



นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

การสำรวจงานบริหารทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ของภาครัฐ 1
มนทยา สุนันท์วัฒน์, สมหญิง พุ่มทอง, เทพนคร แสนเนียน, สุมันทนา สังชา, พัชรี ดวงจันทร์

อุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019:
การศึกษาเชิงสังเกตนาน 1 ปี 19
ปวิชาติ โมฬี, จันทิมา โยธาพิทักษ์

พิษวิทยา (Toxicology)

ภาวะพิษจากแมงดาทะเล 39
ฐิติพล เขียวลักษณ์

บทความปริทัศน์ (Review Article)

ยายับยั้งพีซีเอสเค 9 48
วรวรรณ ตั้งจิตเพียรพงศ์

ความปลอดภัยทางยา (Drug Safety)

กรณีศึกษาการเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นจากยา alteplase 66
ปรีฉัตร ตัวมูล, ทิภาดา สามสีทอง

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

Tixagevimab/Cilgavimab: โมโนโคลนอลแอนติบอดี ในโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19) 78
สรารัฐ กิตติเกษมสุข

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

Daridorexant: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคนอนไม่หลับ 93
สุวิชา สเวกกุลชล

Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล



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

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเผยแพร่ผลงานวิจัย ผลงานทางวิชาการ และนวัตกรรมที่เกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงานทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลหรือสถานบริการสาธารณสุข ให้กับเภสัชกร บุคลากรสาธารณสุข บุคลากรทางการแพทย์ นักวิจัย อาจารย์ และนักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา
2. เพื่อให้บริการการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์แก่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) และผู้สนใจ
3. เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลความรู้ทางวิชาการ และนวัตกรรมด้านเภสัชกรรม ที่สามารถนำไปปฏิบัติได้จริง รวมทั้งสามารถชี้แนะและขับเคลื่อนการพัฒนางานเภสัชกรรมโรงพยาบาลในระดับประเทศและ/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.ลักขณา สุวรรณน้อย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ญ. ศยามล สุขชา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ภก. ศุภทัต ชุมชุมวัฒน์ 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. เชิดชัย สุนทรภาส คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

รศ.ดร.ภก. ชีระ ฤทธิรอด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.ภญ. วีรวรรณ อุทัยภักดี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.ภญ. พัทธวีภา สุวรรณพรหม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
รศ.ดร.ภญ. ศิริตรี สุทธิจิตต์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ผศ.ดร.ภญ. ภูษวัญ อรุณมานะกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ผศ.ภญ. เรวดี เจนร่วมจิต 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. พรวลัย 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 – ห้ามแก้ไขตัดแปลง, Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)

Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ปีที่ 33 ฉบับที่ 1 ม.ค. - เม.ย. 2566

Vol 33 No 1 Jan - Apr 2023

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

- การสำรวจงานบริหารทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ของภาครัฐ 1
มนทยา สุนันท์วิวัฒน์, สมหญิง พุ่มทอง, เทพนคร แสนเนียน, สุเมธนา สังชา, พัชรี ดวงจันทร์
- อุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019:
การศึกษาเชิงสังเกตนาน 1 ปี 19
ปวิชาติ โมฬี, จันทิมา โยธาพิทักษ์

พิษวิทยา (Toxicology)

- ภาวะพิษจากแมงดาทะเล 39
ฐิติพล เยาวลักษณ์

บทความปริทัศน์ (Review Article)

- ยายับยั้งพีซีเอสเค 9 48
วรวรรณ ตั้งจิตเพียรพงศ์

ความปลอดภัยทางยา (Drug Safety)

- กรณีศึกษาการเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นจากยา alteplase 66
ปรีฉัตร ตัวมูล, จิภาดา สามสีทอง

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

- Tixagevimab/Cilgavimab: โมโนโคลนอลแอนติบอดี ในโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19) 78
สรารุณ กิตติเกษมสุข

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

- Daridorexant: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคนอนไม่หลับ 93
สุวิชา สเวกุลชล

บทบรรณาธิการ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 อยู่กับเรามาตั้งแต่ปลายปี พ.ศ. 2562 มีการกลายพันธุ์ และยังคงระบาดอยู่ ประชาชนชาวไทยจึงยังมีโอกาสเจ็บป่วยด้วยโรคนี้ได้แม้กระทรวงสาธารณสุขจะเปลี่ยนสถานะของโรคจากโรคติดต่ออันตรายเป็นโรคติดต่อที่ต้องเฝ้าระวังก็ตาม

วารสารฉบับแรกของปี พ.ศ. 2566 นี้ประกอบด้วยบทความจำนวน 7 เรื่อง เรื่องแรก เป็นบทความวิจัย เรื่องการสำรวจงานบริหารทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ของภาครัฐ การศึกษานี้แสดงให้เห็นสถานการณ์งานบริหารทางเภสัชกรรม ทั้งงานผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน โดยมีกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการดูแลการใช้ยาของผู้ป่วยซึ่งเป็นงานบริหารทางเภสัชกรรมพื้นฐานที่จำเป็น เช่น การประสานรายการยา การให้คำปรึกษาการใช้ยาแก่ผู้ป่วยก่อนกลับบ้าน มีการดำเนินงานเกือบทุกโรงพยาบาล แต่การติดตามระดับยาในเลือด และการประสาน/ส่งต่อ ปัญหาการใช้ยาที่พบในโรงพยาบาลไปยังเภสัชกรที่รับผิดชอบงานปฐมนุญ มีการดำเนินงานในบางโรงพยาบาลเท่านั้น

บทความเรื่องที่สอง เป็นบทความวิจัย เรื่องอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 การศึกษานี้ทำให้ทราบว่า ชนิดของวัคซีนมีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้แตกต่างกัน เนื่องจากมีกระบวนการผลิตที่ต่างกัน นอกจากนี้ เพศ อายุ และโรคประจำตัว ก็เป็นปัจจัยเช่นกัน

บทความเรื่องที่สาม เป็นบทความพิษวิทยา เรื่อง ภาวะพิษจากแมงดาทะเล บทความนี้ให้ความรู้ที่แมงดาทะเลที่มีพิษมีหน้าตาอย่างไร ส่วนไหนเป็นพิษ และฤดูกาลไหนที่มีโอกาสได้รับภาวะพิษมาก และเมื่อได้รับพิษแล้วจะเกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงโดยเฉพาะกล้ามเนื้อที่ระบบทางเดินหายใจ และอาจเกิดภาวะหยุดหายใจ ทั้งนี้ไม่มียาด้านพิษหรือการรักษาที่เฉพาะเจาะจง จึงควรไปโรงพยาบาลทันทีเพื่อรับการรักษา

บทความเรื่องที่สี่ เป็นบทความปริทัศน์ เรื่อง ยายับยั้งฟิซีเอสเค 9 กลุ่มยานี้เป็นกลุ่มใหม่ ใช้เป็นยารักษาภาวะไขมันในเลือดสูงทั้งไม่ใช้จากพันธุกรรมและจากพันธุกรรมในผู้ป่วยที่ไม่สามารถลด LDL-cholesterol ได้ตามเป้าหมายด้วยยากกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่สามารถทนได้หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยากลุ่ม statin ได้หรือมีข้อห้ามใช้ต่อยากลุ่ม statin

บทความเรื่องที่ห้า เป็นบทความความปลอดภัยทางยา เรื่อง กรณีศึกษาการเกิดภาวะบวมที่ปากและลิ้นจากยา alteplase ยานี้ใช้เป็นยาละลายลิ่มเลือด โดยเป็นยาทางเลือกหลักสำหรับรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบแบบเฉียบพลัน ซึ่งมีการใช้ในกรณีศึกษาแล้วเกิดภาวะบวมที่ปากและลิ้น ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงน้อย แต่อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจรุนแรงจนถึงเสียชีวิตได้ จึงควรเฝ้าระวัง

บทความเรื่องที่หก เป็นบทความข้อมูลทางยา เรื่อง Tixagevimab/Cilgavimab: โมโนโคลนอลแอนติบอดีในโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19) บทความนี้ให้ข้อมูลของยาใหม่ ที่มีข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันก่อนสัมผัสโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 โดยเป็นยาฉีดสูตรผสมของโมโนโคลนอลแอนติบอดีออกฤทธิ์ยาว 2 ชนิด

บทความเรื่องที่เจ็ด เป็นบทความการศึกษาต่อเนื่อง เรื่อง Daridorexant: ทางเลือกใหม่สำหรับรักษาโรคนอนไม่หลับ ยานี้ออกฤทธิ์เร็ว มีค่าครึ่งชีวิตสั้น และมีผลข้างเคียงน้อย ผู้อ่านสามารถเข้าไปอ่านรายละเอียดเพิ่มเติมและตอบคำถามเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิต ได้ 2.5 หน่วยกิต ได้ที่ www.ccpe.pharmacycouncil.org

รองศาสตราจารย์ ดร. เกษักรหญิง บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์

บรรณาธิการ

การสำรวจงานบริหารทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ของภาครัฐ

A Survey of Pharmaceutical Care Provision in Large Public Hospitals

มนทยา สุนันทิวัฒน์, ภ.บ., วท.ม. (เภสัชกรรมโรง-
พยาบาล), ปร.ด. (สังคมการแพทย์และสาธารณสุข)
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: montaya.sun@mahidol.ac.th

Montaya Sununtiwat, B.S. (Pharm.),
M.Sc. (Hospital Pharmacy),
Ph.D. (Medical and Health Social Sciences)
Faculty of Pharmacy, Mahidol University
e-mail: montaya.sun@mahidol.ac.th

สมหญิง พุ่มทอง, ภ.บ., วท.ม. (บริหารเภสัชกิจ),
ปร.ด. (เภสัชศาสตร์)
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผู้พิมพ์หลัก; e-mail: somying.pum@mahidol.ac.th

Somying Pumtong, B. Pharm, M.Sc. (Pharmacy
Administration), Ph.D. (Pharmacy)
Faculty of Pharmacy, Mahidol University
Corresponding author; e-mail: somying.pum@mahidol.ac.th

เทพนคร แสนเชื่อน, นักศึกษาเภสัชศาสตร์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: tebnakorn_602@hotmail.com

Tebnakorn Sankhuan, Undergraduate student
Faculty of Pharmacy, Mahidol University
e-mail: tebnakorn_602@hotmail.com

สุมัทนา สังชา, นักศึกษาเภสัชศาสตร์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: sumuthana.sun@gmail.com

Sumuthana Sungsa, Undergraduate student
Faculty of Pharmacy, Mahidol University
e-mail: sumuthana.sun@gmail.com

พัชรี้ ดวงจันทร์, ภ.บ., วท.ม. (เภสัชกรรมโรงพยาบาล),
ปร.ด. (การวิจัยพฤติกรรมศาสตร์ประยุกต์)
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
email: patcharo@g.swu.ac.th

Patcharee Duangchan, B. Pharm,
M.Sc. (Hospital Pharmacy),
Ph.D. (Applied Behavioral Science Research)
Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University
email: patcharo@g.swu.ac.th

บทคัดย่อ

Abstract

ความเป็นมา: การดำเนินงานบริหารทางเภสัช-
กรรมในโรงพยาบาลแตกต่างกันขึ้นกับศักยภาพและ
บริบทของโรงพยาบาล

Background: Variation of pharmaceutical
care services in hospitals was based on their
capability and context.

