประสาทที่ทำให้เกิดการตื่น-ตัว ไม่่วงซึม ถูกสร้างขึ้นได้มากในเวลากลางวัน อีกทั้งยังสามารถคงสถานะความตื่นตัวนี้ไว้จากการกระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาทที่ทำให้เกิดความตื่นตัวอื่น ๆ ร่วมด้วย ดังแสดงในรูปที่ 2 เช่น กระตุ้นการหลั่ง acetylcholine จาก basal forebrain และ LDT/PPT ไปยังสมอง



รูปที่ 1 โครงสร้างและความชอบจับกับตัวรับ orexin ของ orexin A และ B
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 13)

ส่วน thalamus กระตุ้นการหลั่ง dopamine จาก VTA และกระตุ้นการหลั่ง norepinephrine จาก LC ไปยังสมองส่วน cortical รวมถึงกระตุ้นการหลั่ง serotonin จาก RN ไปยังสมองส่วน basal forebrain และ thalamus และ orexin จะหลั่งลดลงในช่วงเวลากลางคืนเมื่อเข้าสู่ภาวะนอนหลับ¹⁰

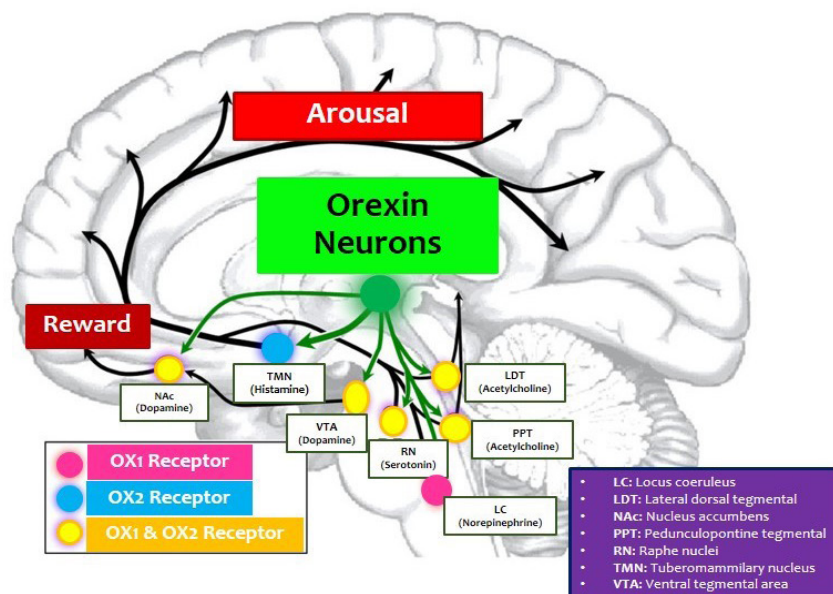
การศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าการจับของ orexin กับตัวรับ orexin ทั้ง 2 ชนิด มีผลต่อการเกิดความตื่นตัวที่แตกต่างกัน การศึกษาในหนู mice พบว่า การทำงานของตัวรับ orexin 1 มีผลต่อการกดภาวะ NREM (NREM suppression) ในช่วงนอนหลับ และการทำงานของตัวรับ orexin 2 มีผลต่อการเริ่มสร้างความตื่นตัว¹⁵ อีกทั้งยังพบว่าในหนู mice ที่ไม่มีระดับ orexin หรือไม่มีเซลล์ประสาทที่ผลิต orexin จะสัมพันธ์กับโรคผล็อยหลับ (cataplexy) และปัญหาเรื่องการนอนหลับอย่างรุนแรง เช่นเดียวกับการศึกษาในมนุษย์ที่พบว่า ในผู้ป่วยโรคผล็อยหลับ (narcolepsy) และโรคผล็อยหลับมีการสูญเสียเซลล์ประสาท orexin อย่างรุนแรง (ร้อยละ 90) และยัง

พบระดับของ orexin A ในน้ำไขสันหลังที่ต่ำ^{11,12,15}

ดังนั้น การยับยั้งการทำงานของ orexin โดยการปิดกั้นการจับกันระหว่าง orexin และตัวรับ จะช่วยลดความตื่นตัวที่อาจเป็นสาเหตุที่รบกวนการนอนหลับ และเป็นทางเลือกในการพัฒนายาในการรักษาโรคนอนไม่หลับตามมา

กลุ่มยาที่ปิดกั้นตัวรับ orexin กับการรักษาโรคนอนไม่หลับ

การพัฒนายาที่มีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ orexin ในการรักษาภาวะนอนไม่หลับแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ ยาที่ปิดกั้นตัวรับ orexin เพียงชนิดใดชนิดหนึ่ง (single orexin receptor antagonist, SORA) และยาที่ปิดกั้นตัวรับ orexin ทั้ง 2 ชนิด (dual orexin receptor antagonist, DORA) โดยพบว่ายาที่ปิดกั้นตัวรับ orexin เพียงชนิดใดชนิดหนึ่ง มีเป้าหมายหลักไปที่ตัวรับ orexin 2 เนื่องจากสามารถเหนี่ยวนำทำให้เกิดการนอนหลับได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับตัวรับ orexin 1 เนื่องจากบางการศึกษาที่ชี้ว่า



OX1: orexin 1

LDT: lateral dorsal tegmental

RN: raphe nuclei

OX2: orexin 2

NAc: nucleus accumbens

TMN: tuberomammillary nucleus

LC: locus coeruleus

PPT: pedunclopontine tegmental

VTA: ventral tegmental area

รูปที่ 2 การทำงานของระบบ orexin (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 14)

ที่ปิดกั้นตัวรับ orexin 1 ไม่พบผลการศึกษาที่ช่วยในการนอนหลับ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากบริเวณหลักของสมองที่พบตัวรับ orexin มีความแตกต่างกัน โดยตัวรับ orexin 2 มักพบบริเวณ TMN ซึ่งเป็นบริเวณหลักที่ควบคุมวงจรการหลับ-ตื่น ในขณะที่ตัวรับ orexin 1 มักพบบริเวณ LC ซึ่งในการศึกษาบางฉบับพบว่า ยาที่ปิดกั้นตัวรับ orexin 1 สามารถนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ใช้สารเสพติดในทางที่ผิด ใช้คลายกังวล หรือรักษาภาวะแพนิคได้^{12,15}

อย่างไรก็ตาม ยังพบรายงานการปิดกั้นตัวรับ orexin 1 ที่มีความสำคัญในการควบคุมวงจรการหลับ-ตื่น เนื่องจากการศึกษาในหนู mice ที่ knockout ตัวรับ orexin 1 และ 2 พบรายงานการมีความตื่นตัวที่ลดลง มีการเปลี่ยนแปลงเข้าสู่การนอนหลับ (ภาวะ REM) ที่เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับหนู mice ที่มีการ knockout ตัวรับ orexin 2 เพียงอย่างเดียว อาจเนื่องมาจากการกระจายตัวของตัวรับ orexin ทั้ง 2 ชนิด ที่มีอยู่ทั่วสมอง แม้ในบางบริเวณอาจมีปริมาณที่แตกต่างกันก็ตาม¹² ดังนั้นตัวรับของ orexin ทั้ง 2 ชนิด จึงยังมีความสำคัญในวงจรการหลับ-ตื่น และเป็นเป้าหมายหลักในการพัฒนายาที่ใช้รักษาโรคนอนไม่หลับ

พารามิเตอร์สำคัญที่ใช้ในการประเมินการนอนหลับในทางคลินิก

การประเมินการนอนหลับ จะใช้เครื่องมือต่างๆ เพื่อช่วยประเมินอาการโดยแบ่งเป็นการประเมินการรับรู้ของผู้ป่วย หรือการใช้เครื่องมือวัดการนอนหลับ โดยการประเมินตามการรับรู้ของผู้ป่วย มักได้ข้อมูลจากแบบสอบถามต่าง ๆ หรือใช้สมุดบันทึกการนอนหลับ ส่วนการใช้เครื่องมือวัดการนอนหลับ เช่น polysomnography หรือ actigraphy โดยค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการศึกษาจะต้องรายงานวิธีการประเมินร่วมด้วยเสมอ ตัวอย่างรูปแบบรายงานค่าพารามิเตอร์ที่ใช้การประเมินจากการรับรู้ของผู้ป่วย เช่น subjective wake after sleep onset (sWASO) และรูปแบบรายงานค่าพารามิเตอร์ที่ใช้เครื่องมือวัดการนอนหลับ เช่น wake after sleep onset (WASO) ประเมินด้วย polysomnography (ระบุเครื่องมือที่ใช้ประเมิน)^{16,17} โดยพารามิเตอร์ที่สำคัญที่ใช้ประเมินการนอนหลับ ดังแสดงในตารางที่ 3

บทความนี้เป็นบททวนวรรณกรรมเกี่ยวกับยาที่มีคุณสมบัติปิดกั้นตัวรับ orexin แบบ dual และ

ตารางที่ 3 พารามิเตอร์ที่ใช้ในการประเมินการนอนหลับ^{16,17}

พารามิเตอร์	ความหมาย	เป้าหมายในการรักษา
Latency of persistent sleep (LPS)	ระยะเวลาตั้งแต่ปิดไฟนอนจนถึงระยะเวลาการนอนหลับอย่างต่อเนื่องครั้งแรก (อย่างน้อย 20 นาที)	-
Sleep latency (SL)/ Sleep onset latency (SOL)/ Time to sleep onset (TSO)	ระยะเวลาในการเข้านอนจนถึงเริ่มหลับ	ลดลงน้อยกว่า 30 นาที
Time in bed (TIB)	ระยะเวลาทั้งหมดที่อยู่บนเตียง (ระยะเวลาที่ใช้ในการทดสอบทั้งหมด)	-
Total sleep time (TST)	ระยะเวลาทั้งหมดในการนอนหลับ	มากกว่า 6 ชั่วโมง
Wake after sleep onset (WASO)	ผลรวมของระยะเวลาที่ตื่นในระหว่างการทดสอบ โดยเริ่มนับจากระยะเวลาที่เริ่มหลับครั้งแรกจนถึงระยะเวลาที่ตื่นในครั้งสุดท้าย	ลดลงน้อยกว่า 30 นาที
Sleep efficiency (SE)	ร้อยละของระยะเวลาทั้งหมดในการนอนหลับ (TST) ต่อระยะเวลาที่ใช้ในการทดสอบทั้งหมด (TIB)	มากกว่าร้อยละ 80-85

ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคนอนไม่หลับ จำนวน 2 รายการ คือ suvorexant และ lemborexant

Suvorexant

ข้อมูลทั่วไป

Suvorexant ได้รับการอนุมัติข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคนอนไม่หลับ (หลับยากในช่วงเริ่มต้นและ/หรือตื่นบ่อยในช่วงกลางดึก) จากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2557 ยามีกลไกในการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ orexin จากการจับกับตัวรับ orexin 1 และ orexin 2¹⁸ โดยพบว่ายามีความสามารถในการปิดกั้นตัวรับ orexin ทั้ง 2 ชนิดใกล้เคียงกัน (50% inhibitory concentration; IC₅₀ เท่ากับ 8.8 นาโนโมล/ลิตร และ 12.0 นาโนโมล/ลิตร ตามลำดับ)¹⁹ ผลจากการปิดกั้นการทำงานของตัวรับ orexin ทำให้ยาลดสถานะตื่นตัวและช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการนอนหลับได้ อย่างไรก็ตาม พบว่า suvorexant จับและปลดปล่อยจากตัวรับ orexin ได้ช้า ทำให้เกิดผลตกค้างของฤทธิ์ยาได้ในระหว่างวัน (ค่าครึ่งชีวิตของกระบวนการ dissociation จากตัวรับ orexin 2 ประมาณ 42.2 นาที)^{18,19}

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์

Suvorexant มีเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบเส้นตรง ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ประมาณ 30 นาที ค่าชีวประสิทธิผลประมาณร้อยละ 82 ความสามารถในการจับกับพลาสมาโปรตีนประมาณร้อยละ 99 ระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดประมาณ 2 ชั่วโมง หากรับประทานยาพร้อมอาหาร พบว่าระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดจะถูกชะลอให้นานขึ้นอีก 90 นาที ดังนั้น จึงแนะนำให้รับประทาน suvorexant ในขณะท้องว่าง^{18,20,21}

Suvorexant ถูกเปลี่ยนสภาพด้วยเอนไซม์ cytochrome 3A4 เป็นหลัก และ cytochrome 2C19 ได้เล็กน้อย โดยได้เมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา คือ hydroxyl suvorexant ยาถูกกำจัดออกจากร่างกายทางอุจจาระร้อยละ 66 และทางปัสสาวะร้อยละ 23 และมีค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตประมาณ 12 ชั่วโมง^{18,20,21}

ปัจจัยที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา คือ เพศ และดัชนีมวลกาย โดยพบรายงาน area under the concentration-time curve (AUC) และความเข้มข้นสูงสุดของระดับยาในเลือด เพิ่มขึ้นร้อยละ 17 และ 9 ตามลำดับในเพศหญิงเมื่อเปรียบเทียบกับเพศชาย สำหรับผู้ที่มีโรคอ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร) พบรายงาน AUC และความเข้มข้นสูงสุดของระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นร้อยละ 31 และ 17 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลกรัม/ตารางเมตร และในกลุ่มเพศหญิงที่มีภาวะอ้วน พบรายงาน AUC และความเข้มข้นสูงสุดของระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นร้อยละ 46 และ 25 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับเพศหญิงที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลกรัม/ตารางเมตร^{20,22,23} ดังนั้นในกลุ่มเพศหญิงและ/หรือผู้ที่มีภาวะอ้วน เมื่อเริ่มใช้ยา suvorexant แนะนำให้เริ่มยาในขนาดต่ำและค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาตามอาการทางคลินิก เพื่อลดความเสี่ยงในการได้รับยา suvorexant เกินขนาด^{18,20,22,23}

การศึกษาทางคลินิกในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

1. การศึกษาของ Herring JW และคณะ²⁴ (ระยะเวลาในการศึกษา 3 เดือน)

Herring JW และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ suvorexant ที่ระยะเวลา 3 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคนอนไม่หลับชนิดปฐมภูมิ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-4-TR ในผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ขึ้นไป ทำการศึกษาแบบ randomized double-blind placebo-controlled trial ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ที่สำคัญ จำนวน 2 การศึกษา โดยในการศึกษาที่ 1 ศึกษาจาก 79 สถาบันในทวีปอเมริกา ยุโรป เอเชีย และแอฟริกาใต้ และการศึกษาที่ 2 ศึกษาจาก 91 สถาบันในทวีปอเมริกา ออสเตรเลีย ยุโรป เอเชีย และแอฟริกาใต้ ศึกษาในผู้ป่วยรวมทั้งหมด 2,030 คน (การศึกษาที่ 1 และ 2 มีจำนวน 1,021 คน และ 1,009 คน ตามลำดับ) โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ suvo-

rexant 40 หรือ 30 มิลลิกรัม/วัน (อายุน้อยกว่า 65 ปี ได้รับขนาด 40 มิลลิกรัม/วัน และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ได้รับขนาด 30 มิลลิกรัม/วัน) จำนวน 770 คน กลุ่มที่ได้รับ suvorexant 20 หรือ 15 มิลลิกรัม/วัน (อายุน้อยกว่า 65 ปี ได้รับขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ได้รับขนาด 15 มิลลิกรัม/วัน) จำนวน 493 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวน 767 คน โดยการศึกษาที่ 1 แบ่งอัตราส่วนในการได้รับยาทั้ง 3 กลุ่ม เป็น 3:2:3 และการศึกษาที่ 2 แบ่งอัตราส่วนในการได้รับยาเป็น 1:1:1 หรือ 2:1:2 และในช่วงสิ้นสุดของการศึกษา กลุ่มที่ได้รับ suvorexant จะมีผู้ป่วยได้รับ suvorexant ขนาดยาเดิมต่อ หรือมีการเปลี่ยนแปลงให้ได้รับยาหลอก (อัตราส่วน 1:1) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจะได้รับยาหลอกต่อเนื่อง (การศึกษานี้ได้รับเงินทุนในการศึกษาวิจัยจากบริษัท Merck & Co Inc.)