วัตถุประสงค์: เพื่อสำรวจกิจกรรมและลักษณะ
งานบริหารทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ของ
ภาครัฐ

Objectives: To survey the activities and
characteristics of pharmaceutical care services
in large public hospitals.

วิธีวิจัย: สำรวจแบบภาคตัดขวางในกลุ่มโรงพยา-
บาลขนาดใหญ่ (≥ 150 เตียง) ของภาครัฐในประเทศไทย
จำนวน 194 แห่ง เก็บข้อมูลระหว่างเดือนพฤศจิกายน
พ.ศ. 2563 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 โดยใช้แบบสอบถาม
ชนิดตอบด้วยตนเอง วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิง

Method: A cross-sectional survey was
conducted in large public hospitals (≥ 150
beds, $n=194$) across Thailand. Between Novem-
ber 2020 and February 2021, self-administered
questionnaires were distributed to collect data.

รับบทความ: 16 ธันวาคม 2565

แก้ไข: 15 เมษายน 2566

ตอบรับ: 17 เมษายน 2566

พรรณนาและวิธีการทดสอบไคสแควร์

ผลการวิจัย: อัตราตอบกลับของแบบสอบถามร้อยละ 47.42 สองในสามเป็นโรงพยาบาลในสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข กิจกรรมที่มีการดำเนินงานมากที่สุด คือ การประสานรายการยา ซึ่งทำในโรงพยาบาลเกือบทุกแห่ง (ร้อยละ 98.91) รองลงมาคือ การให้ข้อมูลด้านยาแก่สหวิชาชีพ และการวิเคราะห์ปัญหาการใช้ยาที่พบ (ร้อยละ 95.65 เท่ากัน) ในขณะที่การประสานและส่งต่อปัญหาการใช้ยาที่พบในโรงพยาบาลไปยังเภสัชกรที่รับผิดชอบงานปฐมภูมิ และการติดตามระดับยาในเลือด มีการปฏิบัติน้อยที่สุด (ร้อยละ 65.22 และ 34.78 ตามลำดับ) การมีกิจกรรมบริหารทางเภสัชกรรม เช่น การติดตามระดับยาในเลือด มีความสัมพันธ์กับระดับของโรงพยาบาล

สรุปผล: โรงพยาบาลขนาดใหญ่ของภาครัฐ ส่วนใหญ่ดำเนินงานบริหารทางเภสัชกรรมพื้นฐานที่จำเป็นซึ่งเป็นไปตามนโยบายของกระทรวงสาธารณสุขและมาตรฐานวิชาชีพที่กำหนด

Data were analysed by descriptive statistics and chi-square test.

Results: The response rate was 47.42%. Two-thirds were regulated by the Public Health Permanent Secretary Office within the Ministry of Public Health (MOPH). Almost all of the hospitals (98.91%) carried out medication reconciliation, followed by drug information services and analysis of drug-related problems (95.65%). Conversely, collaboration and referral of drug-related problems to primary care pharmacists as well as therapeutic drug monitoring were the lowest (65.22 % and 34.78 % respectively). Implementing certain pharmaceutical care services, such as therapeutic drug monitoring, was associated to the hospital level.

Conclusion: The majority of large public hospitals provided the essential pharmaceutical care services required by MOPH policy, and professional standards.

คำสำคัญ: งานบริหารทางเภสัชกรรม; งานบริการเภสัชกรรม; เภสัชกรรมโรงพยาบาล; โรงพยาบาลขนาดใหญ่; โรงพยาบาลรัฐ

การอ้างอิงบทความ:

มนทยา สุนันทิวัฒน์, สมหญิง พุ่มทอง, เทพนคร แสนเชื่อน, สุมัทนา สังข, พิชรี ดวงจันทร์. การสำรวจงานบริหารทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ของภาครัฐ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(1): 1-18.

Keyword: pharmaceutical care; pharmacy services; hospital pharmacy; large hospitals; public hospitals

Citation:

Sununtiwat M, Pumtong S, Sankhuan T, Sungsa S, Duangchan P. A survey of pharmaceutical care provision in large public hospitals. Thai J Hosp Pharm. 2566;33(1): 1-18.

บทนำ

เภสัชกรโรงพยาบาลมีบทบาท หน้าที่และความรับผิดชอบในการจัดการระบบยาซึ่งครอบคลุมตั้งแต่การคัดเลือก จัดซื้อจัดหา กระจายและการใช้ยา ให้เกิดประสิทธิภาพและประสิทธิผล สำหรับการดูแลการใช้-

ยาในผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการบริหารทางเภสัชกรรม (pharmaceutical care) ซึ่งหมายถึงความรับผิดชอบต่อการบำบัดรักษาด้วยยาเพื่อให้บรรลุผลการรักษาและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของผู้ป่วย เภสัชกรจึงมีหน้าที่ในการดูแลผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อให้เกิดการใช้ยาอย่างเหมาะสม

และเกิดผลลัพธ์ด้านสุขภาพที่ดี^{1,2} ทั้งนี้เภสัชกรต้องทำงานร่วมกับสหวิชาชีพในการทำกิจกรรมต่าง ๆ เช่น ตรวจ-สอบ ดูแล ค้นหาปัญหาและป้องกัน/แก้ไขความเจ็บป่วยที่เกี่ยวข้องกับยา สำหรับประเทศไทยนั้นการพัฒนาทางด้านบริหารทางเภสัชกรรมมีอย่างต่อเนื่อง และมีงานวิจัยจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่า การบริหารทางเภสัชกรรมโดยส่วนใหญ่ส่งผลดีต่อผลการรักษาผู้ป่วย³

โรงพยาบาลแต่ละแห่งอาจมีรูปแบบและวิธีการปฏิบัติงานบริหารทางเภสัชกรรมแตกต่างกันขึ้นกับระดับศักยภาพและบริบท เช่น โรงพยาบาลขนาดใหญ่ ระดับตติยภูมิและโรงเรียนแพทย์ เน้นการดูแลผู้ป่วยเฉพาะโรคตามความเชี่ยวชาญเฉพาะทาง รายการยามีจำนวนมากและส่วนใหญ่มีอัตราการใช้บุคลากรทางการแพทย์รวมทั้งเภสัชกรจำนวนมาก จึงมักมีการมอบหมายให้เภสัชกรแต่ละคนมีบทบาทหน้าที่รับผิดชอบในแต่ละงานได้อย่างชัดเจน เช่น การบริหารทางเภสัชกรรมบนหอผู้ป่วย การเตรียมยาผู้ป่วยเฉพาะราย การติดตามระดับยาในเลือด ในขณะที่โรงพยาบาลระดับตติยภูมิมีกำลังคนจำกัดกว่าและเป้าหมายการบริการที่กว้างทั้งการดูแลรักษาผู้ป่วยเบื้องต้น ดูแลความปลอดภัยของชุมชนและสร้างเสริมสุขภาพ ดังนั้น ลักษณะการบริการและความรับผิดชอบของเภสัชกรจะแตกต่างไปจากโรงพยาบาลขนาดใหญ่ระดับตติยภูมิ⁴

งานวิจัยที่ผ่านมาของไทย มีการศึกษาภาพรวมการดำเนินงานหรือกิจกรรมของเภสัชกรโรงพยาบาล เช่น การสำรวจการทำกิจกรรมหลักต่าง ๆ แต่ไม่ได้เน้นรายละเอียดกิจกรรม⁵ ส่วนใหญ่มักศึกษาลักษณะหรือรูปแบบเฉพาะของงานใดงานหนึ่ง เช่น การประสานรายการยา^{6,7} การประเมินการใช้ยา⁸⁻¹¹ การทบทวนการสั่งใช้ยา¹² มีการศึกษาสถานการณ์การบริหารทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลชุมชน¹³ แต่ยังไม่พบการศึกษาในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ ซึ่งการปฏิบัติงานของเภสัชกรในโรงพยาบาลแต่ละแห่ง/ระดับจะมีความกว้างและความลึกแตกต่างกัน ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาการดำเนินงานกิจกรรมและงานบริหารทางเภสัชกรรมทั้งในภาพรวมและรายละเอียดของกิจกรรมย่อยของงานในโรงพยาบาลขนาดใหญ่

ข้อมูลดังกล่าวน่าจะเป็นประโยชน์ในการพัฒนาคุณภาพงานบริหารทางเภสัชกรรมต่อไป

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อสำรวจการดำเนินงานบริหารทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ของภาครัฐ

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อสำรวจกิจกรรมงานบริหารทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ของภาครัฐ
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการมีกิจกรรมงานบริหารทางเภสัชกรรมกับระดับของโรงพยาบาล

วัสดุและวิธีการวิจัย

การสำรวจแบบภาคตัดขวาง (cross-sectional survey research)

ประชากร

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา คือ โรงพยาบาลของรัฐเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ 1) สังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข (สป.) ระดับตติยภูมิโดยใช้เกณฑ์ตามแผนการพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (service plan) คือ A (โรงพยาบาลศูนย์), S (โรงพยาบาลทั่วไปขนาดใหญ่), M1 (โรงพยาบาลทั่วไปขนาดเล็ก)¹⁴ และ 2) สังกัดกระทรวงอื่นที่ไม่ใช่ สป. มีจำนวนเตียงมากกว่าหรือเท่ากับ 150 เตียง

มีโรงพยาบาลที่เป็นไปตามเกณฑ์การคัดเลือกจำนวน 194 แห่ง ผู้ตอบแบบสอบถาม คือ หัวหน้ากลุ่มงาน/ฝ่ายเภสัชกรรม หรือผู้ที่ได้รับมอบหมายจากหัวหน้า