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ วัดค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าพารามิเตอร์ในเรื่อง sleep onset (time to sleep onset และ latency of persistent sleep) และ sleep maintenance (total sleep time และ wake after sleep onset) เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา ในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant 40 หรือ 30 มิลลิกรัม/วัน ที่ระยะเวลา 1 และ 3 เดือน โดยค่า total sleep time และ time to sleep onset ได้จากการบันทึกการนอนหลับโดยผู้ป่วย และ wake after sleep onset และ latency of persistent sleep ได้จากการตรวจด้วยเครื่อง polysomnography

ผลการศึกษาพบว่า ในทั้ง 2 การศึกษา ที่ระยะเวลา 1 และ 3 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant 40 หรือ 30 มิลลิกรัม/วัน มีค่าการเปลี่ยนแปลง time to sleep onset, latency of persistent sleep, total sleep time และ wake after sleep onset ที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value ทั้งหมด <0.01) (ยกเว้นค่าการเปลี่ยนแปลง latency of persistent sleep ที่ระยะเวลา 3 เดือน ในการศึกษาที่ 2) สำหรับในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant 20 หรือ 15 มิลลิกรัม/วัน จากทั้ง 2 การศึกษา พบค่าการเปลี่ยนแปลง

total sleep time และ wake after sleep onset ที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value <0.001)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant คือ ง่วงซึม (ในการศึกษาที่ 1 กลุ่มที่ได้รับ suvorexant 40 หรือ 30 มิลลิกรัม/วัน, 20 หรือ 15 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก พบรายงานร้อยละ 10.7, 5.1 และ 3.4 ตามลำดับ ในการศึกษาที่ 2 กลุ่มที่ได้รับ suvorexant 40 หรือ 30 มิลลิกรัม/วัน, 20 หรือ 15 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก พบรายงานร้อยละ 10.3, 8.4 และ 3.1 ตามลำดับ และพบรายงานสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะนอนไม่หลับหลังจากไม่ได้รับยา (rebound insomnia) จากในการศึกษาที่ 1 และ 2 คือ กลุ่มที่ได้รับ suvorexant และถูกเปลี่ยนเป็นยาหลอก มีสัดส่วนที่ผู้ป่วยที่มีภาวะนอนไม่หลับหลังจากไม่ได้รับยาที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างต่อเนื่อง โดยในการศึกษาที่ 2 ในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant 40 หรือ 30 มิลลิกรัม/วัน และถูกเปลี่ยนเป็นยาหลอก ในช่วง 3 คืนแรก พบรายงานสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะนอนไม่หลับที่สูง (พิจารณาจาก total sleep time) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างต่อเนื่องและมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 49.7 และ 34.2 p -value <0.01)

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า suvorexant มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคนอนไม่หลับชนิดปฐมภูมิในผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป โดยมีผลทั้งการเหนี่ยวนำให้เกิดการนอนหลับและทำให้หลับอย่างต่อเนื่อง (sleep onset และ sleep maintenance) โดยขนาดยา 40 หรือ 30 มิลลิกรัม มีแนวโน้มมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าขนาดยา 20 หรือ 15 มิลลิกรัม อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้ขนาดยา 40 หรือ 30 มิลลิกรัม จะมีผลข้างเคียง โดยเฉพาะอาการง่วงซึม และอาการนอนไม่หลับหลังจากหยุดยาที่สูงเช่นกัน

2. การศึกษาของ Michelson D และคณะ²⁵ (ระยะเวลาในการศึกษา 1 ปี)

Michelson D และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ suvorexant ระยะเวลา 1 ปี

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคนอนไม่หลับชนิดปฐมภูมิ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-4-TR ในผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป ทำการศึกษาแบบ randomized double-blind placebo-controlled trial ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 781 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ suvorexant จำนวน 522 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 259 คน (อัตราส่วนการได้รับยา suvorexant ต่อยาหลอก คือ 2:1) โดยในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant จะได้รับยา 2 ขนาด คือ 30 มิลลิกรัม/วัน (สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี) และ 40 มิลลิกรัม/วัน (สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี) และเมื่อศึกษาครบระยะเวลา 1 ปี ในกลุ่มผู้ที่ได้รับ suvorexant จะถูกแบ่งให้ได้รับ suvorexant ต่อหรือเปลี่ยนเป็นให้ได้รับยาหลอก (อัตราส่วน 1:1) และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จะได้รับยาหลอกต่อ เป็นระยะเวลาอีก 2 เดือน (การศึกษานี้ได้รับเงินทุนในการศึกษาวิจัยจากบริษัท Merck & Co Inc.)

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ ประเมินความปลอดภัยและการทนต่อการใช้ suvorexant เป็นระยะเวลา 1 ปี อีกทั้งในการศึกษานี้ยังมีการประเมินการเกิดโรคนอนไม่หลับซ้ำอีกครั้ง (relapse) โดยใช้แบบประเมิน Insomnia Severity Index (ISI) (แบบประเมินความรุนแรงของโรคนอนไม่หลับ ประกอบด้วย 7 หัวข้อ โดยแต่ละหัวข้อ มีคะแนนตั้งแต่ 0 (ไม่มีปัญหา) ถึง 4 (รุนแรงมาก) โดยคะแนนรวมที่มากกว่าหรือเท่ากับ 15 จะมีการโรคนอนไม่หลับปานกลางถึงรุนแรง)

ผลการศึกษาพบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ ง่วงซึม อ่อนเพลีย และปากแห้ง โดยอาการง่วงซึม พบรายงานได้มากในช่วง 3 เดือนแรกหลังการใช้ยา (กลุ่มที่ได้รับ suvorexant และยาหลอก พบร้อยละ 11 และ 2 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามเมื่อใช้ต่อเนื่อง (6 เดือน) พบรายงานอาการง่วงซึมที่ลดลง (กลุ่มที่ได้รับ suvorexant และยาหลอก พบร้อยละ 3 และน้อยกว่า 1 ตามลำดับ) อีกทั้งในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant ยังพบรายงานร้อยละของผู้ป่วยที่มีภาวะง่วงค้างในช่วงกลางวันที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 2.5 และ

0.8 ตามลำดับ)

ในด้านประสิทธิภาพ ที่ระยะเวลา 1 เดือน และ 1 ปี กลุ่มที่ได้รับ suvorexant พบรายงานค่าพารามิเตอร์ total sleep time, time to sleep onset และ wake after sleep onset จากบันทึกการนอนในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์โดยผู้ป่วยที่ศึกษาเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value ทั้งหมด <0.05) และเมื่อประเมินการเกิดโรคนอนไม่หลับซ้ำอีกครั้งในช่วงระยะเวลา 2 เดือนที่ทำการศึกษาต่อจากระยะเวลา 1 ปี พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant และเปลี่ยนเป็นยาหลอก พบรายงานค่าร้อยละของผู้ที่เกิดโรคนอนไม่หลับซ้ำอีกครั้งที่สูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant ต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value ทั้งหมด <0.05) และเมื่อพิจารณาจากการประเมิน ISI พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ suvorexant และเปลี่ยนเป็นยาหลอก พบร้อยละของผู้ป่วยที่มีโรคนอนไม่หลับปานกลางถึงรุนแรง (ค่า ISI มากกว่าหรือเท่ากับ 15) ที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ suvorexant อย่างต่อเนื่อง แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 27 และ 22; p -value = 0.0532)

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า การใช้ suvorexant (ขนาด 30 และ 40 มิลลิกรัม) ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 1 ปี มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคนอนไม่หลับชนิดปฐมภูมิ ในผู้ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ส่วนในด้านความปลอดภัย พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบมาก คือ อาการง่วงซึม และพบการเกิดโรคนอนไม่หลับซ้ำอีกครั้งหลังการหยุดใช้ suvorexant ได้

คำแนะนำในการใช้ suvorexant

ขนาดยา suvorexant เริ่มต้น คือ 10 มิลลิกรัม/วัน โดยรับประทานก่อนที่จะนอนประมาณ 30 นาที และต้องมีระยะเวลาการนอนอย่างน้อย 7 ชั่วโมง ขนาดยา suvorexant สูงสุดที่แนะนำคือ 20 มิลลิกรัม/วัน (เนื่องจากขนาดยาที่มากกว่า 20 มิลลิกรัม/วัน มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ คือ ภาวะง่วงระหว่างวันและความเสี่ยงในการเกิดอุบัติเหตุทางรถยนต์) และมีคำแนะนำในการปรับขนาดยา suvorexant ในสถานะต่างๆ²¹⁻²³ ดังแสดง

ในตารางที่ 4

Lemborexant

ข้อมูลทั่วไป

Lemborexant ได้รับการรับรองในข้อบ่งใช้การรักษาโรคนอนไม่หลับ (หลับยากในช่วงเริ่มต้นและ/หรือตื่นบ่อยในช่วงกลางดึก) จากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในเดือนธันวาคม ปี พ.ศ. 2562 โดยยามักใช้ในการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ orexin จากการจับกับตัวรับ orexin 1 และ orexin 2^{26,27} โดยพบว่ายามีความสามารถในการปิดกั้นตัวรับ orexin 2 ได้มากกว่า orexin 1 (IC₅₀ เท่ากับ 2.6 นาโนโมล/ลิตร และ 6.1 นาโนโมล/ลิตร ตามลำดับ) ผลจากการปิดกั้นการทำงานของตัวรับ orexin ทำให้ยาสามารถลดสถานะตื่นตัวและช่วยลดปัญหาการนอนไม่หลับ จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง (หนู rat (wild type) และหนู mice) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant จะเพิ่มระยะเวลาในการนอนหลับและเพิ่มระยะเวลาในภาวะ REM และ NREM เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา²⁶ อีกทั้ง lembo-

rexant ยังมีความสามารถจับและปลดปล่อยจากตัวรับ orexin ได้อย่างรวดเร็ว ทำให้ไม่เกิดผลตกค้างของฤทธิ์ยาในช่วงระหว่างวัน (ค่าครึ่งชีวิตของกระบวนการ dissociation จากตัวรับ orexin 2 ประมาณ 11.1 นาที)^{19,26}

ข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์

พบรายงานระยะเวลาที่ lemborexant เริ่มออกฤทธิ์ ที่ประมาณ 15-20 นาที ความสามารถในการจับกับพลาสมาโปรตีนประมาณร้อยละ 94 ระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดประมาณ 1-3 ชั่วโมง หากรับประทานยาพร้อมอาหารที่มีไขมันสูงและแคลอรีสูงจะทำให้ระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดช้าลงจากเดิมถึง 2 ชั่วโมง และลดความเข้มข้นสูงสุดของระดับยาในเลือดลงร้อยละ 23 และเพิ่ม AUC ร้อยละ 18 ดังนั้น หากรับประทาน lemborexant พร้อมกับอาหารที่มีไขมันสูงและแคลอรีสูง จะทำให้ผลการเหนี่ยวนำให้เกิดการนอนหลับใช้ระยะเวลานานขึ้น^{26,27}

Lemborexant ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ cytochrome 3A4 เป็นหลัก และ cytochrome 3A5 ได้เล็กน้อย ได้เมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา คือ

ตารางที่ 4 คำแนะนำในการปรับขนาดยา suvorexant ในสถานะต่าง ๆ²¹⁻²³

ขนาดยาที่แนะนำ	สถานะ
5-10 มิลลิกรัม/วัน	• ผู้หญิงที่มีโรคอ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร) • ใช้ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้ง cytochrome 3A4 (ปานกลาง) เช่น diltiazem, verapamil, erythromycin, ciprofloxacin, fluconazole, grapefruit juice, imatinib
ไม่แนะนำให้ใช้ยา	• ผู้ป่วยที่แพ้ยาหรือแพ้ส่วนประกอบต่าง ๆ ในผลิตภัณฑ์ (ข้อห้ามใช้) • โรคลมหลับ (ข้อห้ามใช้) • การทำงานของตับแย่งระดับรุนแรง (Child-Pugh C) • ใช้ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้ง cytochrome 3A4 (รุนแรง) เช่น clarithromycin, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, boceprevir, indinavir, ritonavir, saquinavir • ใช้ร่วมกับยาหรือสารที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง (รุนแรง) เช่น alcohol, orphenadrine, kratom, thalidomide

M10 (โดยมีความสามารถในการยับยั้งตัวรับ orexin 2 ได้มากกว่า orexin 1 เช่นเดียวกับ lemborexant) ยาถูกกำจัดออกจากร่างกายทางอุจจาระร้อยละ 57.4 และทางปัสสาวะร้อยละ 29.1 และมีค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตประมาณ 17-19 ชั่วโมง²⁶

ปัจจัยเรื่องเพศ ดัชนีมวลกาย และเชื้อชาติ ไม่พบรายงานผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ lemborexant อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับแย่งลงในระดับปานกลาง (Child-Pugh B) พบรายงานค่าครึ่งชีวิตของยาที่เพิ่มขึ้น จึงมีคำแนะนำให้ใช้ขนาดยา lemborexant สูงสุดไม่เกิน 5 มิลลิกรัม/วัน และไม่แนะนำให้ lemborexant ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับแย่งในระดับรุนแรง (Child-Pugh C) เนื่องจากไม่มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยนี้ สำหรับผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา lemborexant²⁶

การศึกษาทางคลินิกในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

1. การศึกษาของ Rosenberg R และคณะ²⁸ (SUNRISE 1 trial)

Rosenberg R และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ lemborexant ในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคนอนไม่หลับ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-5 ในผู้หญิงที่มีอายุมากกว่า 55 ปี และผู้ชายที่มีอายุมากกว่า 65 ปี โดยมีปัญหาตื่นกลางดึกเป็นหลัก (ผู้ป่วยมีรายงาน wake after sleep onset มากกว่า 60 นาที หรือมีอาการตื่นกลางดึกมากกว่า 3 คืนต่อสัปดาห์ เป็นติดต่อกัน 4 สัปดาห์ ก่อนเริ่มการศึกษา) ทำการศึกษาแบบ global randomized double-blind parallel-group placebo-controlled active-comparator ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 1,006 คน แบ่งเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน (266 คน) กลุ่มที่ได้รับ lemborexant 10 มิลลิกรัม/วัน (269 คน) กลุ่มที่ได้รับ zolpidem tartrate extended release (zolpidem ER) 6.25 มิลลิกรัม/วัน (263 คน) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (208 คน) อัตราส่วนในการได้รับยา 3 รายการ และยาหลอก คือ 5:5:5:4 ศึกษาเป็น

ระยะเวลา 30 วัน (การศึกษานี้ได้รับเงินทุนในการศึกษาวิจัยจากบริษัท Eisai Inc.)

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ ศึกษาการเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์ latency of persistent sleep (จากการวัดด้วย polysomnography) ที่ระยะเวลา 30 วัน เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน

ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน สามารถลดค่า latency of persistent sleep ที่ระยะเวลา 30 วัน ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ zolpidem ER 6.25 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของค่า latency of persistent sleep ที่ระยะเวลา 30 วันเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา คือ -19.5, -21.5, -7.5 และ -7.9 นาที ตามลำดับ p -value ทั้งหมด <0.001) และพบผลการศึกษาว่า ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน สามารถลดค่า latency of persistent sleep ที่คืนที่ 1 และ 2 หลังได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของค่า latency of persistent sleep ที่คืนที่ 1 และ 2 หลังได้รับยา เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา คือ -16.6, -19.5 และ p -value=0.009, <0.001 ตามลำดับ) และเมื่อพิจารณาค่าการเปลี่ยนแปลง wake after sleep onset ที่ระยะเวลา 30 วัน เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน มีค่าการเปลี่ยนแปลง wake after sleep onset ที่สูงกว่า กลุ่มที่ได้รับ zolpidem ER 6.25 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของค่า wake after sleep onset คือ -43.9, -46.4, -36.5 และ -18.6 นาที ตามลำดับ p -value ทั้งหมด <0.001 สำหรับการเปรียบเทียบ lemborexant ทั้ง 2 ขนาดกับยาหลอก, p -value = 0.007, 0.002 สำหรับการเปรียบเทียบ lemborexant ทั้ง 2 ขนาดกับยา zolpidem ER ตามลำดับ)

ด้านความปลอดภัยพบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือ อาการปวดศีรษะและง่วงซึม

โดยอาการปวดศีรษะในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน zolpidem ER 6.25 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก พบร้อยละ 6.4, 4.9, 5.3 และ 6.2 ตามลำดับ และอาการง่วงซึมในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน zolpidem ER 6.25 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก พบร้อยละ 4.1, 7.1, 1.5 และ 1.9 ตามลำดับ โดยไม่พบรายงานพฤติกรรมคล้ายการละเมอ ทำกิจกรรมต่าง ๆ ในขณะหลับ และเมื่อประเมินภาวะถอนยา (withdrawal) โดยใช้แบบประเมิน Tyler Benzodiazepines Withdrawal Symptom (แบบประเมินความรุนแรงของอาการถอนยา ประเมินจาก 20 อาการ โดยแต่ละอาการมีการให้คะแนน 0-2 โดย 0 คือ ไม่มีอาการ และ 2 คือ อาการรุนแรง โดยคะแนนรวมที่มากกว่าหรือเท่ากับ 20 คือ ระดับความรุนแรงที่มีความสำคัญทางคลินิก) โดยผลการประเมินไม่พบภาวะถอนยาจากทั้ง 4 กลุ่มที่ทำการศึกษา (ค่าเฉลี่ยของคะแนนจากทั้ง 4 กลุ่มอยู่ระหว่าง 0.8-1.2)

ดังนั้น จากผลการศึกษาพบว่าการใช้ lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน ระยะเวลา 1 เดือน มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคนอนไม่หลับในผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี โดยยามีประสิทธิภาพทั้งการรักษาอาการนอนไม่หลับในช่วงเริ่มต้น และอาการตื่นนอนในระหว่างคืน โดยขนาดยา 10 มิลลิกรัม/วัน มีแนวโน้มมีประสิทธิภาพที่ดีกว่า 5 มิลลิกรัม/วัน อีกทั้งยังมีความปลอดภัย โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ปวดศีรษะและง่วงซึม และไม่พบอาการถอนยาหลังจากหยุด lemborexant

2. การศึกษาของ Kärppä M และคณะ^{29,30} (SUNRISE 2 trial)

Kärppä M และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยการใช้ lemborexant ระยะยาว (1 ปี) ในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคนอนไม่หลับ ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-5 ทำการศึกษาแบบ global, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group ศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 949 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ lemborexant

5 มิลลิกรัม/วัน 316 คน กลุ่มที่ได้รับ lemborexant 10 มิลลิกรัม/วัน 315 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 318 คน โดยช่วง 6 เดือนแรกในการศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน, 10 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก ในอัตราส่วน 1:1:1 และในช่วงหลังจาก 6 เดือน-1 ปี ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน ในอัตราส่วน 1:1 โดยผู้ป่วยที่เคยได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน จะคงได้รับยาเช่นเดิม ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จะทำการสุ่มให้ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน (การศึกษานี้ได้รับเงินทุนในการศึกษาวิจัยจากบริษัท Eisai Inc.)

วัตถุประสงค์หลักในการศึกษา คือ วัดค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าพารามิเตอร์ subjective sleep onset latency ที่ระยะเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการใช้ยา และกำหนดการตอบสนองต่อการรักษา คือ ในทุกครั้งที่มาติดตามการรักษา ต้องมีค่าเฉลี่ย subjective sleep onset latency ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 นาที (สำหรับปัญหาการนอนหลับยากในช่วงแรก) และต้องมีค่าเฉลี่ย subjective wake after sleep onset ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 นาที และมีค่าที่ลดลงมากกว่า 10 นาที (สำหรับปัญหาการนอนหลับในระหว่างคืน) โดยค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ได้จากบันทึกการนอนหลับอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วย

ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพ พบรายงานค่ามัธยฐานของการเปลี่ยนแปลงของ subjective sleep onset latency ที่ระยะเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน ที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่ามัธยฐานของการเปลี่ยนแปลง subjective sleep onset latency คือ -21.81, -28.21 และ -11.43 นาที p -value ทั้งหมด <0.0001) อีกทั้งในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน พบรายงานค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลง subjective wake after sleep onset ที่ระยะเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มใช้

ยา สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลง subjective wake after sleep onset คือ -46.75, -41.95 และ -29.28 นาที p -value = 0.005 และ 0.0105 สำหรับการเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน และ 10 มิลลิกรัม/วัน กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ) และพบว่าที่ระยะเวลา 12 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน ยังคงมีการลดลงของ subjective sleep onset latency และ subjective wake after sleep onset (ค่ามัธยฐานของการเปลี่ยนแปลง subjective sleep onset latency คือ -25.7 และ -32.9 นาที ตามลำดับ และค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลง subjective wake after sleep onset คือ -53.4 และ -56.8 นาที ตามลำดับ)

เมื่อพิจารณาประสิทธิภาพในการรักษาในกลุ่มผู้ที่มีปัญหาการนอนไม่หลับในช่วงแรก พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน มีร้อยละของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 31.2, 30.1 และ 17.7 ตามลำดับ p -value ทั้งหมด <0.001) และในกลุ่มผู้ที่มีปัญหาการนอนไม่หลับระหว่างคืน ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน มีร้อยละของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (ร้อยละ 35.0, 30.0 และ 20.4 ตามลำดับ p -value <0.001 และ <0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกตามลำดับ)

ผลการศึกษาด้านความปลอดภัย พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด คือ ภาวะง่วงซึม (ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน, 10 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก พบรายงานร้อยละ 8.6, 13.1 และ 1.6 ตามลำดับ) และพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant ที่มากกว่าร้อยละ 5 คือ ภาวะง่วงซึม ปวดศีรษะ และอาการไข้ และไม่พบภาวะอาการนอนไม่หลับหลังการหยุดใช้ยาหรือภาวะถอนยาหลังจากหยุดยา ในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า lemborexant 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการนอนไม่หลับเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกในระยะยาว ในผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี โดยมีประสิทธิภาพทั้งในกลุ่มที่มีปัญหาการนอนหลับในช่วงแรกและในระหว่างคืน อีกทั้งยังมีความปลอดภัยจากการใช้ยา โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบรายงานมากที่สุดจากการใช้ยา คือ อาการง่วงซึม

คำแนะนำในการใช้ lemborexant

ขนาดยา lemborexant เริ่มต้น คือ 5 มิลลิกรัม/วัน โดยรับประทานก่อนนอน และมีระยะเวลาการนอนอย่างน้อย 7 ชั่วโมง ขนาดยา lemborexant สูงสุดที่แนะนำคือ 10 มิลลิกรัม/วัน และมีคำแนะนำในการปรับขนาดยา lemborexant ในสถานะต่าง ๆ^{31,32} ดังแสดงในตารางที่ 5

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ suvorexant และ lemborexant

Kishinev T และคณะ³³ ทำการศึกษาวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ lemborexant, suvorexant, zolpidem ER และยาหลอก ในการรักษาโรคนอนไม่หลับ โดยคัดเลือกงานวิจัยในรูปแบบ double-blind randomized controlled trials และมีวัตถุประสงค์หลักในการวิจัย คือ ศึกษาประสิทธิภาพจากการใช้ยาโดยพิจารณาจากผลต่างของค่าเฉลี่ยมาตรฐานของค่าพารามิเตอร์ subjective time to sleep onset, subjective total sleep time และ subjective wake-after-sleep onset ที่ระยะเวลา 1 สัปดาห์ (การศึกษานี้ได้รับเงินทุนในการศึกษาวิจัยจาก Health and Labor Sciences Research Grants)

ผลการศึกษา พบ 4 การศึกษาที่ผ่านตามเกณฑ์ของระเบียบวิธีวิจัย มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 3,237 คน ค่าเฉลี่ยของอายุ คือ 58 ปี แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน (589 คน) กลุ่มที่ได้รับ lemborexant 10 มิลลิกรัม/วัน (592 คน) กลุ่มที่ได้รับ suvore-

ตารางที่ 5 คำแนะนำในการปรับขนาดยา lemborexant ในสภาวะต่าง ๆ^{31,32}

ขนาดยาที่แนะนำ	สภาวะ
5 มิลลิกรัม/วัน	- ผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี - การทำงานของตับแย่งระดับปานกลาง (Child-Pugh B) - ใช้ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้ง cytochrome 3A4 (น้อย) เช่น chloroxazone, ranitidine
ไม่แนะนำให้ใช้ยา	- ผู้ป่วยที่แพ้ยาหรือแพ้ส่วนประกอบต่าง ๆ ในผลิตภัณฑ์ (ข้อห้ามใช้) - โรคลมหลับ (ข้อห้ามใช้) - การทำงานของตับแย่งระดับรุนแรง (Child-Pugh C) - ใช้ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้ง cytochrome 3A4 (ปานกลาง-รุนแรง) เช่น - clarithromycin, ketoconazole, itraconazole (ยับยั้ง cytochrome 3A4 รุนแรง) - verapamil, diltiazem, fluconazole (ยับยั้ง cytochrome 3A4 ปานกลาง) - ใช้ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำ cytochrome 3A4 (ปานกลาง-รุนแรง) เช่น - carbamazepine, rifampicin, St. John's wort (เหนี่ยวนำ cytochrome 3A4 รุนแรง) - bosentan, efavirenz, etravirine (เหนี่ยวนำ cytochrome 3A4 ปานกลาง) - ใช้ร่วมกับยาหรือสารที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง (รุนแรง) เช่น alcohol, orphenadrine, kratom, thalidomide

xant 20 และ 15 มิลลิกรัม/วัน (493 คน) กลุ่มที่ได้รับ zolpidem ER 6.25 มิลลิกรัม/วัน (263 คน) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (1,300 คน)

ด้านประสิทธิภาพ พบรายงานผลต่างของค่าเฉลี่ยมาตรฐานของค่าพารามิเตอร์ subjective time to sleep onset, subjective total sleep time และ subjective wake-after-sleep onset ที่ระยะเวลา 1 สัปดาห์หลังการใช้ยาเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ดังแสดงในตารางที่ 6 โดยกลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 4 รายการ มีรายงานผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐานของทุกค่าพารามิเตอร์ตามวัตถุประสงค์หลักที่ศึกษาที่เหนือกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value <0.05) โดยกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 10 มิลลิกรัม/วัน มีแนวโน้มที่มีผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐานของทุกค่าพารามิเตอร์ที่เหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับยาอื่นในการรักษา อีกทั้งผลการศึกษาระยะเวลา 1 เดือนและ 3 เดือน มีแนวโน้มที่สอดคล้อง

กับที่ระยะเวลา 1 สัปดาห์

ด้านความปลอดภัย พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ zolpidem ER 6.25 มิลลิกรัม/วัน พบรายงานการหยุดใช้ยาจากทุกสาเหตุที่สูงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน suvorexant 20 และ 15 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value ทั้งหมด <0.05) และในกลุ่มที่ได้รับ lemborexant 10 มิลลิกรัม/วัน และ suvorexant 20 และ 15 มิลลิกรัม/วัน มีรายงานอุบัติการณ์ภาวะง่วงซึมที่สูงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (ร้อยละ 95 ช่วงความเชื่อมั่น) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก คือ 3.70 (1.61-13.52) และ 2.05 (1.17-3.57) ตามลำดับ)

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า lemborexant 10 มิลลิกรัม/วัน มีรายงานประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาโรคนอนไม่หลับที่ระยะเวลา 1 สัปดาห์ 1 เดือน และ 3 เดือน

ตารางที่ 6 ผลต่างของค่าเฉลี่ยมาตรฐานของค่าพารามิเตอร์ที่ใช้ประเมินประสิทธิภาพของ lemborexant, suvorexant และ zolpidem ER เปรียบเทียบกับยาหลอก³³

พารา- มิเตอร์	ผลต่างของค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (ร้อยละ 95 ช่วงความเชื่อมั่น) ที่ระยะเวลา 1 สัปดาห์			
	LEM 5 มิลลิกรัม/วัน	LEM 10 มิลลิกรัม/วัน	SUV 20 และ 15 มิลลิกรัม/วัน	ZOL 6.25 มิลลิกรัม/วัน
sTSO	-0.48 (-0.60, -0.36)	-0.51 (-0.63, -0.39)	-0.21 (-0.33, -0.10)	-0.30 (-0.46, -0.14)
sTST	-0.33 (-0.46, -0.21)	-0.58 (-0.70, -0.45)	-0.34 (-0.46, -0.23)	-0.42 (-0.59, -0.25)
sWASO	-0.26 (-0.40, -0.11)	-0.42 (-0.57, -0.28)	-0.18 (-0.32, -0.05)	-0.37 (-0.56, -0.18).

LEM: lemborexant; SUV: suvorexant; ZOL: zolpidem ER

sTSO: subjective time to sleep onset

sTST: subjective total sleep time

sWASO: subjective wake-after-sleep onset

เมื่อเปรียบเทียบกับ lemborexant 5 มิลลิกรัม/วัน, suvorexant 20 และ 15 มิลลิกรัม/วัน และ zolpidem ER 6.25 มิลลิกรัม/วัน อย่างไรก็ตาม lemborexant 10 มิลลิกรัม/วัน ก็ยังพบรายงานความเสี่ยงในการเกิดภาวะง่วงซึมได้สูงเช่นกัน

สรุป

Suvorexant และ lemborexant เป็นยาในกลุ่ม dual orexin receptor antagonists โดยฤทธิ์ในการปิดกั้นตัวรับ orexin 1 และ 2 จะลดภาวะความตื่นตัว และเหนียวนาให้เกิดการนอนหลับ โดยพบว่า lemborexant สามารถจับและปลดปล่อยจากตัวรับ orexin ได้อย่างรวดเร็วเมื่อเปรียบเทียบกับ suvorexant ทำให้ไม่เกิดผลตกค้างของฤทธิ์ยาในระหว่างวัน ปัจจัยที่สำคัญที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และต้องพิจารณาเมื่อมีการใช้ยาทั้ง 2 รายการ คือ อาหาร (ไขมันสูงและแคลอรีสูง) ปฏิกริยาระหว่างยาอันเนื่องจาก cytochrome 3A4 ภาวะพร่องของตับตามระดับ Child-Pugh อีกทั้ง suvorexant พบว่าปัจจัยเรื่องเพศและดัชนีมวลกายยังเป็นปัจจัยที่สำคัญ

ที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และควรพิจารณาเพิ่มเติมเมื่อมีการใช้ยา ทั้ง suvorexant และ lemborexant ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในการรักษาโรคนอนไม่หลับ ทั้งรูปแบบหลักยากในช่วงเริ่มต้น (sleep onset) และ/หรือตื่นบ่อยในช่วงกลางดึก (sleep maintenance) ในผู้มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป โดย lemborexant มีแนวโน้มมีประสิทธิภาพในการรักษาที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ suvorexant และในด้านความปลอดภัย ยาทั้ง 2 รายการ พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ภาวะง่วงซึม แต่เมื่อใช้ยาอย่างต่อเนื่องภาวะง่วงซึมจะมีแนวโน้มที่ลดลง อีกทั้งพบรายงานอาการนอนไม่หลับหลังหยุดยาได้ในช่วงแรก แต่ไม่พบอาการนอนยาอื่น ๆ ภาวะติดยา ภาวะทรมาน รวมถึงผลข้างเคียงด้านอื่น เช่น anticholinergic เมื่อใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน อย่างไรก็ตามต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยแบบ head to head กับยากลุ่มอื่น ๆ ที่ใช้ในการรักษาโรคนอนไม่หลับต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev.* 2018;70(2):197–245.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013. p361-422.
3. Walsh JK, Coulouvrat C, Hajak G, Lakoma MD, Petukhova M, Roth T, et al. Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the American Insomnia Survey (AIS). *Sleep.* 2011;34(8):997–1011.
4. Dopp JM, Phillips BG. Sleep disorders. 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.1115-26.
5. Neubauer DN, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Buttoo K, Monti JM. Pharmacotherapy of insomnia. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2018;10:1-7.
6. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk D-J, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: an update. *J Psychopharmacol.* 2019;33(8):923–47.
7. FDA-Approved Drugs [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
8. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 5th ed. Cambridge, England: Cambridge University Press; 2021. p401-48.
9. Owens J, Gruber R, Brown T, Corkum P, Cortese S, O'Brien L, et al. Future research directions in sleep and ADHD: report of a consensus working group. *J Atten Disord.* 2013;17(7):550–64.
10. España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep.* 2011;34(7):845–58.
11. Scammell TE, Winrow CJ. Orexin receptors: pharmacology and therapeutic opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2011;51(1):243–66.
12. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(3):171–81.
13. Kakizaki M, Tsuneoka Y, Takase K, Kim SJ, Choi J, Ikkyu A, et al. Differential roles of each orexin receptor signaling in obesity. *iScience.* 2019;20:1–13.
14. Gotter AL, Webber AL, Coleman PJ, Renger JJ, Winrow CJ. International union of basic and clinical pharmacology. LXXXVI. Orexin receptor function, nomenclature and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2012;64(3):389–420.
15. Equihua AC, De La Herrán-Arita AK, Drucker-Colin R. Orexin receptor antagonists as therapeutic agents for insomnia. *Front Pharmacol.* 2013;4:1-10.
16. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(5):487–504.
17. Fekedulegn D, Andrew ME, Shi M, Violanti JM, Knox S, Innes KE. Actigraphy-based assessment of sleep parameters. *Ann Work Expo Health.* 2020;64(4):350–67.
18. Norman JL, Anderson SL. Novel class of medications, orexin receptor antagonists, in the treatment of insomnia - critical appraisal of suvorexant. *Nat Sci Sleep.* 2016;8:239–47.
19. Beuckmann CT, Suzuki M, Ueno T, Nagaoka K, Arai T, Higashiyama H. In vitro and in silico characterization of lemborexant (E2006), a novel dual orexin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017;362(2):287-95.
20. Patel KV, Aspesi AV, Evoy KE. Suvorexant: a dual orexin receptor antagonist for the treatment of sleep onset and sleep maintenance insomnia. *Ann Pharmacother.* 2015;49(4):477–83.
21. Lexicomp. Suvorexant: Drug information [Internet]. UpToDate; [cited 2022 Jan 26]. Available from:

- <https://www.uptodate.com/contents/suvorexant-drug-information>, https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/b/belsomra/belsomra_pi.pdf
22. BELSOMRA® (suvorexant) prescribing information [Internet]. Merck & Co., Inc.; 2021 [cited 2022 Jan 31]. Available from: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/b/belsomra/belsomra_pi.pdf
23. Sutton EL. Profile of suvorexant in the management of insomnia. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:6035–42.
24. Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N, Snyder E, Liu K, Snively DB, et al. Suvorexant in patients with insomnia: results from two 3-month randomized controlled clinical trials. *Biol Psychiatry.* 2016;79(2):136–48.
25. Michelson D, Snyder E, Paradis E, Chengan-Liu M, Snively DB, Hutzelmann J, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(5):461–71.
26. Scott LJ. Lemborexant: first approval. *Drugs.* 2020;80(4):425–32.
27. Neubauer DN. Lemborexant for insomnia. *Current Psychiatry.* 2020;19(11):43-9.
28. Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, Mayleben D, Kumar D, Dhadda S, et al. Comparison of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release for the treatment of older adults with insomnia disorder: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2019;2(12):e1918254. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18254.
29. Kärppä M, Yardley J, Pinner K, Filippov G, Zammit G, Moline M, et al. Long-term efficacy and tolerability of lemborexant compared with placebo in adults with insomnia disorder: results from the phase 3 randomized clinical trial SUNRISE 2. *Sleep.* 2020;43(9):1-11.
30. Yardley J, Kärppä M, Inoue Y, Pinner K, Perdomo C, Ishikawa K, et al. Long-term effectiveness and safety of lemborexant in adults with insomnia disorder: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Sleep Med.* 2021;80:333–42.
31. DAYVIGO® (lemborexant) prescribing information [Internet]. Eisai Inc; 2021 [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://www.dayvigo.com/-/media/Files/DAYVIGO/PDF/prescribing-information.pdf>
32. Lexicomp. Lemborexant: drug information [Internet]. Uptodate; [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/lemborexant-drug-information>
33. Kishi T, Nomura I, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, et al. Lemborexant vs suvorexant for insomnia: a systematic review and network meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2020;128:68–74.

Semaglutide รูปแบบรับประทาน: ทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2

Oral Semaglutide:

A New Option in The Management of Type 2 Diabetes

ณัฐพร ไชยะกิตติรัตน, ภ.บ.
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
e-mail: nuttaporn.c@chulahospital.org

Nuttaporn Chaiyakittirattana, B.Pharm.
Department of Pharmacy,
King Chulalongkorn Memorial Hospital
e-mail: nuttaporn.c@chulahospital.org

บทคัดย่อ

ยากลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonists เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งที่ผ่านมาถูกทำในรูปแบบยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สำหรับยา semaglutide รูปแบบรับประทาน จัดเป็นยารับประทานตัวแรกในกลุ่มนี้ ซึ่งมีการดัดแปลงมาจากโมเลกุลของ semaglutide โดยการเติม sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) caprylate เพื่อให้สามารถอยู่ในรูปแบบยาเม็ดรับประทานได้ และมีการศึกษาทางคลินิกแสดงถึงประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือด และการลดน้ำหนักตัว รวมถึงไม่พบความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดและหัวใจ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการคลื่นไส้

Abstract

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are used in the management of type 2 diabetes. The drug was administered subcutaneously. But the invention of the absorption enhancer sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) caprylate resulted in the development of oral semaglutide. Its efficacy in glycemic management and body weight loss were studied in clinical trials. The cardiovascular risk profile of oral semaglutide was not observed, but gastrointestinal adverse events, especially nausea was common.

คำสำคัญ: โรคเบาหวานชนิดที่ 2; รับประทาน

การอ้างอิงบทความ:

ณัฐพร ไชยะกิตติรัตน. Semaglutide รูปแบบรับประทาน: ทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(3):285-93.

Keyword: semaglutide; GLP-1 RAs; oral

Citation:

Chaiyakittirattana N. Oral semaglutide: a new option in the management of type 2 diabetes. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(3):285-93.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายแนวคิดของการพัฒนายากลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonists ได้
2. ทราบข้อมูลที่สำคัญสำหรับการให้คำแนะนำวิธีการรับประทาน semaglutide ทั้งในเรื่องเวลาในการรับประทานยา และปฏิกิริยาระหว่างยา
3. ทราบข้อมูลที่สำคัญเกี่ยวกับผลการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของ semaglutide รูปแบบรับประทาน
4. ทราบข้อมูลที่สำคัญสำหรับการให้คำแนะนำผลข้างเคียงของการรับประทาน semaglutide

รับบทความ: 7 มิถุนายน 2565

แก้ไข: 8 กันยายน 2565

ตอบรับ: 12 กันยายน 2565

บทนำ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 จัดเป็นโรคเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม ผู้ป่วยจะมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงซึ่งเป็นผลมาจากความผิดปกติของการหลั่งอินซูลินหรือร่างกายมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้เป็นเวลานานจะส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่เส้นเลือดขนาดใหญ่ (macrovascular) เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือ ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) และ ที่เส้นเลือดขนาดเล็ก (microvascular) เช่น ความผิดปกติของจอตา (retinopathy) ความผิดปกติของระบบประสาท (neuropathy) หรือ ความผิดปกติของไต (nephropathy) การควบคุมระดับน้ำตาลได้ตั้งแต่ระยะแรกอย่างมีประสิทธิภาพจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ เหล่านี้ได้ดี สำหรับแนวทางการรักษาโรคเบาหวานของ American Diabetes Association ปี พ.ศ. 2565¹ แนะนำเป้าหมายในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 สำหรับผู้ป่วยทั่วไป อยู่ที่ระดับ hemoglobin HbA1c < 7% (53 mmol/mol) และการเลือกใช้ยาแนะนำให้พิจารณาภาพรวมของผู้ป่วยเป็นหลัก ทั้งในเรื่องโรคร่วม ปัจจัยอื่น ๆ ของผู้ป่วย เช่น ค่าใช้จ่าย หรือความสามารถในการเข้าถึงยา โดยยาในกลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) จัดเป็นกลุ่มยาหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีความเสี่ยงในเรื่องโรคหัวใจ หรือโรคไตเรื้อรัง

แนวคิดในการพัฒนายากลุ่ม GLP-1 RAs

GLP-1 RAs จัดเป็นยาชีววัตถุซึ่งเป็นโมเลกุลของเปปไทด์ (peptide) ที่สังเคราะห์และดัดแปลงมาจากโมเลกุลที่เป็นสายเปปไทด์ของ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ที่มีอยู่ในร่างกาย ซึ่งโดยปกติ GLP-1 ซึ่งเป็นฮอร์โมนนี้จะถูกหลั่งจากทางเดินอาหาร ช่วยกระตุ้นให้เกิดการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อนเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ลดการหลั่งกลูคาگون และยังมีผลช่วยลดการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหาร จึงได้มีการนำ

แนวคิดนี้มาพัฒนาเป็นยาในกลุ่ม GLP-1 RAs สำหรับรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยมีการคิดค้น พัฒนามาอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากยาในกลุ่ม GLP-1 RAs เป็นกลุ่มยาที่ได้ผลดีในการลดระดับน้ำตาลในเลือด ยาบางชนิดในกลุ่มนี้ยังพบผลดีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด น้ำหนักลดลง ความดันโลหิตลดลง ผลข้างเคียงเรื่องระดับน้ำตาลในเลือดต่ำพบได้น้อย อาการข้างเคียงหลัก ๆ ที่พบได้บ่อยจะเป็นอาการข้างเคียงเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย สำหรับยาตัวแรกในกลุ่ม GLP-1 RAs คือ exenatide ที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 นั้นเป็นยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 2 ครั้ง และมีการพัฒนายาอื่น ๆ มาตามลำดับ ได้แก่ lixisenatide, liraglutide สำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละ 1 ครั้ง และ exenatide extended release, dulaglutide, semaglutide สำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ปัจจุบันยาในกลุ่ม GLP-1 RAs มีจำหน่ายเป็นผลิตภัณฑ์สูตรยาเดี่ยวและสูตรผสมกับอินซูลินตามตารางที่ 1^{2,3}

ในอดีตยาในกลุ่ม GLP-1 RAs ล้วนเป็นยาสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เนื่องจากการเป็นโมเลกุลเปปไทด์ของ GLP-1 RAs เมื่อเข้าสู่ร่างกายโดยการรับประทาน จะถูกเอนไซม์ต่าง ๆ ในทางเดินอาหารทำลาย และมีความสามารถในการละลายน้ำได้ดี จึงมีชีวประสิทธิผลต่ำ (low bioavailability) ต่อมา semaglutide ชนิดรับประทานซึ่งจัดเป็นยาที่บริหารโดยการรับประทานตัวแรกของกลุ่ม GLP-1 RAs ได้ถูกคิดค้นขึ้น โดยการดัดแปลงโมเลกุลของยาด้วยการเติม sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl) amino) caprylate (SNAC) ทำให้โมเลกุลของยามีความชอบไขมัน (lipophilicity) เพิ่มขึ้น และถูกทำลายโดยเอนไซม์ในกระเพาะอาหารลดลง ส่งผลให้ยา semaglutide สามารถดูดซึมผ่านทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือดได้เพิ่มขึ้น^{10,11}

Semaglutide รูปแบบรับประทาน

Semaglutide รูปแบบรับประทาน ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้รับการอนุมัติจาก

ตารางที่ 1 ยากลุ่ม GLP-1 RAs ที่ปัจจุบันมีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย สำหรับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ชื่อยา	รูปแบบ	ความถี่	ผลของอาหารกับยา	ขนาดการใช้ยา
GLP-1 RAs สูตรเดี่ยว				
Liraglutide⁴ (6 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร, 3 มิลลิลิตร)	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	วันละ 1 ครั้ง	ไม่คำนึงถึงมื้ออาหาร แต่แนะนำให้เป็นเวลา เดียวกันทุกวัน	ขนาดเริ่มต้น : 0.6 มิลลิกรัม ขนาดโดยทั่วไป : 1.2 หรือ 1.8 มิลลิกรัม
Dulaglutide⁵ (0.75 และ 1.5 มิลลิกรัม)	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	สัปดาห์ละ 1 ครั้ง	ไม่คำนึงถึงมื้ออาหาร	ขนาดโดยทั่วไป : 0.75 หรือ 1.5 มิลลิกรัม
Semaglutide⁶ (0.25, 0.5 และ 1 มิลลิกรัม)	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	สัปดาห์ละ 1 ครั้ง	ไม่คำนึงถึงมื้ออาหาร	ขนาดเริ่มต้น : 0.25 มิลลิกรัม ขนาดโดยทั่วไป : 0.5 หรือ 1 มิลลิกรัม
Semaglutide⁷ (3, 7 และ 14 มิลลิกรัม)	รับประทาน	วันละ 1 ครั้ง	รับประทานตอนท้อง ว่าง ก่อนอาหารอย่าง น้อย 30 นาที	ขนาดเริ่มต้น : 3 มิลลิกรัม ขนาดโดยทั่วไป : 7 หรือ 14 มิลลิกรัม
Premixed insulin/GLP-1 RA products				
Glargine + lixisenatide⁸ (100 ยูนิต/ มิลลิลิตร+33 ไมโครกรัม/ มิลลิลิตร, 3 มิลลิลิตร และ 100 ยูนิต/ มิลลิลิตร + 50 ไมโครกรัม/ มิลลิลิตร, 3 มิลลิลิตร)	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	วันละ 1 ครั้ง	ฉีดภายใน 1 ชั่วโมง ก่อนมื้ออาหาร และ แนะนำให้เป็นเวลา เดียวกันทุกวัน	ขนาดเริ่มต้นต่อวัน - ในผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ insulin เริ่มต้นด้วย ปากกา 100 ยูนิต+50 ไมโครกรัม : glargine 10 ยูนิต/ lixisenatide 5 ไมโครกรัม - ผู้ป่วยที่เคยใช้ insulin glargine (100 ยูนิต/ มิลลิลิตร) ≥20 ถึง <30 ยูนิต เริ่มต้นด้วย ปากกา 100 ยูนิต+50 ไมโครกรัม : glargine 20 ยูนิต/ lixisenatide 10 ไมโครกรัม - ผู้ป่วยที่เคยใช้ insulin glargine (100 ยูนิต/ มิลลิลิตร) ≥30 ถึง ≤60 ยูนิต เริ่มต้นด้วย ปากกา 100 ยูนิต +33 ไมโครกรัม : glargine 30 ยูนิต/ lixisenatide 10 ไมโครกรัม ขนาดสูงสุดต่อวัน : glargine 60 ยูนิต/lixisenatide 20 ไมโครกรัม
Degludec + liraglutide⁹ (100 ยูนิต/ มิลลิลิตร + 3.6 มิลลิกรัม/ มิลลิลิตร, 3 มิลลิลิตร)	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	วันละ 1 ครั้ง	ไม่คำนึงถึงมื้ออาหาร แต่แนะนำให้เป็นเวลา เดียวกันทุกวัน	ขนาดเริ่มต้นต่อวัน - ในผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ basal insulin หรือ GLP-1 RAs : degludec 10 ยูนิต/liraglutide 0.36 มิลลิกรัม - ในผู้ป่วยที่เคยใช้ basal insulin หรือ GLP-1 RAs : degludec 16 ยูนิต/liraglutide 0.6 มิลลิกรัม ขนาดสูงสุดต่อวัน : degludec 50 ยูนิต/liraglutide 1.8 มิลลิกรัม

องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนกันยายน ปี พ.ศ. 2562 และได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อเดือนพฤศจิกายน ปี พ.ศ. 2564 ขนาดยาที่มีจำหน่าย มี 3 ขนาด ได้แก่ 3 มิลลิกรัม 7 มิลลิกรัม และ 14 มิลลิกรัม ในรูปแบบยาเม็ดรับประทาน วันละ 1 ครั้ง⁷

ผลของอาหารและการดื่มน้ำต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ semaglutide รูปแบบรับประทาน