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

การพัฒนาแบบสอบถามเริ่มต้นจากการทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้องร่วมกับการพิจารณาเกณฑ์และข้อกำหนดต่าง ๆ จากองค์กรสุขภาพที่เกี่ยวข้อง¹⁵⁻¹⁸ จากนั้นมีการสนทนากลุ่มเภสัชกรโรงพยาบาลที่มีประสบการณ์ในการทำงานบริหารทางเภสัชกรรม อาจารย์สาขาเภสัชกรรมคลินิก และผู้วิจัยหลัก รวม 7 คน เพื่อค้นหาประเด็นสำคัญของงานและลักษณะงานบริหารทาง

เภสัชกรรม ได้ร่างแบบสอบถามฉบับแรก แบบสอบถามที่พัฒนาขึ้นนี้ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องเชิงเนื้อหา (content validity) โดยอาศัยดุลยพินิจจากผู้เชี่ยวชาญ 3 ท่าน เป็นเภสัชกรโรงพยาบาล 2 ท่าน และ อาจารย์จากคณะเภสัชศาสตร์ที่มีประสบการณ์การทำงานในโรงพยาบาล 10 ปี 1 ท่าน พิจารณาให้คะแนนและหาค่าดัชนีความสอดคล้องของเนื้อหาจากค่าดัชนี IOC (index of item-objective congruence) หากมีค่าดัชนีมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 แสดงว่าข้อคำถามนั้นมีความถูกต้องเชิงเนื้อหา และสามารถใช้ได้ แต่หากค่าดัชนีน้อยกว่า 0.5 ข้อคำถามนั้นจะนำไปปรับปรุงแก้ไข จากนั้น จึงทดลองใช้ (try out) แบบสอบถามก่อนนำไปใช้จริง โดยให้เภสัชกรในโรงพยาบาลที่ใกล้เคียงกับกลุ่มตัวอย่าง จำนวน 5 แห่ง เป็นผู้ตอบแบบสอบถามเพื่อตรวจสอบความเหมาะสมและความเข้าใจข้อความและภาษาใช้ รวมทั้งรูปแบบของข้อคำถามและคำตอบ หลังจากทดลองใช้แล้วมีการปรับปรุงข้อความในแบบสอบถามอีกครั้ง ก่อนใช้เก็บข้อมูลจริง

ในการศึกษานี้ ให้นิยามเชิงปฏิบัติของ “งานบริหารทางเภสัชกรรม” มีความหมายครอบคลุมงานบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก (ambulatory clinic) และผู้ป่วยใน (acute care) เป็นกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการดูแลการใช้ยาของผู้ป่วย เพื่อให้เกิดประโยชน์ปลอดภัย และผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี ภายใต้การทำงานของสหวิชาชีพ ซึ่งประกอบด้วยกิจกรรม 12 ด้าน ได้แก่ 1) การทบทวนคำสั่งใช้ยา 2) การให้คำปรึกษาการใช้ยาแก่ผู้ป่วย 3) การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก ใน ambulatory clinic 4) การประสานรายการยา 5) การจัดการอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา 6) การประเมินการใช้ยา 7) การติดตามระดับยาในเลือด 8) การให้ข้อมูลด้านยาแก่สหวิชาชีพ 9) การค้นหาปัญหาการใช้ยา 10) การตรวจเยี่ยมผู้ป่วยในที่หอผู้ป่วย 11) การเตรียมยาสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย และ 12) การประสานและส่งต่อปัญหาการใช้ยาที่พบไปยังเภสัชกรที่รับผิดชอบงานปฐมภูมิ

เครื่องมือในการเก็บรวบรวมข้อมูล คือ แบบสอบ-

ถามชนิดตอบด้วยตนเอง (self-administered questionnaire) แบ่งเป็น 4 ตอน ดังนี้

ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของโรงพยาบาล จำนวน 11 ข้อ ได้แก่ สังกัด ประเภท จำนวนเตียง (ตามที่เปิดบริการจริง) อัตราการครองเตียง จำนวนใบสั่งยาผู้ป่วยนอก จำนวนใบสั่งยาผู้ป่วยใน จำนวนวันนอนเฉลี่ย ระบบบันทึกคำสั่งการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยนอก ระบบบันทึกคำสั่งการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยใน ช่องทางการเข้าถึงข้อมูลของผู้ป่วยโดยเภสัชกร และ ข้อมูลผู้ป่วยที่เภสัชกรสามารถเข้าถึงได้ ลักษณะคำตอบมีทั้งแบบเลือกตอบและปลายเปิด

ตอนที่ 2 ข้อมูลบุคลากรของกลุ่มงานเภสัชกรรม จำนวน 8 ข้อ ได้แก่ จำนวนเภสัชกรที่ปฏิบัติงานเต็มเวลา (full time) ที่ทำงานอยู่จริง เภสัชกรที่รับผิดชอบงานบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก เภสัชกรที่รับผิดชอบงานบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยใน เภสัชกรที่เวียนเข้ามาช่วยงานบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก เภสัชกรที่ปฏิบัติงานไม่เต็มเวลา (part time) จำนวนหอผู้ป่วยที่ดำเนินงาน acute care, จำนวนกลุ่มผู้ป่วยที่ดำเนินงาน acute care (ตาม service based) และจำนวนคลินิกที่ดำเนินงาน ambulatory care

ตอนที่ 3 การดำเนินงานบริหารทางเภสัชกรรม จำนวน 12 กิจกรรม ตามนิยามเชิงปฏิบัติการ

ตอนที่ 4 ความคิดเห็นเพิ่มเติม

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยส่งแบบสอบถามพร้อมหนังสือแนะนำและเอกสารชี้แจงโครงการวิจัยเพื่อขอความอนุเคราะห์ในการตอบแบบสอบถามทางไปรษณีย์ถึงหัวหน้ากลุ่มงาน/ฝ่ายเภสัชกรรม การส่งแบบสอบถามกลับคืนผู้วิจัยสามารถทำได้ทั้งทางไปรษณีย์หรือส่งผ่านระบบออนไลน์ (e-questionnaire) อย่างใดอย่างหนึ่ง เก็บรวบรวมข้อมูลระหว่างเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2563 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 (4 เดือน)

การวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนประจำคณะทันตแพทยศาสตร์ และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล หมายเลข 2020/044.0809

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (แสดงค่าเป็น ความถี่ ร้อยละ พิสัย ค่ามัธยฐาน และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) และ ใช้วิธีการทดสอบไคสแควร์ (chi-square test) เพื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างการมีกิจกรรมการบริหารทางเภสัชกรรมของโรงพยาบาลกับระดับของโรงพยาบาล โดยใช้โปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูลสำเร็จรูป กำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05

ผลการศึกษา

ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของโรงพยาบาล

ผู้วิจัยได้รับแบบสอบถามกลับจากโรงพยาบาลจำนวน 92 จาก 194 แห่ง (อัตราตอบกลับ ร้อยละ 47.42) ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยแบ่งโรงพยาบาลออกเป็น 5 ระดับ (กลุ่ม) โดย 3 กลุ่มแรกใช้เกณฑ์ตาม service plan คือ M1, S และ A ส่วนอีก 2 กลุ่ม คือ โรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์ และ โรงพยาบาลสังกัดอื่น ๆ นอก สป. ซึ่งรวมกระทรวงอื่นด้วย เช่น กรมการแพทย์ กรมสุขภาพจิต กรุงเทพมหานคร และกระทรวงอื่น ๆ มีประมาณ

สองในสามของโรงพยาบาลที่ตอบกลับสังกัด สป. และมีโรงเรียนแพทย์ประมาณร้อยละ 10 (ตารางที่ 1) เมื่อสอบถามถึงศักยภาพของโรงพยาบาล พบว่ามีศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ (excellence center) ด้านหัวใจ มะเร็ง และ ทารกแรกเกิด ร้อยละ 40.2, 31.5 และ 29.3 ตามลำดับ และมีโรงพยาบาลเฉพาะทาง เช่น จิตเวช มะเร็ง ยาเสพติด ร้อยละ 12

จำนวนเตียงเพิ่มขึ้นตามระดับหรือศักยภาพของโรงพยาบาล (ตารางที่ 2) เมื่อพิจารณาสัดส่วนการบันทึกคำสั่งการใช้ยาของแพทย์ผ่านโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (computerized physician order entry: CPOE) พบว่า แผนกผู้ป่วยนอก ร้อยละ 60-90 แพทย์บันทึกคำสั่งการใช้ยาแบบ CPOE ในขณะที่แผนกผู้ป่วยในนั้น กว่าร้อยละ 85 แพทย์ใช้วิธีเขียนใบสั่งยาเป็นหลัก (ตารางที่ 3)

เภสัชกรเข้าถึงข้อมูลของผู้ป่วยได้หลายช่องทาง โดยช่องทางหลักคือโปรแกรมคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล ซึ่งฝ่ายเภสัชกรรมทุกแห่งสามารถเข้าถึงได้ ส่วนช่องทางอื่น ๆ ได้แก่ ใบสั่งยาผู้ป่วยนอกหรือ doctor

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละของโรงพยาบาลแบ่งตามสังกัด (n=92)

สังกัด	จำนวน (ร้อยละ)
สังกัดกระทรวงสาธารณสุข	
• สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข	60 (65.22)
- โรงพยาบาลทั่วไปขนาดเล็ก (M1)	14 (15.22)
- โรงพยาบาลทั่วไปขนาดใหญ่ (S)	23 (25.00)
- โรงพยาบาลศูนย์ (A)	23 (25.00)
• กรมการแพทย์	6 (6.52)
• กรมสุขภาพจิต	6 (6.52)
โรงเรียนแพทย์*	9 (9.78)
สังกัดกรุงเทพมหานคร	3 (3.26)
สังกัดอื่น ๆ (เช่น กระทรวงกลาโหม กระทรวงยุติธรรม	8 (8.70)
สภาอากาศไทย)	

* โรงเรียนแพทย์ หมายถึง โรงพยาบาลที่เป็นโรงเรียนแพทย์และจัดอยู่ในกลุ่มสถาบันแพทยศาสตร์แห่งประเทศไทย (UHosnet)

order sheet และเวชระเบียนผู้ป่วยนอก ซึ่งข้อมูลที่เข้า-
ถึงได้ทั้งหมด คือ ประวัติการใช้ยา ส่วนข้อมูลทั่วไปและ
ข้อมูลสำคัญทางการแพทย์ เช่น vital sign เกสซ์กรเกือบ
ทุกแห่งสามารถเข้าถึงได้ อย่างไรก็ตาม มีเพียงร้อยละ