จากงานวิจัยของ Baekdal TA และคณะ ในปี พ.ศ. 2564¹² ได้ทำการศึกษาผลของอาหารและปริมาณน้ำที่ดื่มร่วมกับ semaglutide รูปแบบรับประทานต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ semaglutide จากผลการศึกษานี้พบว่า ในกลุ่มทดลองที่ไม่ได้รับประทานอาหารทั้งคืนอย่างน้อย 10 ชั่วโมงก่อนการรับประทาน semaglutide ร่วมกับดื่มน้ำเปล่า 240 มิลลิลิตร และรับประทานอาหารหลังจากรับประทาน 4 ชั่วโมง มี area under the concentration-time curve (AUC) และ maximum concentration (C_{max}) สูงกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับประทานอาหารอย่างน้อย 6 ชั่วโมง ร่วมกับดื่มน้ำเปล่า 120 มิลลิลิตร และรับประทานอาหารหลังจากรับประทานยา 30 นาที ร้อยละ 40 ทั้ง AUC และ C_{max} และมี time to maximum plasma concentration (t_{max}) เท่ากับ 1.75 และ 1 ชั่วโมง ในกลุ่มที่อดอาหาร และกลุ่มควบคุม ตามลำดับ สำหรับผลของอาหารหลังการรับประทานยาต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ semaglutide รูปแบบรับประทานพบว่า AUC, C_{max} และ t_{max} จะสูงขึ้นตามระยะห่างในการรับประทานอาหารหลังการรับประทาน semaglutide โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การรับประทานอาหารหลังจากการรับประทาน semaglutide 30 นาที จะมีระดับ AUC และ C_{max} สูงกว่าการรับประทานอาหารหลังรับประทานยา 15 นาที อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (AUC 2.75 vs 1.43 mmol h/L และ C_{max} 2.48 vs 1.41 nmol/L ; p -value <0.001) ส่วนผลของปริมาณน้ำเปล่าที่ดื่มร่วมกับการรับประทาน semaglutide พบว่ากลุ่มที่ดื่มน้ำเปล่า 50 มิลลิลิตร และ 120 มิลลิลิตร มีค่า AUC, C_{max} และ t_{max}

ของ semaglutide ไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่พบว่า ในกลุ่มที่ดื่มน้ำเปล่า 50 มิลลิลิตรร่วมกับรับประทานยา มีระดับ AUC และ C_{max} ของ semaglutide สูงกว่ากลุ่มที่ดื่มน้ำเปล่า 240 มิลลิลิตร ประมาณ ร้อยละ 70 และมีค่า t_{max} ประมาณ 1.5 ชั่วโมงทั้งสองกลุ่ม¹³ จากการศึกษาเหล่านี้ จึงแนะนำให้รับประทาน semaglutide ตอนท้องว่าง ก่อนอาหารและเครื่องดื่มอื่น ๆ รวมถึงยาอื่น ๆ อย่างน้อย 30 นาที ด้วยปริมาณน้ำเปล่าไม่เกิน 120 มิลลิลิตร หรือประมาณครึ่งแก้ว โดยหากเว้นระยะเวลาระหว่างยาและอาหารน้อยกว่า 30 นาทีจะมีผลลดการดูดซึมของ semaglutide⁷

ปฏิกิริยาของ semaglutide รูปแบบรับประทาน

Semaglutide มีผลเพิ่มระยะเวลาในการบิบัติของกระเพาะอาหาร จึงอาจส่งผลต่อระดับยาอื่น ๆ ที่ได้รับเมื่อมีการให้ร่วมกับ semaglutide การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ semaglutide รูปแบบรับประทานกับยาต่าง ๆ ได้แก่ จากงานวิจัยของ Baekdal TA และคณะ เมื่อปี พ.ศ. 2562¹⁴ พบว่า semaglutide รูปแบบรับประทานไม่มีผลในการเปลี่ยนแปลง AUC และ C_{max} ของ lisinopril, warfarin, digoxin และ C_{max} ของ metformin แต่มีผลในการเพิ่ม AUC ของ metformin ร้อยละ 32 เมื่อเทียบกับการให้ metformin เดี่ยว ๆ อย่างไรก็ตามยังไม่มีคำแนะนำในการปรับขนาดยาของ metformin เมื่อมีการให้ร่วมกับ semaglutide รูปแบบรับประทาน เนื่องจาก metformin มีช่วงการรักษาที่กว้าง (wide therapeutic index) หรืออีกหนึ่งทางเลือกในการแนะนำผู้ป่วยที่ให้น้ำ 2 ชนิดนี้ร่วมกันโดยการรับประทาน metformin พร้อมอาหารมื้อเย็น และรับประทาน semaglutide ก่อนอาหารมื้อแรกของวัน นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยของ Jordy AB และคณะ ในปี พ.ศ. 2564¹⁵ ซึ่งศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของฮอร์โมนเพศหญิง ได้แก่ ethinylestradiol และ levonorgestrel ในหญิงวัยหลังหมดประจำเดือน รวมทั้ง furosemide และ rosuvastatin ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า semaglutide รูปแบบรับประทานไม่มีผลต่อ AUC และ C_{max} ของ ethinylestra-

diol และ levonorgestrel แต่มีผลเพิ่มขึ้นของระดับ furosemide และ rosuvastatin เล็กน้อย ซึ่งเช่นเดียวกับ metformin ที่ยังไม่มีคำแนะนำในการปรับขนาดยาเฉพาะของ furosemide และ rosuvastatin เมื่อมีการให้ร่วมกับ semaglutide รูปแบบรับประทาน

จากงานวิจัยของ Baekdal TA และคณะ เมื่อปี พ.ศ. 2561¹⁶ มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ semaglutide รูปแบบรับประทาน เมื่อให้ร่วมกับ omeprazole ขนาด 40 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง พบว่ามีระดับ AUC และ C_{max} ของ semaglutide เพิ่มขึ้นเล็กน้อยอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับให้ semaglutide รูปแบบรับประทานเดี่ยว ๆ จึงยังไม่มีคำแนะนำจำเป็นต้องปรับขนาดยาของ semaglutide รูปแบบรับประทานเมื่อให้ร่วมกับ omeprazole

จากงานวิจัยของ Hauge C และคณะ เมื่อปี พ.ศ. 2564¹⁷ ได้ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ levothyroxine 600 ไมโครกรัม เมื่อให้ร่วมกับ semaglutide ชนิดรับประทานพบว่าระดับ AUC ของฮอร์โมนไทรอยด์ ได้แก่ thyroxine (T4) สูงกว่า การให้ levothyroxine เดี่ยว ๆ ร้อยละ 33 แต่ระดับ C_{max} ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ดังนั้นจึงแนะนำให้มีการตรวจติดตามระดับฮอร์โมนไทรอยด์เมื่อมีการให้ levothyroxine ร่วมกับ semaglutide รูปแบบรับประทาน

จากการที่ยา semaglutide มีผลต่อการผ่านของอาหารในกระเพาะลงสู่ลำไส้ได้ช้าลง ดังนั้นจึงแนะนำให้ติดตามการรักษาของยาที่ให้ร่วมด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) รวมถึงยาที่มีการดูดซึมในการเพาะอาหาร หรือยาที่ไม่ทนต่อกรดในกระเพาะอาหาร ในระหว่างการได้รับร่วมกับ semaglutide ชนิดรับประทาน⁷

ผลการศึกษาทางคลินิกของ semaglutide รูปแบบรับประทาน

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของ semaglutide ชนิดรับประทาน เป็นการศึกษาในโปรแกรมที่ชื่อว่า The Peptide InnOvation for Early diabetes tReatment

(PIONEER) ซึ่งได้รับการสนับสนุนงานวิจัยจากบริษัทโนโว นอร์ดิสก์ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ semaglutide ชนิดรับประทานในด้านต่าง ๆ และความปลอดภัยในการใช้ semaglutide ชนิดรับประทานทั้งแบบเดี่ยวและแบบรวม โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดอื่น ๆ ด้วย ซึ่งการแปลผลในโปรแกรม PIONEER นี้ จะแปลผล 2 แบบ คือ treatment policy estimand (วิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดตั้งแต่เริ่มการศึกษาจนถึงจบการศึกษา โดยไม่คำนึงถึงระหว่างทางที่มีผู้หยุดยา หรือจำเป็นต้องได้รับยาฉุกเฉินเพื่อการช่วยเหลือ) และ trial product estimand (วิเคราะห์ข้อมูลเฉพาะผู้ที่ได้รับยา โดยไม่นำข้อมูลผู้ที่หยุดยา หรือได้รับยาฉุกเฉินเพื่อการช่วยเหลือมาวิเคราะห์) สำหรับบทความนี้จะนำเสนอข้อมูลแบบ treatment policy estimand เป็นหลักในการมาอ้างอิง เนื่องจากทางผู้เขียนเห็นว่าเป็นสถานการณ์การวิเคราะห์ผลการศึกษาที่ใกล้เคียงกับการนำไปใช้จริงมากกว่าแบบ trial product estimand

• การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

ในการศึกษา PIONEER 1¹⁸ โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง semaglutide ชนิดรับประทานแบบเดี่ยว กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นเวลา 26 สัปดาห์ พบว่า การใช้ semaglutide รูปแบบรับประทานขนาดต่าง ๆ สามารถลด HbA1c ได้มากกว่าการคุมอาหารและการออกกำลังกายเดี่ยว ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) กล่าวคือ semaglutide ชนิดรับประทาน ขนาด 3 มิลลิกรัม ทำให้ผู้ป่วยมีระดับ HbA1c ลดลง 0.6% ขนาด 7 มิลลิกรัม มี HbA1c ลดลง 0.9% และขนาด 14 มิลลิกรัม มี HbA1c ลดลง 1.1% เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

ในการศึกษา PIONEER 2¹⁹ โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง semaglutide ชนิดรับประทานขนาด 14 มิลลิกรัม กับ empagliflozin 25 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นยากลุ่ม sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT-2 inhibitor) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

ที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้โดยใช้การรักษาด้วย metformin เดี่ยว ๆ เป็นเวลานาน 26 และ 52 สัปดาห์ จากผลการศึกษาพบว่า การใช้ semaglutide รูปแบบรับประทานขนาด 14 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ HbA1c ได้มากกว่า empagliflozin ขนาด 25 มิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในสัปดาห์ที่ 26 และ 52 (-1.3% เทียบกับ -0.9% ; p -value < 0.0001) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้โดยใช้ metformin เดี่ยว ๆ

ในการศึกษา PIONEER 3²⁰ โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ semaglutide รูปแบบรับประทาน ในแต่ละขนาด กับ sitagliptin ขนาด 100 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม dipeptidyl peptidase 4 inhibitor (DPP-4 inhibitor) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้โดยใช้ metformin เดี่ยว ๆ หรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม sulfonylurea จากการศึกษาพบว่า การใช้ semaglutide รูปแบบรับประทานขนาด 7 และ 14 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ HbA1c ได้มากกว่า sitagliptin ขนาด 100 มิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในระยะเวลา 26 สัปดาห์ (-1.0% เทียบกับ -0.8% ในขนาด 7 มิลลิกรัม และ -1.3% เทียบกับ -0.8% ในขนาด 14 มิลลิกรัม ; p -value < 0.001) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลโดยใช้ metformin เดี่ยว ๆ หรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม sulfonylurea แต่การให้ semaglutide รูปแบบรับประทานขนาด 3 มิลลิกรัม พบว่าการลดลงของระดับ HbA1c ไม่แตกต่างกับการให้ sitagliptin ขนาด 100 มิลลิกรัม

ในการศึกษา PIONEER 4²¹ โดยการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ semaglutide รูปแบบรับประทาน กับ liraglutide รูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ซึ่งเป็นยากลุ่ม GLP-1 RAs เช่นเดียวกัน ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ metformin เดี่ยว ๆ หรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitors จากการศึกษาพบว่า การใช้ semaglutide รูปแบบรับประทาน ไม่ได้มีผลการลดระดับ HbA1c แตกต่างจากการใช้ยา liraglutide รูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

• การลดน้ำหนัก

ในการศึกษา PIONEER 1¹⁸ พบว่า semaglutide รูปแบบรับประทานขนาด 14 มิลลิกรัม สามารถลดน้ำหนักในสัปดาห์ที่ 26 ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-3.7 กิโลกรัม เทียบกับ -1.4 กิโลกรัม ; p -value < 0.001) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แต่สำหรับ semaglutide รูปแบบรับประทานขนาด 3 และ 7 มิลลิกรัมไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลดน้ำหนักของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (-1.5 กิโลกรัม vs -1.4 กิโลกรัม ; p -value = 0.87 และ -2.3 กิโลกรัม เทียบกับ -1.4 กิโลกรัม ; p -value = 0.09 ในขนาด 3 และ 7 มิลลิกรัม ตามลำดับ) ซึ่งคล้ายคลึงกับผลการศึกษาใน PIONEER 3 ที่พบว่า semaglutide รูปแบบรับประทานขนาด 7 และ 14 มิลลิกรัม สามารถลดน้ำหนักได้มากกว่าผู้ที่ใช้ sitagliptin 100 มิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-2.0 กิโลกรัม เทียบกับ -1.1 กิโลกรัม และ -3.0 กิโลกรัม เทียบกับ -2.0 กิโลกรัม ; p -value < 0.001 ในขนาด 7 และ 14 มิลลิกรัม ตามลำดับ)

ในการศึกษา PIONEER 2¹⁹ พบว่าในสัปดาห์ที่ 26 และ 52 ของการใช้ยา semaglutide รูปแบบรับประทานขนาด 14 มิลลิกรัม ไม่ได้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลดน้ำหนักเมื่อเทียบกับผู้ที่ใช้ empagliflozin ขนาด 25 มิลลิกรัม (-3.8 กิโลกรัม เทียบกับ -3.7 กิโลกรัม ; p -value = 0.7593 และ -3.8 กิโลกรัม เทียบกับ -3.6 กิโลกรัม ; p -value = 0.6231 ในสัปดาห์ที่ 26 และ 52 ตามลำดับ)

ในการศึกษา PIONEER 4²¹ พบว่าในสัปดาห์ที่ 26 ยา semaglutide รูปแบบรับประทาน ไม่ได้มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลดน้ำหนักเมื่อเทียบกับผู้ที่ใช้ยา liraglutide รูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (-4.4 กิโลกรัม เทียบกับ -3.1 กิโลกรัม ; p -value = 0.0003)

• ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

เนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด คือ สาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ดังนั้นยา

เบาหวานชนิดใหม่หลาย ๆ ชนิดจึงต้องได้รับการศึกษาเรื่องความปลอดภัยของยาเบาหวานต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดควบคู่ไปด้วย สำหรับในการศึกษา PIONEER 6²² จึงทำการศึกษาเรื่องความปลอดภัยต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของ semaglutide รูปแบบรับประทานในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูง ได้แก่ ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือโรคไตวายเรื้อรัง หรือผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่ากลุ่มที่รับประทาน semaglutide มีการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดครั้งแรกร้อยละ 3.8 เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับประทาน semaglutide ที่เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดครั้งแรกร้อยละ 4.8 โดยแบ่งเป็นการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ร้อยละ 0.9 และร้อยละ 1.9 กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิตร้อยละ 2.3 และ ร้อยละ 1.9 และโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตร้อยละ 0.8 และร้อยละ 1.0 ในผู้ป่วยกลุ่มที่รับประทาน semaglutide และไม่ได้รับประทาน semaglutide ตามลำดับ จากผลการศึกษาสามารถสรุปได้ว่า semaglutide รูปแบบรับประทานมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่ด้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับ semaglutide รูปแบบรับประทาน (p -value < 0.001 for noninferiority; p -value = 0.17 for superiority)

• ความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจาก semaglutide รูปแบบรับประทาน คือ อาการข้างเคียงด้านระบบทางเดินอาหาร ซึ่งจะพบอัตราเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่สูงขึ้น²⁰ ได้แก่ ท้องเสีย ร้อยละ 9.7, 11.4, 12.3 คลื่นไส้ ร้อยละ 7.3, 13.4, 15.1 อาเจียนร้อยละ 2.8, 6.0, 9.0 ในขนาด 3, 7 และ 14 มิลลิกรัม ตามลำดับ ดังนั้นสำหรับ

semaglutide รูปแบบรับประทาน จึงแนะนำให้ค่อย ๆ มีการปรับขนาดยา กล่าวคือ รับประทานขนาดยาเริ่มต้น 3 มิลลิกรัม นาน 1 เดือนจึงค่อยทำการปรับขนาดยาเพิ่มเป็น 7 มิลลิกรัม และหากผู้ป่วยยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้และทนต่อยาได้ จึงเพิ่มขนาดยาเป็น 14 มิลลิกรัมหลังจากรับประทานยาขนาด 7 มิลลิกรัมนานอย่างน้อย 1 เดือน⁷

บทสรุป

Semaglutide รูปแบบรับประทาน จัดเป็นยาใหม่ในกลุ่ม GLP-1 RAs ที่เป็นอีกหนึ่งทางเลือกสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งมีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือด การควบคุมน้ำหนัก และไม่พบความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งการที่ semaglutide นี้สามารถให้ในรูปแบบรับประทานได้ จึงเป็นทางเลือกที่สำคัญสำหรับผู้ที่ไม่สะดวกในการใช้ยาฉีด และสะดวกต่อผู้ดูแล แต่เนื่องจาก semaglutide รูปแบบรับประทานนี้มีข้อกำหนด ได้แก่ จำเป็นต้องรับประทานยาขณะท้องว่าง ก่อนอาหาร และเครื่องดื่มอื่น ๆ รวมถึงยาอื่น ๆ อย่างน้อย 30 นาที โดยตามด้วยน้ำเปล่าไม่เกิน 120 มิลลิลิตร หรือประมาณครึ่งแก้ว จึงเหมาะกับผู้ป่วยที่สามารถปฏิบัติตามข้อกำหนดเหล่านี้ได้ เพื่อประสิทธิภาพในการรับประทานยา semaglutide และนอกจากนี้ประโยชน์ในเรื่องโรคหัวใจและหลอดเลือดยังไม่ชัดเจน เมื่อเทียบกับยาฉีดบางตัวในกลุ่ม GLP-1 RAs หรือยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ที่มีการศึกษาที่เห็นผลชัดเจน ดังนั้นการศึกษาเรื่องประโยชน์ด้านการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดนี้จึงควรทำการศึกษาต่อไป รวมทั้งผลในเรื่องโรคอื่น ๆ ของผู้ป่วยเพื่อนำมาพิจารณาในการเลือกให้ยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

เอกสารอ้างอิง

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S83-96, S125-43.
2. Pearson S, Kietsiriroje N, Ajjan RA. Oral semaglutide in the management of type 2 diabetes: a report on the evidence to date. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:2515-29.
3. Reddy LP, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context*. 2015;4:1-19.
4. Victoza® Summary of product characteristics [Internet]. [cited 2022 September 5]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022341s027lbl.pdf
5. Trulicity® Summary of product characteristics [Internet]. [cited 2022 September 5]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125469s007s008lbl.pdf
6. Ozempic® Summary of product characteristics [Internet]. [cited 2022 September 5]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209637lbl.pdf
7. Rybelsus® Summary of product characteristics [Internet]. [cited 2022 June 1]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/uploads/drug_detail_corporation/doc/word/1163/40ee8bb01574164de95a-b9ef30368710-a1.pdf
8. Soliqua® Summary of product characteristics [Internet]. [cited 2022 September 5]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_detail/index/?n-drug=7&rctype=2C&rcno=6115084&lpvnCd=&lcntp-cd=&lcno=&licensee_no=
9. Xultrophy® Summary of product characteristics [Internet]. [cited 2022 September 5]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_detail/index/?n-drug=7&rctype=2C&rcno=6015004&lpvnCd=&lcntp-cd=&lcno=&licensee_no=
10. Buckley ST, Baekdal TA, Vegge A, Maabjerg SJ, Pyke C, Ronne JA, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med*. 2018;10:1-13.
11. Kim HS, Jung CH. Oral semaglutide, the first ingestible glucagon-like peptide-1 receptor agonist: could it be a magic bullet for type 2 diabetes? *Int J Mol Sci*. 2021;22:1-12.
12. Baekdal TA, Breitschaft A, Donsmark M, Maabjerg SJ, Sondergaard FL, Borregaard J. Effect of various dosing conditions on the pharmacokinetics of oral semaglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue in a tablet formulation. *Diabetes Ther*. 2021;12:1915-27.
13. Baekdal TA, Donsmark M, Nielsen MH, Sondergaard FL, Connor A. Relationship between oral semaglutide tablet erosion and pharmacokinetics: a pharmacoscintigraphic study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021;10(5):453-62.
14. Baekdal TA, Borregaard J, Hansen CW, Thomsen M, Anderson TW. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of lisinopril, warfarin, digoxin, and metformin in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(9):1193-1203.
15. Jordy AB, Albayata M, Breitschaft A, Anderson TW, Christiansen E, Oregaard AH, et al. Effect of oral semaglutide on pharmacokinetics of levonorgestrel and ethinylestradiol in healthy postmenopausal women and furosemide and rosuvastatin in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60:1171-85.
16. Baekdal TA, Breitschaft A, Navarria A, Hansen CW. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(8):869-77.
17. Hauge C, Breitschaft A, Nielsen MH, Jensen S, Baekdal TA. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of thyroxine after dosing of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subject: an open-label, one-sequence crossover, single-center, multiple-dose, two-part trial. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(9):1139-48.
18. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Villegas EM, et al. PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral sema-

- glutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1724–32.
19. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Linberg SO, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2272–81.
20. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(15):1466–80.
21. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39–50.
22. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841–51.

Luspatercept: ยามุ่งเป้าในการป้องกันการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ

Luspatercept: A Novel Targeting Agent in Ineffective Erythropoiesis



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-004-12-2565

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 ธันวาคม 2565

วันที่หมดอายุ : 30 พฤศจิกายน 2566

เปียรยง รอดกำเหนิด ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

e-mail: year.kcmh@gmail.com

Yearayong Rodkamnerd, B.Sc. in Pharm.

Pharmacy Department,

King Chulalongkorn Memorial Hospital

e-mail: year.kcmh@gmail.com

บทคัดย่อ

Luspatercept เป็นยาชนิดแรกในกลุ่ม erythroid maturation agent ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ. 2562 ให้ใช้รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย beta-thalassemia และ ผู้ป่วย myelodysplastic syndromes (MDS) ในปี พ.ศ. 2563 และได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองจากองค์การยาแห่งสหภาพยุโรป ในปี พ.ศ. 2563 ให้ใช้รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย beta-thalassemia และ ผู้ป่วย MDS กลไกการออกฤทธิ์ของยา คือ เมื่อให้ยาเข้าสู่ร่างกาย ยาจะออกฤทธิ์โดยจับกับ transforming growth factor-beta ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการสร้างเม็ดเลือดแดง ผ่านการส่งสัญญาณของโปรตีนสื่อสัญญาณในเซลล์ที่ชื่อ SMAD 2/3 โดยการที่ยาไปจับกับ transforming growth factor-beta จะลดการส่งสัญญาณของ SMAD 2/3 ทำให้เม็ดเลือดแดงสามารถพัฒนาเป็นเซลล์เต็มวัยได้ดีขึ้นในกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงระยะหลัง ดังนั้น luspatercept จึงเป็นยาที่ช่วยป้องกันการกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพได้ จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบว่า ยามีประสิทธิภาพในการลดการให้เลือดในกลุ่มผู้ป่วย beta-thalassemia ชนิดพึ่งพาเลือดได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ lus-

Abstract

Luspatercept is the first erythroid maturation agent that is approved by the US Food and Drug Administration in the indication of beta-thalassemia associated anemia in 2019 and myelodysplastic syndromes (MDS) in 2020. The drug is also approved by the European Medicines Agency in 2020 in the indication of beta-thalassemia associated anemia and MDS. Its mechanism of action is binding to transforming growth factor-beta which regulates erythropoiesis through SMAD 2/3 signaling. This reduces SMAD 2/3 signaling that promotes late stage erythropoiesis in the process of differentiation of erythroblast to red blood cell. Therefore, luspatercept can prevent the ineffective erythropoiesis. Systematic review showed that the drug had higher efficacy than placebo in significantly decreasing the transfusion burden of transfusion-dependent beta-thalassemia patients. It had safety profile, but a higher risk of thromboembolic events was reported in patients treated with luspatercept.

รับบทความ: 19 กันยายน 2565

แก้ไข: 21 พฤศจิกายน 2565

ตอบรับ: 25 ธันวาคม 2565

luspatercept มีข้อมูลความปลอดภัยที่ดี แต่ยังมีข้อควรระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

คำสำคัญ: luspatercept; ยาที่ทำให้เม็ดเลือดแดงพัฒนาเป็นเซลล์เต็มวัย

การอ้างอิงบทความ:

เยียรยง รอดกำเหนิด. Luspatercept: ยามุ่งเป้าในการป้องกันการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(3):294-302.

Keyword: luspatercept; erythroid maturation agent

Citation:

Rodkamnerd Y. Luspatercept: a novel agent targeting in ineffective erythropoiesis. Thai J Hosp Pharm. 2022; 32(3):294-302.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายเกี่ยวกับ luspatercept ได้
2. เลือกใช้ luspatercept ตรงตามข้อบ่งชี้ได้
3. พิจารณาหยุดยาหรือลดขนาดยา luspatercept ได้

บทนำ

โรคโลหิตจาง thalassemia เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติในการสร้างฮีโมโกลบินซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญในเม็ดเลือดแดง โดยเม็ดเลือดแดงเป็นตัวนำออกซิเจนจากปอดไปยังอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกายและนำคาร์บอนไดออกไซด์มาส่งที่ปอด ผู้ป่วยโรคนี้จะสร้างโปรตีนฮีโมโกลบินไม่ได้หรือสร้างได้น้อยลง เม็ดเลือดแดงจึงเกิดพยาธิสภาพและถูกม้ามทำลาย ผู้ป่วยจะมีอาการโลหิตจางแต่กำเนิดและตาเหลือง นอกจากนี้ยังอาจพบการมีตับโต ม้ามโต หัวใจวายและมีอาการแทรกซ้อนอื่นได้ อุบัติการณ์โรคโลหิตจาง thalassemia ในประเทศไทยมีประมาณร้อยละ 1 โดยชนิดที่รุนแรงและพบบ่อยในประเทศไทย ได้แก่ Hb Bart's hydrops fetalis, homozygous beta-thalassemia และ beta-thalassemia/HbE¹

แนวทางการรักษา thalassemia เป็นดังต่อไปนี้

1. การให้เลือด เมื่อมีภาวะซีด หัวใจเต้นเร็ว และเหนื่อย
2. การให้ยาขับเหล็ก เมื่อมีภาวะเหล็กเกินจนทำให้การทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ผิดปกติ เช่น หัวใจ ตับ

ต่อมไร้ท่อ ซึ่งยาขับเหล็กที่มีในปัจจุบันได้แก่ deferoxamine ที่ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง deferiprone และ deferasirox ที่ให้โดยการรับประทาน

3. การตัดม้าม เมื่อม้ามโตมากจนกดเบียดอวัยวะหรือเสี่ยงต่อการแตกของม้าม

4. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง (haematopoietic stem cell transplantation) และพันธุกรรมบำบัด (gene therapy)

ผู้ป่วย thalassemia ที่มีการรับเลือดเป็นประจำคือ thalassemia ชนิดพึ่งพาเลือด (transfusion dependent thalassemia) ปัจจุบันมีแนวทางการรักษาใหม่ คือการรักษาด้วยยา ดังต่อไปนี้

1. การป้องกันการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ ยาที่ใช้รักษาในขั้นตอนนี้ได้แก่ ยากลุ่ม JAK1/JAK2 inhibitor คือ ruxolitinib ซึ่งยากลุ่มนี้ยังอยู่ในการวิจัยทางคลินิก และยากลุ่ม erythroid maturation agent คือ sotatercept และ luspatercept

2. การลดภาวะเหล็กเกิน ผู้ป่วย beta-thalassemia จะมีระดับ hepcidin ที่ต่ำ โดย hepcidin เป็นฮอร์โมนที่ผลิตขึ้นจากตับเพื่อควบคุมการกระจายตัวของ

ธาตุเหล็กในร่างกาย ดังนั้นระดับ hepcidin ที่ต่ำจะทำให้เกิดภาวะเหล็กเกินตามอวัยวะต่าง ๆ ได้ ยาที่ใช้รักษาในขั้นตอนนี้ได้แก่ minihepcidins, hepcidin analogs และ Tmprss inhibitors ซึ่งยากกลุ่มนี้ยังอยู่ในการวิจัยทางคลินิกระยะเริ่มต้น²⁻³

นอกจากโรคโลหิตจาง thalassemia แล้ว ยังมีโรคโลหิตจาง myelodysplastic syndromes (MDS) โดย MDS นี้เป็นกลุ่มโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดที่ผิดปกติหรือไม่สมบูรณ์ ทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด กล่าวคือ การสร้างเม็ดเลือดแดงผิดปกติทำให้เกิดภาวะซีดหรือโลหิตจาง การสร้างเม็ดเลือดขาวผิดปกติทำให้ระดับเม็ดเลือดขาวต่ำและเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ การสร้างเกล็ดเลือดผิดปกติทำให้ระดับเกล็ดเลือดต่ำและมีภาวะเลือดออกง่ายแต่หยุดยาก โดยผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีระดับเม็ดเลือดต่ำเพียงชนิดเดียวหรือต่ำทั้ง 2 หรือ 3 ชนิดก็ได้ แต่ที่พบบ่อยที่สุดคือ เม็ดเลือดแดงต่ำ อุบัติการณ์ของโรคโลหิตจาง MDS ที่รายงานในต่างประเทศพบประมาณ 3-5 รายต่อประชากร 1 แสนคน พบในผู้ชายบ่อยกว่าผู้หญิงเล็กน้อย ส่วนใหญ่พบในผู้สูงอายุ โดยเฉลี่ยประมาณ 70 ปี ดังนั้นอุบัติการณ์ในผู้สูงอายุมากกว่า 70 ปี จะสูงขึ้นเป็นประมาณ 20 รายต่อประชากร 1 แสนคน⁴

สำหรับโรคโลหิตจาง MDS ในผู้ป่วยที่มียีน *SF3B1* จะมีตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดงเป็น ring sideroblasts (MDS-RS) มากกว่าร้อยละ 15 หรือ มากกว่าร้อยละ 5 เป็นโรคโลหิตจาง MDS ชนิดที่พบน้อยและไม่ค่อยพัฒนาไปเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน การรักษาด้วยยาทางเลือกแรก คือ erythropoietin หรือ darbepoetin ประสิทธิภาพของ erythropoietin จะเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ granulocyte colony-stimulating factor และเมื่อการรักษาด้วยทางเลือกแรกล้มเหลว ผู้ป่วยส่วนใหญ่จำเป็นต้องให้เลือดระยะยาวในที่สุด การรักษาด้วยยาทางเลือกที่สอง ได้แก่ anti-thymocyte globulin, hypomethylating agents, lenalidomide รวมทั้ง luspatercept⁵

บทความนี้จะนำเสนอข้อมูลของ luspatercept

ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2562 ให้ใช้รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย beta-thalassemia และในปี พ.ศ. 2563 ให้ใช้รักษาผู้ป่วย MDS และได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองจากองค์การยาแห่งสหภาพยุโรปในปี พ.ศ. 2563 ให้ใช้รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย beta-thalassemia และผู้ป่วย MDS

เภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์

Luspatercept เป็นยาที่ช่วยกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงให้พัฒนาเป็นเซลล์เต็มวัย (erythroid maturation agent) โดยยาเป็น recombinant fusion protein ซึ่งประกอบด้วย extracellular domain ของ activin receptor type IIB fusion protein และ Fc-part ของ human immunoglobulin G1 (IgG1) เมื่อให้ยาเข้าสู่ร่างกาย ยาจะออกฤทธิ์โดยจับกับ transforming growth factor-beta (TGF-beta) ทำให้ TGF-beta ไม่สามารถไปจับ activin receptor type IIB (ActRIIB) ได้ ซึ่ง TGF-beta จะทำหน้าที่ควบคุมการสร้างเม็ดเลือดแดงผ่านการส่งสัญญาณของโปรตีนสื่อสัญญาณในเซลล์ที่ชื่อ SMAD 2/3 โดยการที่ยาไปจับกับ TGF-beta จะลดการส่งสัญญาณของ SMAD 2/3 ทำให้เม็ดเลือดแดงสามารถพัฒนาเป็นเซลล์ที่สมบูรณ์ได้ดีขึ้น ผ่านกระบวนการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ต้นกำเนิดในระยะหลังของกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก ดังนั้นยาจึงช่วยป้องกันกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพได้⁶⁻⁷