6.5 ที่สามารถเข้าถึงข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ

ตอนที่ 2 ข้อมูลของฝ่าย/กลุ่มงานเภสัชกรรม

จำนวนเภสัชกรที่ปฏิบัติงานเต็มเวลาในโรง-
พยาบาลสังกัด สป. มีจำนวนเพิ่มขึ้นตามระดับหรือขนาด

ตารางที่ 2 จำนวนเตียงและร้อยละของอัตราการครองเตียงของโรงพยาบาลแต่ละระดับ (n=92)

ระดับ ^a	จำนวน (แห่ง)	จำนวนเตียง (เตียง)		ร้อยละของอัตราการครองเตียง ^b	
		ต่ำสุด - สูงสุด	Median (IQR) ^c	ต่ำสุด - สูงสุด	Median (IQR) ^c
M1	14	150-340	258 (87)	59.28-110.20	80 (27.70)
S	23	157-700	370 (192)	65.15-132.31	89.5 (17.39)
A	23	479-1,378	696.50 (256)	83.26-156.00	97.86 (13.62)
Med	9	250-2,047	1,004 (869)	60.00-94.00	71 (10.66)
Others	23	150-615	350 (184)	40.00-100.00	80 (18.49)

^a ระดับ แบ่งออกเป็น 5 ระดับ คือ M1 (โรงพยาบาลทั่วไปขนาดเล็ก); S (โรงพยาบาลทั่วไปขนาดใหญ่); A (โรงพยาบาลศูนย์);
Med (โรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์) และ others (โรงพยาบาลอื่น ๆ นอกสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข)

^b อัตราการครองเตียง หมายถึง อัตราการใช้เตียงทั้งหมดของหอผู้ป่วย

^c Median (IQR) = ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)

ตารางที่ 3 จำนวนใบสั่งยาและคำสั่งการใช้ยาของแพทย์ของโรงพยาบาลแต่ละระดับและแผนก (n=86)

ระดับ/แผนก	จำนวน (แห่ง)	จำนวนใบสั่งยา (ใบ/ปี)*			ร้อยละสัดส่วนคำสั่งใช้ยาของแพทย์
		ต่ำสุด	สูงสุด	Median (IQR)	เขียน : CPOE** : ระบบอื่น
ผู้ป่วยนอก					
M1	14	19,607	522,763	180,003 (126,307.25)	21.62 : 78.00 : 0.38
S	22	112,410	511,000	200,330 (116,920.75)	11.80 : 88.05 : 0.14
A	22	221,374	942,720	415,282 (236,418)	37.5 : 62.45 : 0.05
Med	9	263,971	1,710,840	599,926 (815,097)	30.33 : 69.67 : 0
Others	19	26,673	430,453	109,500 (202,832)	10.65 : 89.35 : 0
ผู้ป่วยใน					
M1	12	39,600	241,230	130,002 (84,714)	98.69 : 1.31 : 0
S	22	69,350	680,236	262,903.50 (131,667.75)	93.25 : 1.75 : 0
A	20	38,659	1,320,205	474,865 (251,775)	93.13 : 2.27 : .05
Med	9	109,500	873,810	673,193 (550,500)	85.63 : 14.38 : 0
Others	18	19,637	400,040	69,327.5 (130,433.50)	89.32 : 9.32 : 1.36

* จำนวนใบสั่งยาของปีงบประมาณ 2562

** CPOE = computerized physician order entry

และศักยภาพของโรงพยาบาล เภสัชกรที่รับผิดชอบงานบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก มีจำนวน 4-8 คน งานบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยในมีจำนวนน้อยกว่า คือ 3-6 คน ผู้ตอบจากโรงพยาบาลจำนวนหนึ่งรายงานว่า มีเภสัชกรจากแผนกอื่นที่เวียนเข้ามาช่วยงานบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก และจ้างเภสัชกรปฏิบัติงานไม่เต็มเวลา เพิ่มเติมด้วย (ตารางที่ 4)

โรงพยาบาลสังกัด สป. ส่วนใหญ่มีคลินิกงานบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก และเกือบทุกแห่งมีคลินิก HIV และ วาร์ฟาริน ส่วนโรงพยาบาลสังกัดอื่นมีการให้บริการคลินิกเฉพาะโรคจำนวนน้อยกว่า (รูปที่ 1) ส่วนงานบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยในพบมากที่สุดในหอผู้ป่วยอายุรกรรม ประมาณร้อยละ 70-80 ยกเว้น โรงพยาบาลสังกัดอื่นนอก สป. ที่มีร้อยละ 30 (รูปที่ 2)

นอกจากนี้ การทำ antimicrobial stewardship ที่แผนกผู้ป่วยใน กลุ่มโรงพยาบาลที่สังกัด สป. กว่าครึ่งหนึ่ง รายงานว่ามีการดำเนินงาน (M1 ร้อยละ 64.29

และ S, A ร้อยละ 52.17 เท่ากัน) ในขณะที่โรงเรียนแพทย์ และโรงพยาบาลสังกัดอื่น ๆ ดำเนินงานน้อยกว่า คือ ร้อยละ 22.22 และ 8.70 ตามลำดับ

ตอนที่ 3 การดำเนินกิจกรรมบริหารทางเภสัชกรรม

ในภาพรวม กิจกรรมที่มีการดำเนินงานมากที่สุด คือ การประสานรายการยา ซึ่งทำในโรงพยาบาลเกือบทุกแห่ง (ร้อยละ 98.91) รองลงมาคือ การให้ข้อมูลด้านยาแก่สทวิชาชีพ และการวิเคราะห์ปัญหาการใช้ยาที่พบ (ร้อยละ 95.65 เท่ากัน) ในขณะที่ การติดตามระดับยาในเลือด มีการปฏิบัติน้อยที่สุด ประมาณหนึ่งในสามของโรงพยาบาลที่สำรวจ (ตารางที่ 5) สำหรับกิจกรรมการตรวจเยี่ยมผู้ป่วยในที่หอผู้ป่วย พบประมาณ ร้อยละ 80 ซึ่งมีทั้งที่เภสัชกรไม่ได้ไปพร้อมแพทย์ และ ร่วมมือกับแพทย์ (ร้อยละ 35.10 และ 16.20 ตามลำดับ) แต่ส่วนใหญ่ทำทั้งสองแบบ (ร้อยละ 48.60)

โรงพยาบาลเกือบทุกแห่งมีการดำเนินงาน

ตารางที่ 4 จำนวนเภสัชกรแบ่งตามระดับของโรงพยาบาลและความรับผิดชอบ

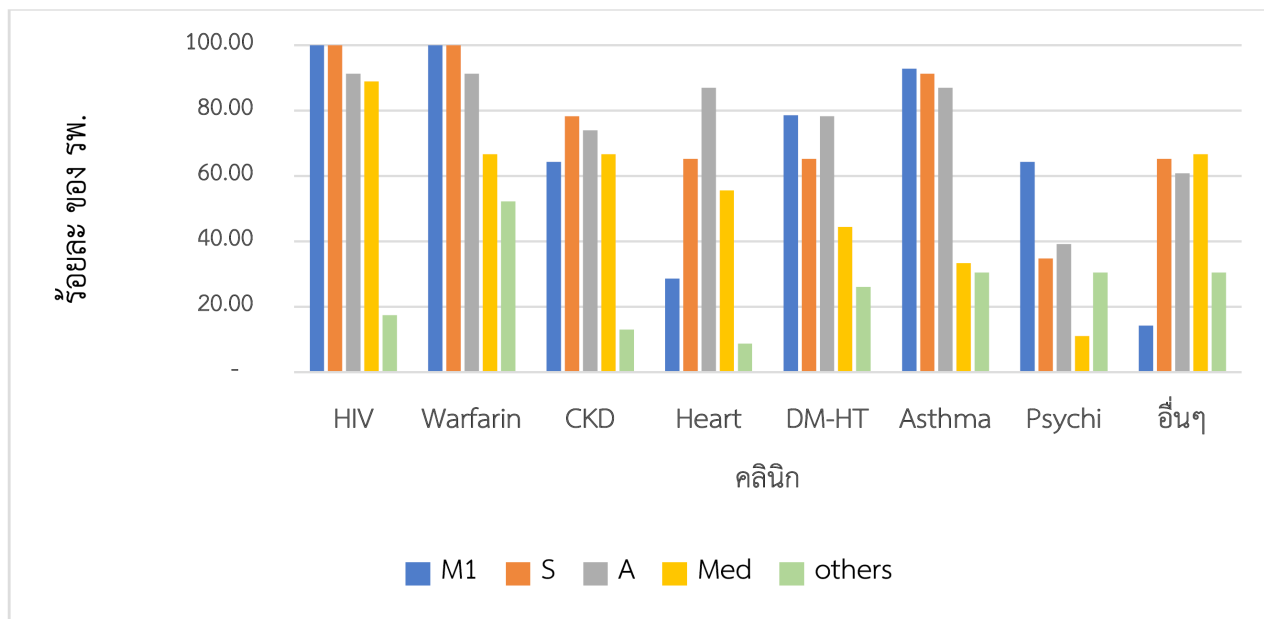
ระดับ	จำนวนเภสัชกร* (คน)			จำนวนเภสัชกร* (ชม./สัปดาห์)	
	เต็มเวลา	รับผิดชอบงานบริหาร OPD	รับผิดชอบงานบริหาร IPD	เวียนมาช่วย OPD**	ไม่เต็มเวลา***
M1 [n=12]	16.50 (8) (10-26)	6 (3) (2-14)	4 (4) (1-8)	[n=6]**** 22 (22.25) (8-40)	[n=1] 10.0
S [n=21]	28 (11) (14-38)	6 (5) (2-12)	4 (4) (2-10)	[n=9] 9 (10) (4-14)	-
A [n=19]	47 (13) (19-89)	8 (9) (1-24)	6 (6) (1-15)	[n=7] 9 (15) (8-40)	[n=1] 5
Med [n=8]	84 (142) (28-238)	7 (30) (2-100)	6.5 (20) (3-45)	[n=3] 12 (-) (3-15)	[n=1] 35
Others [n=19]	10 (15) (3-102)	4 (5) (1-12)	3 (3) (1-28)	[n=10] 15.5 (31.25) (3-41)	[n=5] 40 (181) (24-350)

*จำนวนเภสัชกร ค่าตัวเลขบรรทัดบน คือ ค่ามัธยฐาน (IQR) และบรรทัดล่าง คือ (ค่าต่ำสุด-สูงสุด)

** เวียนมาช่วย OPD หมายถึง จำนวนเภสัชกรที่เวียนเข้ามาช่วยงานบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก

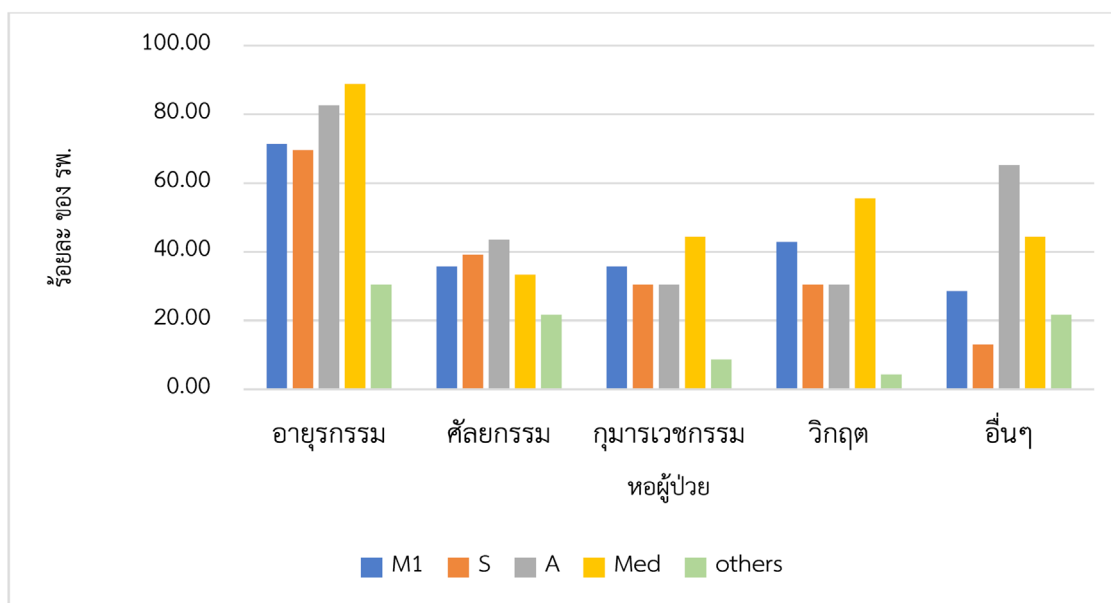
*** ไม่เต็มเวลา หมายถึง จำนวนเภสัชกรที่ปฏิบัติงานไม่เต็มเวลา (part time)

**** [n คือ จำนวนโรงพยาบาลที่ให้ข้อมูล]



CKD=ไตเรื้อรัง; Heart=หัวใจ; DM-HT=เบาหวานและความดันโลหิตสูง; Asthma=หอบหืด/หลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง; Psychi=จิตเวช
M1=โรงพยาบาลทั่วไปขนาดเล็ก; S=โรงพยาบาลทั่วไปขนาดใหญ่; A=โรงพยาบาลศูนย์; Med=โรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์

รูปที่ 1 ร้อยละของโรงพยาบาลดำเนินงานบริหารทางเภสัชกรรมคลินิกต่าง ๆ ใน ambulatory care



M1=โรงพยาบาลทั่วไปขนาดเล็ก; S=โรงพยาบาลทั่วไปขนาดใหญ่; A=โรงพยาบาลศูนย์; Med=โรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์

รูปที่ 2 ร้อยละของโรงพยาบาลดำเนินงานบริหารทางเภสัชกรรมใน acute care

ประสานรายการยา และส่วนใหญ่มีการทำกิจกรรมย่อย ยกเว้น การบันทึกข้อมูลการใช้ยาลงในแบบฟอร์มการประสานรายการยาและ patient profile ผ่านระบบคอมพิวเตอร์ ที่มีโรงพยาบาลทำประมาณร้อยละ 74 การทำกิจกรรมย่อยต่าง ๆ นั้น พยาบาลและแพทย์มีส่วนร่วมดำเนินงานด้วย ส่วนกิจกรรมที่ทำโดยเภสัชกรเป็นหลัก คือ การเก็บรวบรวมข้อมูลความคลาดเคลื่อนทางยาที่เกิดจากการประสานรายการยาและมีการวิเคราะห์ข้อมูล และสรุปเพื่อปรับปรุงระบบงาน และการตรวจสอบ

รายการยาที่แพทย์สั่งให้ผู้ป่วยกลับบ้านกับรายการยาที่บันทึกไว้เมื่อแรกรับและ/หรือรายการยาของแพทย์ท่านอื่น สำหรับการส่งต่อข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วยเมื่อมีการย้ายแผนกหรือหอผู้ป่วยไปยังหน่วยงานใหม่ ส่วนใหญ่ทำโดยพยาบาล (ตารางที่ 6-7)

ผู้ตอบแบบสอบถามจากโรงพยาบาลทุกแห่ง รายงานว่า มีระบบป้องกันการแพ้ยา มีแนวทางการทำงานที่ชัดเจน ส่วนใหญ่ทำงานด้าน ADR อยู่แล้ว ยกเว้น การประกันเวลา que ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินจาก

ตารางที่ 5 ร้อยละของโรงพยาบาลที่มีกิจกรรมทางเภสัชกรรมแยกตามระดับของโรงพยาบาล (n=92)

กิจกรรม	ร้อยละของโรงพยาบาลที่มีกิจกรรม					
	รวม (n=92)	M1 (n=14)	S (n=23)	A (n=23)	Med (n=9)	Others (n=23)
การประสานรายการยา (medication reconciliation)	98.91	100.00	100.00	100.00	100.00	95.65
การให้ข้อมูลด้านยาแก่สหวิชาชีพ (drug information service: DIS)	95.65	85.71	95.65	100.00	100.00	95.65
การวิเคราะห์ปัญหาการใช้ยาที่พบ (drug related problems)	95.65	100.00	100.00	100.00	100.00	82.61
การให้การบริบาลทางเภสัชกรรมผู้ป่วยนอกเฉพาะโรค/กลุ่ม ใน ambulatory clinic	94.57	100.00	100.00	100.00	88.89	86.96
การให้คำปรึกษาการใช้ยาแก่ผู้ป่วยก่อนกลับบ้าน (discharge counseling)	94.57	100.00	100.00	91.30	100.00	82.61
การจัดการอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction: ADR)	91.30	78.57	95.65	95.65	100.00	95.65
การทบทวนคำสั่งใช้ยาก่อนส่งต่อคำส่งไปงานบริการจ่ายยา (medication review)	91.30	78.57	86.96	100.00	88.89	86.96
การประเมินการใช้ยา (drug use evaluation: DUE)	85.87	92.86	91.30	95.65	88.89	65.22
การเตรียมยาสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย (extemporaneous preparation)	83.70	85.71	100.00	100.00	100.00	43.48
การตรวจเยี่ยมผู้ป่วยในหอผู้ป่วย (ward round)	80.43	92.86	82.61	82.61	100.00	60.87
การประสานและส่งต่อปัญหาการใช้ยาที่พบในโรงพยาบาล ไปยังเภสัชกรที่รับผิดชอบงานปฐมภูมิ (primary care)	65.22	92.86	86.96	78.26	22.22	30.43
การติดตามระดับยาในเลือด (therapeutic drug monitoring: TDM)	34.78	14.29	17.39	47.83	77.78	34.78

M1 = โรงพยาบาลทั่วไปขนาดเล็ก; S = โรงพยาบาลทั่วไปขนาดใหญ่; A = โรงพยาบาลศูนย์; Med = โรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์

เภสัชกร ซึ่งมีโรงพยาบาลร้อยละ 47 ประกันเวลาที่ผู้ป่วย จะได้รับการประเมินจากเภสัชกร (ตารางที่ 8) มีค่าเฉลี่ย 13.61 ± 11.05 ชั่วโมง (ค่าต่ำสุด และ สูงสุด คือ 0.25-36 ชั่วโมง) สำหรับกลุ่มยาที่มีระบบการติดตาม ได้แก่ กลุ่ม safety monitoring program (SMP) กลุ่ม high

alert drug และ กลุ่มยาที่เสี่ยงต่อ serious ADR เช่น ยา ปฏิชีวนะ สเตียรอยด์ กลุ่มซัลฟา, phenytoin, warfarin, allopurinol

สำหรับกิจกรรม DUE ส่วนใหญ่มีการดำเนินงาน อยู่แล้ว แต่โรงพยาบาลสังกัดอื่นที่ไม่ใช่ สป. จะมีสัดส่วน

ตารางที่ 6 ร้อยละของโรงพยาบาลที่ทำการประสานรายการยาแยกตามกิจกรรมย่อย (n=92)

กิจกรรมย่อยของการประสานรายการยา	ร้อยละของโรงพยาบาลที่มีกิจกรรมย่อย					
	รวม (n=92)	M1 (n=14)	S (n=23)	A (n=23)	Med (n=9)	Others (n=23)
1. การรวบรวมข้อมูลรายการยาเดิมที่ผู้ป่วยเคยใช้จริงจากระบบคอมพิวเตอร์และ/หรือการสอบถามผู้ป่วยหรือญาติ	98.91	100.00	100.00	100.00	100.00	95.65
2. การสอบถามประวัติการใช้ยาในอดีตและปัจจุบันจากผู้ป่วยหรือญาติ เพื่อตรวจสอบและยืนยันรายละเอียด	96.74	100.00	100.00	91.30	100.00	95.65
3. การบันทึกข้อมูลการใช้ยาลงในแบบฟอร์มการประสานรายการยาและ patient profile ผ่านระบบคอมพิวเตอร์	73.91	100.00	65.22	73.91	88.89	60.87
4. การบันทึกข้อมูลการใช้ยาลงในแบบฟอร์มการประสานรายการยาและ patient profile ในรูปแบบเอกสาร/เวชระเบียนหรือ scan เอกสาร/เวชระเบียนเพื่อจัดเก็บในรูปแบบไฟล์	82.61	78.57	86.96	86.96	100.00	69.57
5. การเปรียบเทียบรายการยาที่แพทย์สั่งเมื่อแรกกับผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลกับยาเดิมที่ใช้	95.65	92.86	100.00	100.00	100.00	86.96
6. การรายงานให้แพทย์ผู้สั่งใช้ยาทราบ เพื่อสอบถามและยืนยัน หากพบปัญหาจากการใช้ยาโดยเป็นรูปแบบที่ชัดเจน	94.57	100.00	91.30	95.65	100.00	95.65
7. การเก็บรวบรวมข้อมูลความคลาดเคลื่อนทางยาที่เกิดจากการประสานรายการยา และมีการวิเคราะห์ข้อมูลและสรุปเพื่อปรับปรุงระบบงาน	95.65	100.00	91.30	95.65	100.00	78.26
8. การส่งต่อข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วยเมื่อมีการย้ายแผนกหรือหอผู้ป่วย ไปยังหน่วยงานใหม่	90.22	92.86	91.30	95.65	100.00	78.26
9. การตรวจสอบรายการยาที่แพทย์สั่งให้ผู้ป่วยกลับบ้านกับรายการยาที่บันทึกไว้เมื่อแรกรับ และ/หรือรายการยาของแพทย์ท่านอื่น โดยเภสัชกร	95.65	100.00	95.65	100.00	100.00	86.96
10. การจัดทำสรุปรายการยาล่าสุดในเวชระเบียน หรือ เพื่อส่งให้สถานพยาบาลที่ส่งตัวผู้ป่วยมารักษา หรือ ที่ผู้ป่วยจะไปรับบริการต่อไป	89.13	100.00	86.96	82.61	100.00	86.96