การส่งสัญญาณของโปรตีนสื่อสัญญาณ SMAD 2/3 ที่สูงผิดปกติจะพบได้ในกลุ่มโรคที่มีกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ ได้แก่ beta-thalassemia และ MDS⁸

Luspatercept ส่งเสริมให้เม็ดเลือดแดงสามารถพัฒนาเป็นเม็ดเลือดแดงที่สมบูรณ์ กล่าวคือ จากเซลล์ erythroid precursors (normoblasts) พัฒนาต่อไปเป็น basophilic erythroblast, polychromatic

erythroblast, orthochromatic erythroblast, reticulocyte และกลายเป็นเม็ดเลือดแดงในที่สุด

ยาในกลุ่ม erythroid maturation agent ที่ช่วยเพิ่มการสร้างเม็ดเลือดแดงที่มีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับ luspatercept คือ sotatercept แต่จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การทดลองทางคลินิกระยะที่ 2 ของ sotatercept ไม่ได้มีการศึกษาต่อในผู้ป่วย beta-thalassemia เนื่องจากยาจับกับ activin A เป็นหลัก ส่วน luspatercept จับกับ activin B เป็นหลัก โดย ligands ที่อยู่ในกลุ่ม TGF-beta ที่จับกับ activin receptor type IIB แบบเฉพาะเจาะจง คือ activin B^{3,9}

ผลต่อระบบของร่างกาย

การเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยที่มีการให้เลือดขนาดต่ำ ในผู้ป่วยที่ได้รับเลือดน้อยกว่า 4 หน่วย ภายใน 8 สัปดาห์ก่อนทำการศึกษา พบว่า ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นภายใน 7 วัน หลังจากได้ luspatercept ที่ขนาดเริ่มต้น และมีความสัมพันธ์กับเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (maximum plasma concentration; Cmax) ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มสูงสุดหลังจากได้รับยาครั้งแรก เฉลี่ยประมาณ 0.75 g/dL ที่ขนาดยาระหว่าง 0.6-1.25 เท่าของขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำในผู้ป่วย beta-thalassemia และ ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มสูงสุดหลังจากได้รับยาครั้งแรก เฉลี่ยประมาณ 1 g/dL ที่ขนาดยาระหว่าง 0.75-1.75 เท่าของขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำในผู้ป่วย MDS ส่วนการให้ยาในครั้งถัดไปจะมีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ระดับฮีโมโกลบินจะกลับสู่ค่าพื้นฐานประมาณ 6-8 สัปดาห์ หลังจากได้รับยาครั้งสุดท้ายเมื่อให้ขนาดยาระหว่าง 0.6-1.75 mg/kg¹⁰

การเพิ่มขึ้นของระดับ luspatercept ในเลือด แสดงด้วยค่าพื้นที่ใต้กราฟระดับยาในเลือดกับเวลา (area under the plasma concentration – time curve; AUC) มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินของผู้ป่วย beta-thalassemia และ MDS ที่มีค่าพื้นฐานในการรับเลือดน้อยกว่า 4 หน่วย ภายใน 8 สัปดาห์ และการเพิ่มขึ้นของระดับ luspatercept ในเลือดสัมพันธ์กับความน่าจะเป็นที่จะไม่ต้องการรับเลือดเพิ่ม

ขึ้นเป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์ติดต่อกันสำหรับผู้ป่วย MDS ที่จำเป็นต้องรับเลือด มากกว่าหรือเท่ากับ 2 หน่วย ภายใน 8 สัปดาห์¹⁰

เภสัชจลนศาสตร์

เภสัชจลนศาสตร์ของ luspatercept มีความสัมพันธ์แบบเส้นตรงกับขนาดของยา (linear pharmacokinetics) สำหรับผู้ป่วย beta-thalassemia ที่ขนาดยาระหว่าง 0.2-1.25 mg/kg และสำหรับผู้ป่วย MDS ที่ขนาดยาระหว่าง 0.125-1.75 mg/kg ระดับยาจะถึง steady state หลังให้ยาไปแล้ว 3 ครั้งเมื่อให้ยาทุก 3 สัปดาห์¹⁰

การดูดซึมยา

ค่าเวลามัธยฐานที่ถึงความเข้มข้นสูงสุด (time to maximum plasma concentration; Tmax) ของยา อยู่ที่ประมาณ 7 วัน หลังให้ยาค้างสุดท้ายทั้งในผู้ป่วย beta-thalassemia และ MDS โดยการดูดซึมยาไม่ได้มีความแตกต่างกันที่ตำแหน่งฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง ได้แก่ ต้นแขน ต้นขา และหน้าท้อง¹⁰

การกระจายตัวของยา

ค่าปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution; Vd) เฉลี่ยของยาอยู่ที่ 7.1 ลิตร ในผู้ป่วย beta-thalassemia และ 9.7 ลิตรในผู้ป่วย MDS¹⁰

การเปลี่ยนสภาพยา

คาดว่า luspatercept ถูกเปลี่ยนสภาพเป็นกรดอะมิโน โดยกระบวนการสลายตัวของโปรตีนในเนื้อเยื่อ¹⁰

การกำจัดยา

ค่าครึ่งชีวิต (half-life; $t_{1/2}$) เฉลี่ยของยาอยู่ที่ 11 วัน และ ค่ากำจัดยาโดยรวม (clearance; CL) อยู่ที่ 0.44 ลิตรต่อวัน ในผู้ป่วย beta-thalassemia และ ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของยาอยู่ที่ 13 วัน และ ค่ากำจัดยาโดยรวมอยู่ที่ 0.52 ลิตรต่อวัน ในผู้ป่วย MDS^{8,10}

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ไม่มีความแตกต่างทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญเมื่อให้ luspatercept ร่วมกับ iron chelating agents

เนื่องจากยาเป็นโปรตีนขนาดใหญ่และไม่ได้เมแทบอลิซึมผ่าน CYP450^{8,10}

การศึกษาทางคลินิก

จากผลการศึกษา BELIEVE ในเฟสที่ 3¹¹ พบว่าผู้ป่วย beta-thalassemia ชนิดพึ่งพาเลือด ในปริมาณเลือดที่ได้รับระหว่าง 6-20 ยูนิต ในช่วง 24 สัปดาห์ก่อนเข้าโครงการวิจัยทั้งหมด 336 ราย โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ luspatercept 224 ราย ขนาดยาที่ 1-1.25 mg/kg และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 112 รายในช่วงแรกของการศึกษา โดยแต่ละกลุ่ม ได้รับ luspatercept หรือยาหลอกอย่างน้อย 48 สัปดาห์ ก่อนที่จะปรับมาให้ luspatercept ในช่วงหลังของการศึกษา เป้าหมายหลักของการศึกษา คือ หาสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดการรับเลือดลงได้อย่างน้อยร้อยละ 33 ในช่วงเวลา 12 สัปดาห์ หรือสัปดาห์ที่ 13-24 หลังได้รับยา เทียบกับช่วงก่อนเริ่มได้รับยา รวมทั้งการลดการรับเลือดลงอย่างน้อย 2 ยูนิต ในช่วง 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ luspatercept ลดการรับเลือดได้ตามเป้าหมาย 48 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.4 เทียบกับ 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.5 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001)

เมื่อเปรียบเทียบในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งที่ลดปริมาณรับเลือดได้อย่างน้อยร้อยละ 33 พบว่า กลุ่มที่ได้รับ luspatercept ลดการรับเลือดได้ 158 ราย คิดเป็นร้อยละ 70.5 เทียบกับ 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.5 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในช่วงเวลา 12 สัปดาห์ใด ๆ และลดปริมาณการรับเลือดได้ 92 ราย คิดเป็นร้อยละ 41.1 เทียบกับ 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.7 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในช่วงเวลา 24 สัปดาห์ใด ๆ ดังนั้นยานี้จึงช่วยลดการรับเลือดได้อย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับยาหลอก ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ได้แก่ ปวดกระดูกชั่วคราว ปวดข้อ เวียนศีรษะ ความดันโลหิตสูง และกรดยูริกสูง¹¹

จากการทบทวนวรรณกรรมยังขาดข้อมูลทางคลินิกเกี่ยวกับผลการใช้นานในระยะเวลา^{3,12}

ข้อบ่งใช้

Luspatercept มีชื่อการค้าคือ Reblozyl® ได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) สำหรับใช้รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย beta-thalassemia ชนิดพึ่งพาเลือด ในเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2562 และใช้รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย MDS ที่มีความเสี่ยงต่ำถึงปานกลางที่มี ring sideroblasts ซึ่งล้มเหลวจากการให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงและจำเป็นต้องรับเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ยูนิต เป็นระยะเวลาเวลามากกว่า 8 สัปดาห์ขึ้นไป ในเดือนเมษายน พ.ศ. 2563¹⁰ รวมทั้งยายังได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองจากองค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (EMA) ในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2563 สำหรับใช้รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย beta-thalassemia และผู้ป่วย MDS⁸

ผู้ป่วยที่พิจารณาให้ยาได้ คือ ผู้ป่วย beta-thalassemia ชนิดพึ่งพาเลือดและมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ส่วนผู้ป่วยเด็กยังไม่แนะนำให้ใช้ luspatercept เนื่องจากยังขาดข้อมูลในเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา

ข้อจำกัดของการใช้ยา คือ ยาไม่สามารถนำมาใช้แทนการให้เลือดในผู้ป่วยโลหิตจางที่ต้องรักษาภาวะซีดอย่างเร่งด่วนได้¹²

ขนาดยา

ขนาดยาสำหรับผู้ป่วย beta-thalassemia¹⁰

ขนาดยาเริ่มต้น คือ 1 mg/kg โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 3 สัปดาห์ และแนะนำให้ทำการปรับขนาดยาในกรณีต่อไปนี้

1. กรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา ให้เพิ่มขนาดยา

1.1 กรณีไม่มีการลดการให้เลือดหลังจากได้รับยาในขนาดเริ่มต้นไปแล้ว 2 ครั้งติดต่อกัน ให้เพิ่มขนาดยาเป็น 1.25 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์

1.2 กรณีไม่มีการลดการให้เลือดหลังจากได้รับยาในขนาด 1.25 mg/kg ไปแล้ว 3 ครั้งติดต่อกัน แนะนำให้หยุดยา

2. กรณีผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบินสูงก่อนให้ยา หรือระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว มีคำแนะนำ ดังนี้

2.1 กรณีผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบิน สูงกว่าหรือ เท่ากับ 11.5 g/dL ก่อนให้ยาโดยไม่มีการให้เลือด แนะนำ ให้หยุดยาก่อน และเริ่มให้ยาอีกครั้งเมื่อผู้ป่วยมีระดับฮี-โมโกลบินไม่เกิน 11 g/dL

2.2 กรณีผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบิน เพิ่มขึ้น มากกว่า 2 g/dL ภายใน 3 สัปดาห์ โดยไม่มีการให้เลือด ขนาดยาปัจจุบันได้แก่ 1.25 mg/kg, 1 mg/kg, 0.8 mg/kg และ 0.6 mg/kg ให้ลดขนาดยาเป็น 1 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.6 mg/kg และหยุดยา ตามลำดับ

ขนาดยาสำหรับผู้ป่วย MDS-RS ที่มีภาวะโลหิตจางร่วมด้วย^{8,10}

ขนาดยาเริ่มต้น คือ 1 mg/kg โดยฉีดยาเข้าใต้ ผิวหนัง ทุก 3 สัปดาห์ และแนะนำให้ทำการปรับขนาดยา ในกรณีต่อไปนี้

1. กรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา ให้เพิ่มขนาดยา

1.1 กรณีไม่มีการลดการให้เลือดหลังจากได้รับ ยาในขนาดเริ่มต้นไปแล้ว 2 ครั้งติดต่อกัน ให้เพิ่มขนาด ยาเป็น 1.33 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์

1.2 กรณีไม่มีการลดการให้เลือดหลังจากได้รับ ยาในขนาด 1.33 mg/kg ไปแล้ว 2 ครั้งติดต่อกัน ให้เพิ่ม ขนาดยาเป็น 1.75 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์

1.3 กรณีไม่มีการลดการให้เลือดหลังจากได้รับ ยาในขนาด 1.75 mg/kg ไปแล้ว 3 ครั้งติดต่อกัน แนะนำ ให้หยุดยา

2. กรณีผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบินสูงก่อนให้ยา หรือระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ให้ขนาดยา ดังนี้

2.1 กรณีผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบิน สูงกว่าหรือ เท่ากับ 11.5 g/dL ก่อนให้ยาโดยไม่มีการให้เลือด แนะนำ ให้หยุดยาก่อน และเริ่มให้ยาอีกครั้งเมื่อผู้ป่วยมีระดับฮี-โมโกลบินไม่เกิน 11 g/dL

2.2 กรณีผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบิน เพิ่มขึ้น มากกว่า 2 g/dL ภายใน 3 สัปดาห์ โดยไม่มีการให้เลือด

ขนาดยาปัจจุบันได้แก่ 1.75 mg/kg, 1.33 mg/kg, 1 mg/kg, 0.8 mg/kg และ 0.6 mg/kg ให้ลดขนาดยาเหลือ เป็น 1.33 mg/kg, 1 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.6 mg/kg และหยุดยา ตามลำดับ

ขนาดยาในกลุ่มประชากรเฉพาะ^{8,10}

ไม่มีคำแนะนำให้ปรับขนาดยาในกลุ่มประชากร เฉพาะ เนื่องจากไม่มีความแตกต่างทางคลินิกอย่างมีนัย-สำคัญในเภสัชจลนศาสตร์ของ luspatercept ซึ่งเก็บ ข้อมูลของผู้ป่วยเกี่ยวกับ อายุในช่วง 18-95 ปี เพศ เชื้อ-ชาติ ความบกพร่องของตับระดับอ่อนถึงรุนแรง ความ บกพร่องของไตระดับอ่อนถึงรุนแรง

นอกจากนี้ ผลของ luspatercept ต่อค่าเอนไซม์ ตับ AST หรือ ALT ที่มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ และ ผลต่อความบกพร่องของไตระดับรุนแรง eGFR น้อยกว่า 30 mL/min/1.73 m² ยังไม่มีข้อมูลที่แน่ชัด จึงไม่มีคำ แนะนำให้ปรับขนาดยา

การบริหารยา

บริหารยาโดยฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังบริเวณต้นแขน ต้นขา และหน้าท้อง^{8,10}

คำเตือนและข้อควรระวังในการใช้ยา

1. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดดำ พบในผู้-ป่วย beta-thalassemia 8 ราย จาก 233 ราย คิดเป็น ร้อยละ 3.6 รวมทั้งยังมีรายงานเรื่องเส้นเลือดดำลึกอุดตัน และภาวะเส้นเลือดในสมอง โดยผู้ที่มีความเสี่ยงอยู่ เดิมอาจมีความเสี่ยงสูงขึ้นได้แก่ เคยได้รับการตัดม้าม ได้ รับฮอร์โมนทดแทน เป็นต้น¹⁰

2. ความดันโลหิตสูง พบในผู้ป่วย 61 ราย จาก 571 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.7 จากการศึกษาทางคลินิก พบอุบัติการณ์ความดันโลหิตสูง จากร้อยละ 1.8 เป็น ร้อยละ 8.6 ในผู้ป่วย beta-thalassemia ที่มีค่าความ ดันโลหิตพื้นฐานปกติ พบว่า systolic blood pressure (SBP) เพิ่มมากกว่าหรือเท่ากับ 130 mmHg ในผู้ป่วย ร้อยละ 6.2 และ diastolic blood pressure (DBP) เพิ่ม มากกว่าหรือเท่ากับ 80 mmHg ในผู้ป่วยร้อยละ 16.6

ส่วนในผู้ป่วย MDS ที่มีค่าความดันโลหิตพื้นฐานปกติ พบว่า SBP เพิ่มมากกว่าหรือเท่ากับ 130 mmHg ในผู้ป่วยร้อยละ 29.9 และ DBP เพิ่มมากกว่าหรือเท่ากับ 80 mmHg ในผู้ป่วยร้อยละ 16.4¹⁰

3. ยาอาจทำให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์จากการศึกษาในหนูและกระต่ายพบว่า ตัวอ่อนของสัตว์ทดลองมีขนาดตัวเล็กลงเพิ่มอุบัติการณ์ของความผิดปกติทางกระดูกและเสียชีวิตได้ ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาผลกระทบของยาต่อการตั้งครรภ์ในมนุษย์ คำแนะนำคือหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์โดยการคุมกำเนิดระหว่างการได้รับยา^{6,10}