M1 = โรงพยาบาลทั่วไปขนาดเล็ก; S = โรงพยาบาลทั่วไปขนาดใหญ่; A = โรงพยาบาลศูนย์; Med = โรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์

การทำน้อยกว่ากลุ่มอื่น (ตารางที่ 9) การติดตามระดับยาในเลือด เป็นกิจกรรมที่มีการดำเนินงานน้อยที่สุดในการสำรวจครั้งนี้ โดยกลุ่ม M1 และ S มีสัดส่วนการทำที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น (ตารางที่ 10)

เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างการทำกิจกรรม

บริหารทางเภสัชกรรมกับระดับ (กลุ่ม) ของโรงพยาบาลในการศึกษานี้ ทดสอบกิจกรรมการประสานและส่งต่อปัญหาการใช้ยาที่พบในโรงพยาบาลไปยังเภสัชกรที่รับผิดชอบงานปฐมภูมิ ซึ่งพบว่า มีความสัมพันธ์กับระดับของโรงพยาบาล นอกจากนี้ เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ของ

ตารางที่ 7 ร้อยละของโรงพยาบาลที่ทำการประสานรายการยาแยกตามวิชาชีพที่ทำกิจกรรมย่อย (n=92)

กิจกรรมย่อยของการประสานรายการยา	ร้อยละของ รพ.ที่ทำ	ร้อยละของวิชาชีพที่ทำกิจกรรมย่อย			
		เภสัชกร	สหวิชาชีพ*	แพทย์/ พยาบาล**	ไม่ระบุ
1. การรวบรวมข้อมูลรายการยาเดิมที่ผู้ป่วยเคยใช้จริงจากระบบคอมพิวเตอร์และ/หรือการสอบถามผู้ป่วยหรือญาติ	98.91	26.37	65.94	7.69	0
2. การสอบถามประวัติการใช้ยาในอดีตและปัจจุบันจากผู้ป่วยหรือญาติ เพื่อตรวจสอบและยืนยันรายละเอียด	96.74	26.97	61.80	11.23	0
3. การบันทึกข้อมูลการใช้ยาลงในแบบฟอร์มการประสานรายการยาและ patient profile ผ่านระบบคอมพิวเตอร์	73.91	57.35	29.41	11.76	1.48
4. การบันทึกข้อมูลการใช้ยาลงในแบบฟอร์มการประสานรายการยาและ patient profile ในรูปแบบเอกสาร/เวชระเบียน หรือ scan เอกสาร/เวชระเบียนเพื่อจัดเก็บในรูปแบบไฟล์	82.61	48.68	32.89	18.43	0
5. การเปรียบเทียบรายการยาที่แพทย์สั่งเมื่อแรกรับผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลกับยาเดิมที่ใช้	95.65	47.73	42.04	10.23	0
6. การรายงานให้แพทย์ผู้สั่งใช้ยาทราบ เพื่อสอบถามและยืนยันหากพบปัญหาจากการใช้ยา โดยเป็นรูปแบบที่ชัดเจน	94.57	65.52	28.74	5.74	0
7. การเก็บรวบรวมข้อมูลความคลาดเคลื่อนทางยาที่เกิดจากการประสานรายการยา และมีการวิเคราะห์ข้อมูลและสรุปเพื่อปรับปรุงระบบงาน	95.65	91.46	6.10	2.44	0
8. การส่งต่อข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วยเมื่อมีการย้ายแผนกหรือหอผู้ป่วย ไปยังหน่วยงานใหม่	90.22	19.28	21.68	59.04	0
9. การตรวจสอบรายการยาที่แพทย์สั่งให้ผู้ป่วยกลับบ้านกับรายการยาที่บันทึกไว้เมื่อแรกรับ และ/หรือรายการยาของแพทย์ท่านอื่น โดยเภสัชกร	95.65	79.55	19.32	1.13	0
10. การจัดทำสรุปรายการยาล่าสุดในเวชระเบียน หรือ เพื่อส่งให้สถานพยาบาลที่ส่งตัวผู้ป่วยมารักษา หรือ ที่ผู้ป่วยจะไปรับบริการต่อไป	89.13	47.56	25.61	25.61	1.22

* สหวิชาชีพ หมายถึง ทำโดยเภสัชกรร่วมกับพยาบาลหรือแพทย์ หรือทั้งสามวิชาชีพพร้อมกัน

** แพทย์/พยาบาล หมายถึง ทำโดยวิชาชีพใดวิชาชีพหนึ่ง หรือทำร่วมกัน

กิจกรรมย่อยกับระดับโรงพยาบาล สำหรับการประเมินการใช้ยา กิจกรรมย่อยที่เภสัชกรจัดทำแนวทางการสั่งจ่ายยา และ กิจกรรมย่อยของการติดตามระดับยาในเลือดนั้น พบว่า มีความสัมพันธ์กับระดับของโรงพยาบาล ดังตารางที่ 11

อภิปรายผล

การศึกษาครั้งนี้เป็นสำรวจสถานการณ์การดำเนินงานบริหารทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ของภาครัฐ ทั้งในและนอกสังกัด สป. รวมถึงโรงพยาบาลที่

เป็นโรงเรียนแพทย์ทั่วประเทศ ซึ่งพบว่า งานบริการพื้นฐานที่จำเป็นและต้องดำเนินการนั้น โรงพยาบาลส่วนใหญ่มีการดำเนินงานแล้ว ทั้งงานบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน แต่อาจมีความแตกต่างกันในกิจกรรมย่อยขึ้นกับ ระดับ ศักยภาพ และบริบทของโรงพยาบาล

สำหรับงานบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยใน ศึกษานี้ได้แบ่งกิจกรรมบนหอผู้ป่วย เป็น 3 ระดับ คือ ระดับต้น กลาง และสูง¹⁸ ในระดับต้น ได้แก่ การประสานรายการยา การให้คำปรึกษาก่อนกลับบ้าน การประเมิน

ตารางที่ 8 ร้อยละของโรงพยาบาลที่มีกิจกรรมการจัดการอาการไม่พึงประสงค์แยกตามกิจกรรมย่อย (n=92)

กิจกรรม	ร้อยละของโรงพยาบาลที่มีกิจกรรม					
	รวม (n=92)	M1 (n=14)	S (n=23)	A (n=23)	Med (n=9)	Others (n=23)
1. โรงพยาบาลมีการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug reaction: ADR) และดำเนินการอย่างเป็นรูปธรรม	91.30	78.57	95.65	95.65	100.00	86.96
2. โรงพยาบาลมีระบบป้องกันการแพ้ยาซ้ำ โดยมีแนวทางการทำงานที่ชัดเจน	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
3. ผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิด ADR ได้รับการประเมินจากเภสัชกรเป็นอันดับแรก	79.35	92.86	91.30	86.96	33.33	69.57
4. มีการประกันเวลาที่ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินจากเภสัชกร	46.74	42.86	39.13	65.22	55.56	34.78
5. ผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิด ADR ได้รับการประเมินจากเภสัชกรหลังจากได้รับการรายงานจากแพทย์/พยาบาล	97.83	100.00	100.00	100.00	100.00	91.30
6. มีระบบการติดตาม ADR แบบ intensive โดยเภสัชกร เช่น การใช้ยากลุ่มที่เสี่ยงต่อการแพ้รุนแรง	85.87	92.86	95.65	95.65	77.78	65.22
7. เภสัชกร ประมวล วิเคราะห์ และสรุปผลการประเมินผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในภาพรวม	91.30	85.71	95.65	100.00	100.00	78.26
8. มีระบบการส่งต่อข้อมูลสำคัญที่จำเป็นในการติดตามผู้ป่วยที่เกิด ADR และการป้องกันไม่ให้เกิด ADR ซ้ำ	90.22	92.86	95.65	100.00	100.00	69.57
9. เภสัชกรมีส่วนร่วมในการเสนอวิธีการป้องกัน/ลดความรุนแรงของ ADR แก่สหสาขาวิชาชีพ	89.13	85.71	95.65	95.65	100.00	73.91
10. มีระบบการส่งต่อข้อมูลสำคัญที่จำเป็นในการติดตามผู้ป่วยที่เกิด ADR และการป้องกันไม่ให้เกิด ADR ซ้ำ	96.74	92.86	100.00	100.00	100.00	91.30

M1 = โรงพยาบาลทั่วไปขนาดเล็ก; S = โรงพยาบาลทั่วไปขนาดใหญ่; A = โรงพยาบาลศูนย์; Med = โรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ระดับกลาง เป็นการ
ทบทวนการสั่งใช้ยา และการให้ความรู้แก่ทีมสหวิชาชีพ
พบว่า ส่วนใหญ่มีการทำอยู่แล้ว ในขณะที่ ระดับสูง ได้แก่
การตรวจเยี่ยมผู้ป่วยใน การประเมินการใช้ยา การให้คำ
แนะนำและเสนอแนะเกี่ยวกับการปรับขนาดยา และการ
วัดระดับยาในเลือด มีการดำเนินงานน้อยกว่า โดยเฉพาะ

การวัดระดับยาในเลือดที่ส่วนใหญ่ทำในโรงเรียนแพทย์
และโรงพยาบาลศูนย์ นอกจากนี้ พบว่า โรงพยาบาล
สังกัดอื่น มีกิจกรรมการตรวจเยี่ยมผู้ป่วยในและประเมิน
การใช้ยา ในสัดส่วนที่น้อยกว่าโรงพยาบาลสังกัด สป.

การบริหารทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลแต่ละ
ระดับหรือแต่ละแห่งมีการดำเนินกิจกรรมที่หลากหลาย

ตารางที่ 9 ร้อยละของโรงพยาบาลที่มีกิจกรรมการประเมินการใช้ยา (n=92)

กิจกรรม	ร้อยละของโรงพยาบาลที่มีกิจกรรม					
	รวม (n=92)	M1 (n=14)	S (n=23)	A (n=23)	Med (n=9)	Others (n=23)
1. มีการกำหนดบทบาทหน้าที่เภสัชกรในการประเมินการ ใช้ยา (DUE) เช่น การประเมินผล culture and sensi- tivity (C/S) ก่อนใช้ยาปฏิชีวนะ มีการติดตาม C/S เพื่อ ปรับยาปฏิชีวนะ หรือ ประเมินการใช้ยา high cost high volume ให้เป็นไปตามข้อบ่งใช้ที่กำหนด	85.87	92.86	91.30	95.65	88.89	65.22
2. เภสัชกรรวบรวมผลลัพธ์จากการประเมินการใช้ยาผู้ป่วย ทั้งประเด็นปัญหาการปฏิบัติงาน และ การไม่เป็นไปตาม เกณฑ์ที่กำหนด รวมถึงข้อสังเกตอื่น ๆ วิเคราะห์ และ นำเสนอกรรมการผู้เกี่ยวข้อง เพื่อปรับปรุงแนวทางการ ประเมินการใช้ยาให้เหมาะสม ชัดเจน ยิ่งขึ้น	88.04	100.00	95.65	95.65	100.00	60.87
3. เภสัชกรจัดทำแนวทางการสั่งใช้ยาจากข้อมูลการประเมิน เพื่อให้แพทย์สั่งใช้ยาได้เหมาะสม	78.26	78.57	82.61	86.96	100.00	56.52

M1 = โรงพยาบาลทั่วไปขนาดเล็ก; S = โรงพยาบาลทั่วไปขนาดใหญ่; A = โรงพยาบาลศูนย์; Med = โรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์

ตารางที่ 10 ร้อยละของโรงพยาบาลที่มีกิจกรรมการติดตามระดับยาในเลือด (n=92)

กิจกรรม	ร้อยละของโรงพยาบาลที่มีกิจกรรม					
	รวม (n=92)	M1 (n=14)	S (n=23)	A (n=23)	Med (n=9)	Others (n=23)
1. เภสัชกรประเมินผลระดับยาในเลือด คำนวณค่าตัวแปรทาง เภสัชจลนศาสตร์ และเสนอการปรับเปลี่ยนขนาดยาที่ เหมาะสม	34.78	14.29	17.39	47.83	77.78	34.78
2. เภสัชกรติดตามผลการรักษา แก้ไขและป้องกันปัญหาจาก ระดับยาในเลือดไม่เหมาะสม	39.13	14.29	21.74	56.52	88.89	34.78

M1 = โรงพยาบาลทั่วไปขนาดเล็ก; S = โรงพยาบาลทั่วไปขนาดใหญ่; A = โรงพยาบาลศูนย์; Med = โรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์

ตารางที่ 11 ความสัมพันธ์ระหว่างการมีกิจกรรมบริหารทางเภสัชกรรมกับระดับของโรงพยาบาล

กิจกรรมหลัก/ย่อย	ร้อยละของโรงพยาบาลที่มีกิจกรรม					χ^2 (Sig)
	M1 (n=14)	S (n=23)	A (n=23)	Med (n=9)	Others (n=23)	
การประสานและส่งต่อปัญหาการใช้ยาที่พบในโรงพยาบาล ไปยังเภสัชกรที่รับผิดชอบงานปฐมภูมิ	92.86	86.96	78.26	22.22	30.43	30.83 (0.000*)
การประเมินการใช้ยา						
- เภสัชกรจัดทำแนวทางการสั่งจ่ายยาจากข้อมูลการ ประเมินเพื่อให้แพทย์สั่งจ่ายยาได้เหมาะสม	78.57	82.61	86.96	100.00	56.52	10.17 (0.038*)
การติดตามระดับยาในเลือด						
- เภสัชกรประเมินผลระดับยาในเลือด คำนวณค่าตัว- แปรทางเภสัชจลนศาสตร์ และเสนอการปรับเปลี่ยน ขนาดยาที่เหมาะสม	14.29	17.39	47.83	77.78	34.78	14.72 (0.005*)
- เภสัชกรติดตามผลการรักษา แก่ไขและป้องกันปัญหา จากระดับยาในเลือดไม่เหมาะสม	14.29	21.74	56.52	88.89	34.78	19.01 (0.001*)

* p -value < 0.05, chi-square test

M1 = โรงพยาบาลทั่วไปขนาดเล็ก; S = โรงพยาบาลทั่วไปขนาดใหญ่; A = โรงพยาบาลศูนย์; Med = โรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์

และเป็นไปตามกฎระเบียบ ข้อบังคับ นโยบาย มาตรฐาน
ต่าง ๆ เช่น มาตรฐานโรงพยาบาลและบริการสุขภาพ
มาตรฐานวิชาชีพเภสัชกรรมโรงพยาบาล¹⁵⁻¹⁷ ซึ่งบทบาท
เภสัชกรในงานบริหารทางเภสัชกรรมนี้มีความสำคัญ
มากขึ้นโดยเฉพาะในระบบการดูแลแบบการแพทย์
เฉพาะทาง ภายใต้การดำเนินงานตามนโยบายแผน
พัฒนาระบบบริการสุขภาพ (service plan) ซึ่งเภสัชกร
ที่จะทำหน้าที่ดำเนินงานบริหารทางเภสัชกรรมจะต้องมี
องค์ความรู้เพียงพอ ควรผ่านการฝึกอบรมเฉพาะทางเพื่อ
ให้มีทักษะในการปฏิบัติงานนั้น ๆ และที่สำคัญคือต้อง
สามารถบูรณาการความรู้และการใช้ข้อมูลที่มีเพื่อนำไป
ใช้ในการจัดการปัญหาที่พบได้

กระบวนการประสานรายการยาเป็นกิจกรรม
สำคัญที่ช่วยค้นหาและแก้ไขปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา
และผลิตภัณฑ์สุขภาพ ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาอย่างถูกต้อง
ครบถ้วน อีกทั้งยังมีส่วนช่วยป้องกันการเกิดเหตุการณ์
ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาและเกิดความคลาดเคลื่อน

ทางยา จึงเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยา ควรมีการทำ
ทั้งกลุ่มผู้ป่วยในและนอก การประสานรายการยา มี 4
องค์ประกอบหลัก คือ 1) การทวนสอบและการบันทึก
รายการยา (verification) เป็นการรวบรวมรายการยา
ทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้ามารับการรักษาในโรง-
พยาบาล อาจได้จากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลและของ
ยาเดิมของผู้ป่วย 2) การตรวจสอบรายการยา (clarifica-
tion) เป็นการสอบถามการใช้ยาของผู้ป่วยจากตัวผู้ป่วย
เองและญาติ 3) การเปรียบเทียบและประสานรายการ
ยา (reconciliation) โดยเปรียบเทียบรายการยาที่แพทย์
สั่งเมื่อแรกกับผู้ป่วยกับรายการยาเดิม และ 4) การส่ง-
ต่อข้อมูลยาของผู้ป่วย (transmission) ระหว่างที่ผู้ป่วย
รักษาตัวในโรงพยาบาล หากมีการย้ายหอผู้ป่วยหรือมี
การปรับเปลี่ยนใด ๆ จะต้องส่งให้หน่วยงานใหม่ทุกครั้ง
และเมื่อผู้ป่วยกลับบ้านต้องมีการประสานรายการยา
ก่อนกลับบ้านและรายการยาเมื่อแรกกับด้วย³ โรงพยา-
บาลเกือบทุกแห่งในการศึกษาครั้งนี้มีการดำเนินการ

ประสานรายการยา ในขั้นตอน verification และ clarification พบว่า ทำงานร่วมกันโดยทีมสหวิชาชีพ การบันทึกข้อมูลส่วนใหญ่ยังเป็นรูปแบบเอกสารมากกว่าผ่านระบบคอมพิวเตอร์ ส่วนขั้นตอน reconciliation เภสัชกรจะเป็นหลักในการทำงานตลอดจนรายงานให้แพทย์ทราบหากพบปัญหาจากการใช้ยา และขั้นตอน transmission พยาบาลจะเป็นหลักในการส่งต่อข้อมูลการใช้ยาเมื่อมีการย้ายแผนก/หอผู้ป่วยไปยังหน่วยงานใหม่ ประมาณร้อยละ 90 เภสัชกรเป็นผู้รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลความคลาดเคลื่อนทางยาที่เกิดขึ้นเพื่อนำไปใช้ในการปรับปรุงระบบงานและพัฒนางานบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วย รวมทั้งการตรวจสอบรายการยาก่อนกลับบ้านซึ่งช่วยทำให้เกิดความปลอดภัยแก่ผู้ป่วยได้มาก งานวิจัยที่ผ่านมาในประเทศไทยมีการศึกษาเกี่ยวกับการดำเนินงานการประสานรายการยาจำนวนมาก ซึ่งผลการศึกษาแสดงให้เห็นถึงผลลัพธ์ในเชิงบวกที่เกิดขึ้นต่อผู้ป่วย เช่น ลดความคลาดเคลื่อนทางยา ป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา^{7, 19-21}

การบริการเภสัชสนเทศ (DIS) ถือเป็นงานพื้นฐานที่จำเป็น มีการพัฒนารูปแบบ/ระบบการบริการมานานแล้ว จึงทำให้โรงพยาบาลขนาดใหญ่เกือบทุกแห่งสามารถดำเนินการได้ ในการศึกษาครั้งนี้ โรงพยาบาลศูนย์ และโรงเรียนแพทย์ทุกแห่ง ดำเนินกิจกรรมการให้ข้อมูลด้านยาแก่สหวิชาชีพโดยเภสัชกรที่ทำงานบริหารทางเภสัชกรรมเพื่อใช้ในการดูแลผู้ป่วย ส่วนโรงพยาบาลอีกสามกลุ่มที่เหลือส่วนใหญ่ดำเนินงานนี้เช่นกันแต่มีสัดส่วนน้อยกว่า (ร้อยละ 85-95)