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดข้อ เวียนศีรษะ คลื่นไส้ ถ่ายเหลว ไอ ปวดท้อง หายใจลำบาก ความดันโลหิตสูง กรดยูริกสูง และภาวะภูมิไวเกิน ส่วนผลข้างเคียงที่มีแนวโน้มจะเกิดในระดับเกรด 3 ขึ้นไป ได้แก่ อาการปวดกระดูก กรดยูริกสูง และความดันโลหิตสูง^{11,13,14}

ความเป็นพิษของยา

เนื่องจาก luspatercept มีค่าครึ่งชีวิตยาว ดังนั้นการพิจารณาให้ยาจึงควรมีการติดตามระดับฮีโมโกลบิน ในผู้ป่วย beta-thalassemia ขนาดยาไม่ควรเกิน 1.25 mg/kg และในผู้ป่วย MDS ที่มีความเสี่ยงต่ำ ขนาดยาไม่ควรเกิน 1.75 mg/kg เพื่อหลีกเลี่ยงความเป็นพิษสิ่งที่ต้องพิจารณาเป็นหลักคือ อาการไม่พึงประสงค์ของยา ได้แก่ ปวดกระดูก ความดันโลหิตสูง กรดยูริกสูง อ่อนเพลีย ท้องเสีย อ่อนแรง คลื่นไส้ และเวียนศีรษะ รวมทั้งต้องมีการตรวจสุขภาพร่างกายเป็นประจำด้วย¹³⁻¹⁵

ข้อห้ามในการใช้ยา

แม้ว่า luspatercept จะไม่มีข้อจำกัดในการใช้ยา แต่การไปกระตุ้นกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงนั้นจะนำไปสู่ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และความดันโลหิตสูงได้ ดังนั้นในกลุ่มผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยที่

ให้ฮอร์โมนทดแทน ควรได้รับคำแนะนำก่อนให้ยา¹³

ในผู้ป่วยหญิงที่วางแผนมีบุตร การให้ยามีความเสี่ยงต่อการก่อกำเนิดทารกได้ ดังนั้นจำเป็นต้องแนะนำให้คุมกำเนิดระหว่างให้ยาอย่างน้อยที่สุด 3 เดือนหลังจากให้ยาครั้งสุดท้าย ส่วนในมารดาให้นมบุตรจำเป็นต้องแนะนำให้หยุดให้นมระหว่างให้ยาอย่างน้อยที่สุด 3 เดือนหลังจากให้ยาครั้งสุดท้าย¹⁰

การติดตามการใช้ยา

ก่อนการให้ยาจำเป็นต้องประเมินและทบทวนผลฮีโมโกลบิน และค่าการทำงานของตับก่อนทุกครั้งเพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่เหมาะสม

ก่อนการให้ยาควรมีการวัดความดันโลหิตก่อนทุกครั้ง เนื่องจากยาอาจทำให้ความดันโลหิตสูง³

การเตรียมยาก่อนบริหาร

ยาเป็นผงสีขาวบรรจุในขวดยาซึ่งมี 2 ความแรง ได้แก่ 25 mg และ 75 mg ยาต้องผสมด้วย sterile water for injection, USP เท่านั้น โดยขนาด 25 mg ผสม sterile water for injection 0.68 mL ได้ความเข้มข้นสุดท้าย 25 mg/0.5 mL ขนาด 75 mg ผสม sterile water for injection 1.6 mL ได้ความเข้มข้นสุดท้าย 75 mg/1.5 mL¹⁰

การเก็บรักษาและความคงตัวของยา

- ยาที่ผสมแล้วเก็บที่อุณหภูมิห้องที่ 20–25 องศาเซลเซียส มีความคงตัว 8 ชั่วโมง¹⁰
- ยาที่ผสมแล้วเก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2–8 องศาเซลเซียส มีความคงตัว 24 ชั่วโมง และห้ามนำยาเก็บในช่องแช่แข็ง¹⁰
- ยาที่ยังไม่ได้ผสมให้เก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2–8 องศาเซลเซียส และป้องกันแสง¹⁰

สรุป

Luspatercept เป็นยากลุ่ม erythroid maturation agent ชนิดแรกที่สามารถเพิ่มการสร้างเม็ดเลือดแดง

ได้อย่างมีประสิทธิภาพในผู้ป่วย beta-thalassemia และผู้ป่วย myelodysplastic syndromes จากการรวบรวมข้อมูลเท่าที่มีในปัจจุบัน ยามีความปลอดภัยสูง ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ อาการปวดกระดูก กรดยูริกสูง และความดันโลหิตสูง ส่วนที่ต้องพิจารณาเมื่อมีการให้ยา คือ การติดตามระดับฮีโมโกลบิน การทำงานของตับ การวัดความดันโลหิตทุกครั้งก่อนให้ยา และภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ซึ่งมี

โอกาสเกิดขึ้นได้เนื่องจากยาไปกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง จึงต้องระวังเป็นพิเศษในกลุ่มผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง และผู้ป่วยที่ให้ฮอร์โมนทดแทน สำหรับประเทศไทย luspatercept จะเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย beta-thalassemia และผู้ป่วย myelodysplastic syndromes เมื่อยาได้รับการขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เอกสารอ้างอิง

1. มูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย. ระบาดวิทยา. ใน: จิตสุตา บัวขาว, ศิวพร สังรวม, สมธิกร เย็นวัฒนา, ภัทรภรณ์ สมศรี, ลลิตา พนาคร, บุหลัน ภูสุตสูง, บรรณาธิการ. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียในเวชปฏิบัติทั่วไป. พิมพ์ครั้งที่ 1. นนทบุรี: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์ องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึกในพระบรมราชูปถัมภ์; 2560. หน้า 3-4.
2. Cappellini MD, Motta I. New therapeutic targets in transfusion-dependent and -independent thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017(1):278-83. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.278.
3. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. Management of transfusion dependent thalassemia (TDT): a short guide [Internet]. Nicosia: Thalassaemia International Federation; [cited 2022 November 18]. Available from: <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/a-short-guide-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-2022/>
4. เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธารัง. โรคเลือดจางเอ็มดีเอส [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย; 2562 [สืบค้นเมื่อ 13 พ.ย. 2565]. สืบค้นจาก: <http://tsh.or.th/Knowledge/Details/54>
5. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U. Myelodysplastic syndromes: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(2):142-56. PMID: 33221366.
6. ศุภชัย เอกวัฒนกิจ. ความก้าวหน้าในวงการธาลัสซีเมีย. จุลสารชมรมโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย. 2563;45 (6):10-2.
7. Kubasch AS, Platzbecker U. Setting fire to ESA and EMA resistance: new targeted treatment options in lower risk myelodysplastic syndromes. Int J Mol Sci. 2019;20(16):3853. doi: 10.3390/ijms20163853.
8. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for RebzozyL. International non-proprietary name: luspatercept. Procedure No. EMA/CHMP/270924/2020 [Internet]. Amsterdam: EMA; 2020 [cited 2022 Aug 24]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf
9. Madan U, Bhasin H, Dewan P, Madan J. Improving ineffective erythropoiesis in thalassemia: a hope on the horizon. Cureus. 2021;13(10):e18502. PMID: 34754662. doi: 10.7759/cureus.18502.
10. Celgene Corporation. RebzozyL's prescription information [Internet]. Summit: Celgene Corporation; 2022. [cited 2022 Aug 24]. Available from: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_reblozyl.pdf
11. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. A phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. N Engl J Med. 2020;382(13):1219-31. doi: 10.1056/NEJMoa1910182.
12. Farmakis D, Porter J, Taher A, Cappellini MD, Angastiniotis M, Eleftheriou A. 2021 Thalassaemia interna-

- tional federation guidelines for the management of transfusion-dependent thalassemia. *Hemasphere*. 2022;6(8):e732. PMID: 35928543. doi: 10.1097/HS9.0000000000000732.
13. Patel B, Moosavi L. Luspatercept. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Aug 24]. PMID: 32809470. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809470/>
14. Platzbecker U, Germing U, Götze KS, Kiewe P, Mayer K, Chromik J, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1338-47. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30615-0.
15. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2020; 382(2):140-51. doi: 10.1056/NEJMoa1908892.

คำชี้แจง

การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>

ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่เว็บไซต์
ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ
และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทาง
เภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)

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

เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่
ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป

ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์

Index to Volume 32

The index to volume 32 is a subject index in alphabetical order

Index**A**

ACEIs-induced angioedema p.257
acetylcholine p.270
acetyl-CoA p.173
acetyl-L-carnitine p.183
ACIP p.149
acute kidney injury p.234
acute respiratory distress syndrome p.243
acyl-CoA p.173
amisulpride p.220, 222, 226
ammonia p.88
Andrographis paniculata p.77
antibiogram p.3
antibiotic options index p.3
antibody cocktail p.78
anti-cytokines p.77
antifibrinolytic agents p.16
anti-HBs p.150
antimetabolites p.127
antimicrobial resistance p.3
antipsychotic drug p.116
antipsychotics p.220
anti-SARS-CoV-2 p.82
antivirals p.77
AOI p.3
arginase p.91
arginine p.88, 98
argininosuccinate lyase p.90
argininosuccinate synthase p.90
aripiprazole p.46, 220, 222, 227
ARMOR p.191, 192
ARTS-DN p.140

ARTS-HF p.140
ascites p.156
assess p.192
atorvastatin p.235

B

Barnes akathisia rating scale p.49
BARS p.49
BELIEVE p.298
benralizumab p.65
benzodiazepines p.268
beta-thalassemia p.295, 298
beyond-use date p.107
bradykinin p.250, 254
bradykinin B2 receptor antagonist p.253
brexpiprazole p.43
bromocriptine p.220

C

C1 inhibitor p.249
cabergoline p.220
calcium gluconate p.29
captopril p.254
carbamoylphosphate synthetase I p.89
cardiopulmonary bypass p.16
carnitine p.99
carnitine deficiency p.179
carvedilol p.159, 161
casirivimab p.79
cataplexy p.272
CDC p.149
CDSS p.238

ceftazidime p.235
chimeric antibody p.78
chlorine gas p.242
chronic kidney disease p.234
cirrhosis p.156
cisplatin-induced nephrotoxicity p.107
citrin p.90
citrulline p.88
clozapine p.220, 227
cognitive behavior therapy p.42
colistin p.235
complement p.250
computerized decision support systems p.238
computerized physician order entry p.238
COVID-19 p.76
CPOE p.238

D

danazol p.253
decompensated cirrhosis p.159
decontamination p.244
deferasirox p.295
deferiprone p.295
deferoxamine p.295
deficient metabolites p.93
diabetes mellitus p.204
dihydrofolate reductase p.127
direct inoculation p.110
dopamine p.41
dopamine agonists p.220
doxepin p.268
drug related problems p.205
drug stability p.107
dual orexin receptor antagonist p.269, 282
dulaglutide p.286
dyspnea p.243

E

ecallantide p.253
eGFR p.232
electroconvulsive therapy p.42
empagliflozin p.289
eosinophilic asthma p.62, 72
EPS p.42
erythroid maturation agent p.297
erythropoietin p.296
ethinylestradiol p.288
exenatide p.286
extrapyramidal symptoms p.42

F

FAST-1 p.255
FAST-2 p.256
FAST-3 p.256
fasting blood sugar p.205
fatty-acyl-carnitine p.173
FBS p.205
FIDELIO-DKD p.142, 144
FIDELITY p.144
FIGARO-DKD p.143, 144
finerenone p.135
fluoric acid p.29
fluorine p.29
fluorohydric acid p.30
fluorosis p.32
fluphenazine p.120
folate antimetabolites p.128
folic acid p.128

G

GLP-1 RAs p.286
glucagon-like peptide-1 receptor agonists p.286
gynecomastia p.220

H

HAE p.249
HAE with normal C1-INH p.249
HbA1c p.205, 286
HBsAb p.149
HBsAg p.148-149
hemoglobin A1c p.205
hepatorenal syndrome p.156
hepcidin p.295
hereditary angioedema p.249
hirsutism p.220
human antibody p.78
humanized antibody p.78
hydrochloric acid p.242
hydrofluoric acid p.29
hydrogen fluoride p.30
hyperammonemia p.89
hyperprolactinemia p.220
hypochlorous p.242
hypocretin p.270

I

icatibant p.253
imdevimab p.79
immune complex-mediated glomerulopathy p.148
inborn errors of metabolism p.88
inflammatory cytokine p.135
inherited metabolic disorders p.88
insomnia p.267
insulin p.202
iodometric titration p.109
ipratropium bromide p.244
isoflurane p.19
isophane insulin p.204
isovaleryl-L-carnitine p.184

K

kallikrein p.250
kallikrein inhibitor p.253

L

L-carnitine p.172
lemborexant p.277, 280
leucovorin p.128
levonorgestrel p.289
luspatercept p.296
lysine analogue p.16

M

major depressive disorder p.52
mannitol p.106
MAST p.192
Medication Adherence Scale in Thais p.192
melatonin p.270
melatonin agonist p.268
meropenem p.235
metformin p.227, 288, 290
methotrexate p.126
mineralocorticoid receptor p.134
minimize p.192
modified Bier's block p.32
monoclonal antibody p.67, 78
myelodysplastic syndromes p.296

N

N6-trimethyllysine p.173
nadolol p.159, 161
narcolepsy p.272
nebulizer p.244
negative symptoms p.41
Neutral Protamine Hagedorn p.204
nitrogen scavengers p.93

non-benzodiazepines p.268
noncardiogenic pulmonary edema p.243
non-rapid eye movement p.269
non-selective beta blockers p.157
norepinephrine p.270
NPH p.204
NREM p.269

O

olanzapine p.220
optimize p.192
orexin p.270, 274, 277
ornithine p.88
ornithine transcarbamylase p.89
osmotic diuretics p.107
osteoporosis p.220
oxidative stress p.135

P

paliperidone p.220, 222, 226, 227
PANSS p.48
paroxysmal dyskinesia p.117
PEEP p.244
personal and social performance scale score
p.50
PIONEER p.289, 290
piperacillin-tazobactam p.235
plasmin p.16
polypharmacy p.191
portal hypertension p.157, 159
positive and negative syndrome scale p.48
positive end expiratory pressure p.244
positive symptoms p.41
posttranslational modification p.173
PRAEQ p.224
prekallikrein p.250

premixed 70/30 insulin p.205
PRL-raising p.220
PRL-sparing p.220
problematic pathogens p.5
process C p.269
process S p.269
pro-fibrotic molecules p.135
propionyl-L-carnitine p.183
propranolol p.159, 161
PSP p.50
pulmonary edema p.242

Q

quetiapine p.220, 227

R

rapid-eye movement p.269
reassess p.192
recombinant hepatitis B vaccine p.150
refractory ascites p.156, 157, 158
regular insulin p.204
REM p.269
renal impairment p.232
renal injury p.148
review p.192
rHuEPO p.180
RI p.204
ring sideroblasts p.296
risperidone p.120, 220, 222, 227

S

salbutamol p.244
SARS-CoV-2 p.76
SAS p.49
schizophrenia p.40
SDAM p.43

semaglutide p.286
serotonin p.270
serotonin-dopamine activity modulator p.43
SERPING1 p.249
SGLT-2 inhibitor p.289
Simpson-Angus scale p.49
SMAD 2/3 p.296
sodium benzoate p.93, 98
sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor p.289
sodium hypochlorite p.242
sodium phenylacetate p.93
spike protein p.76
sterility test p.110
steroidal MR antagonists p.135
steroid hormone receptor p.134
subjective time to sleep onset p.281
subjective total sleep time p.281
subjective wake-after-sleep onset p.281
suvorexant p.274, 280

T

tardive dyskinesia p.117
thalassemia p.295
thyroxine p.289

tranexamic acid p.16, 255
tranexamic acid-induced seizure p.21
transforming growth factor-beta p.296
transfusion dependent thalassemia p.295
trimethylamine p.183
type 1 HAE p.249
type 2 diabetes p.285
type 2 HAE p.249

U

UCDs p.88
urea cycle p.88
urea cycle disorders p.88

V

vancomycin p.235
variceal bleeding p.156
visual observation p.109

W

withdrawal symptoms p.53

Z

zolpidem p.280