การสั่งใช้ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนดให้สถานพยาบาลที่มีการใช้ยาบัญชี ง ต้องมีระบบกำกับประเมินและตรวจสอบการใช้ยา (DUE) เพื่อกำกับดูแลการใช้ เนื่องจากเป็นยากลุ่มที่อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยหรือก่อให้เกิดเชื้อดื้อยาที่ร้ายแรงหรือมีแนวโน้มการสั่งใช้ยาที่ไม่ถูกต้อง²² ดังนั้น โรงพยาบาลสังกัด สป. มากกว่า ร้อยละ 90 จึงมีการทำ DUE ในขณะที่สังกัดอื่นมีสัดส่วนการดำเนินงานน้อยกว่า (ร้อยละ 65) กลุ่มยาที่นิยมทำ DUE เช่น ยาปฏิชีวนะ^{8-9, 11}

สำหรับกิจกรรมประสานและส่งต่อปัญหาการใช้ยาที่พบในโรงพยาบาลไปยังเภสัชกรที่รับผิดชอบงานเภสัชกรรมปฐมภูมิ ส่วนใหญ่พบในโรงพยาบาลสังกัด สป. (ร้อยละ 80-90) เนื่องมาจากนโยบายกระทรวงสาธารณสุขที่มุ่งเน้นให้เกิดระบบสุขภาพปฐมภูมิ และกำหนด service plan อย่างชัดเจน¹⁶

ส่วนการเตรียมยาสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย ทั้งในโรงเรียนแพทย์ โรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลทั่วไปขนาดใหญ่ ดำเนินงานทุกแห่ง ในขณะที่โรงพยาบาลสังกัดอื่น ๆ มีเพียงร้อยละ 43 การเตรียมยาสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย เป็นหน้าที่หนึ่งของเภสัชกรโรงพยาบาลเพื่อจัดเตรียมยาให้อยู่ในรูปแบบและความแรงที่เหมาะสมกับผู้ป่วย โดยเฉพาะในผู้ป่วยพิเศษเฉพาะกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยาได้ตามปกติที่ต้องการความจำเพาะของยาและมีข้อจำกัดในด้านต่าง ๆ เช่น ไม่มีรูปแบบยาหรือความแรงที่ต้องการในท้องตลาด ดังนั้นผู้ที่มีหน้าที่เตรียมยาต้องมีความรู้ ความเข้าใจ ทางทฤษฎี ตลอดจนเทคนิคการเตรียมที่ถูกต้อง และสามารถนำไปใช้ในการปฏิบัติงานได้อย่างเหมาะสม

การประมวล วิเคราะห์ ข้อมูลเพื่อสรุปผลการเกิด ADR ตลอดจนการออกแบบวิธีการป้องกันและลดความรุนแรง มีความสำคัญอย่างยิ่งที่ต้องมีการดำเนินการอย่างต่อเนื่อง ซึ่งผลการศึกษาพบที่โรงพยาบาลประมาณร้อยละ 90 มีกิจกรรมดังกล่าว ที่ผ่านมามีงานวิจัยที่เกี่ยวกับการพัฒนาระบบเพื่อให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ยาแก่ผู้ป่วย เช่น ระบบแจ้งเตือนผู้ป่วยที่มีประวัติอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การใช้ระบบสั่งยาผ่านโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (CPOE) ซึ่งช่วยลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น การแพ้ยาซ้ำ²³ พัฒนาระบบค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug events: ADEs) โดยใช้ตัวส่งสัญญาณ (trigger tool) ระหว่างผู้ป่วยนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล²⁴

การติดตามระดับยาในเลือดนั้น ในโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์มีการดำเนินงานมากที่สุด ร้อยละ 78 รองลงมาเป็นโรงพยาบาลศูนย์ (ร้อยละ 48) และที่เหลือมี

การดำเนินงานน้อยกว่า เนื่องจากการติดตามระดับยาในเลือดต้องอาศัย ทักษะ/ความชำนาญของผู้ปฏิบัติงานและอุปกรณ์ เครื่องมือต่าง ๆ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ นิลวรรณ อยู่ภักดี และ พิศาลสิทธิ์ ธนวุฒิ⁵ แนวคิดและการปฏิบัติในการบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยเฉพาะราย เป็นนโยบายที่ประเทศต่าง ๆ ให้ความสำคัญเพื่อให้เกิดความปลอดภัยแก่ผู้ป่วย ดังตัวอย่างในประเทศจีนที่ส่งเสริมให้มีการติดตามระดับยาในเลือดสำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล อย่างไรก็ตาม จากการสำรวจเมื่อปี พ.ศ. 2562 พบว่า มีโรงพยาบาลเพียงร้อยละ 13 ให้บริการนี้ ดังนั้น จึงมีการพัฒนาต่าง ๆ เช่น นโยบาย ระบบข้อมูล และการศึกษา เพื่อสนับสนุนการให้บริการนี้²⁵

การเข้าถึงข้อมูลทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็นมีประโยชน์อย่างมากต่องานบริหารทางเภสัชกรรม เช่น หากพบว่ามีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ อาจจะเป็นตัวส่งสัญญาณเพื่อใช้ในการตรวจสอบและพิจารณาว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นหรือไม่ หรือกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ายาที่ต้องระมัดระวังสูง เภสัชกรจะต้องติดตามการทำงานของตับและไต ดังนั้น ในการรับรองคุณภาพสถานพยาบาลถือว่าการเข้าถึงข้อมูลทางห้องปฏิบัติการเป็นสิ่งแวดลอมสนับสนุนต่อการจัดการระบบยา¹⁵ แต่ในการสำรวจครั้งนี้ พบว่า โรงพยาบาลเพียงร้อยละ 6.5 ที่เภสัชกรสามารถเข้าถึงข้อมูลทางห้องปฏิบัติการได้ ดังนั้น ควรพิจารณาประเด็นความสามารถในการเข้าถึงข้อมูลของผู้ป่วยเพื่อเพิ่มคุณภาพงานบริหารทางเภสัชกรรม

ผลลัพธ์จากการบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยเฉพาะรายนั้น นอกจากจะเกิดประโยชน์ระดับบุคคลแล้ว หากเภสัชกรทำการวิเคราะห์ข้อมูลต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นจากการปฏิบัติงานบริหารทางเภสัชกรรมและนำมาขยายผลเชื่อมโยงกับระบบยาของโรงพยาบาลเพื่อให้เกิดการจัดการด้านยาที่มีคุณภาพและปลอดภัยอย่างเป็นระบบจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยจำนวนมาก ข้อมูลที่เก็บรวบรวมจากผลการดำเนินกิจกรรม เช่น ความคลาดเคลื่อนทางยา อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ต้องเก็บอย่างต่อเนื่องเพื่อนำไปใช้ประโยชน์ อย่างไรก็ตาม ปัจจุบัน บทบาท

หน้าที่ของเภสัชกรประจำหอผู้ป่วยในโรงพยาบาลแต่ละแห่งมีความแตกต่างกัน อีกทั้งยังไม่มีข้อกำหนดเป้าหมายที่ชัดเจน ไม่มีตัวชี้วัดอย่างเป็นระบบ ขาดการทำงานเป็นทีมและสื่อสารกันน้อย¹⁸ ดังนั้น จึงจำเป็นต้องมีการออกแบบระบบการทำงานที่ดีเพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว

บทความวิจัยนี้นำเสนอภาพรวมของการมีหรือทำกิจกรรมบริหารทางเภสัชกรรม แต่ไม่ได้สะท้อนความครอบคลุมในการทำกิจกรรมกับผู้ป่วย จึงถือเป็นข้อจำกัดของงานนี้ในการศึกษาในครั้งต่อไป อาจศึกษาในประเด็นความครอบคลุมของการทำกิจกรรมในโรงพยาบาล จากผลการศึกษาครั้งนี้ ทำให้ทราบกิจกรรมต่าง ๆ ของงานบริหารทางเภสัชกรรม ซึ่งอาจใช้เป็นแนวทางเพื่อศึกษางานวิจัยต่อไป เช่น ศึกษาการใช้เวลาในการทำกิจกรรมต่าง ๆ โดยอาจออกแบบงานวิจัยแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อหาเวลามาตรฐานในการทำงานหรือ ใช้วิธีการอภิปรายกลุ่ม (focus group discussion) โดยเภสัชกรที่มีประสบการณ์ในการปฏิบัติงานด้านนั้น ๆ เพื่อประมาณค่าเวลาที่ใช้ และนำไปสู่การคำนวณภาระงานและกำลังคนที่เหมาะสมในการทำงานแต่ละด้านในโรงพยาบาลแต่ละระดับ

สรุปผลการวิจัย

การสำรวจนี้ แสดงให้เห็นสถานการณ์งานบริหารทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ของภาครัฐในประเทศไทยทั้งงานบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน มีกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการดูแลการใช้ยาของผู้ป่วย ทั้งกิจกรรมหลักและรายละเอียดที่เป็นกิจกรรมย่อยที่ทำในโรงพยาบาลโดยเภสัชกรและสหวิชาชีพพบว่าส่วนใหญ่แล้วโรงพยาบาลขนาดใหญ่ให้บริการเภสัชกรรมโดยจัดให้มีกิจกรรมและดำเนินงานบริหารทางเภสัชกรรมพื้นฐานที่จำเป็น เช่น การประสานรายการยา การให้คำปรึกษาการใช้ยาแก่ผู้ป่วยก่อนกลับบ้าน และการให้การบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยนอกใน ambulatory clinic ซึ่งเป็นไปตามนโยบายและมาตรฐานวิชาชีพที่กำหนด นอกจากนี้ การทำกิจกรรมบาง

กิจกรรมมีความสัมพันธ์กับระดับของโรงพยาบาล เช่น การติดตามระดับยาในเลือด และการประสาน/ส่งต่อ ปัญหาการใช้ยาที่พบในโรงพยาบาลไปยังเภสัชกรที่รับผิดชอบงานปฐมภูมิ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ หัวหน้าฝ่าย/กลุ่มงานเภ-

สัชกรรมทุกท่านที่เสียสละเวลาในการตอบแบบสอบถาม และกราบขอบพระคุณ รศ. ภญ. จิตา นิงสานนท์ รศ. ดร. ภญ. บุษบา จินดาวิจักษณ์ ภก. อำนวย พฤกษ์-ภาคภูมิ กรรมการสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) และเภสัชกรโรงพยาบาลอีกหลาย ๆ ท่าน ที่กรุณาให้ความช่วยเหลือและคำแนะนำอันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งตลอดระยะเวลาในการทำวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm. 1990;47:533-43.
2. Allemann SS, van Mil FJW, Botermann L, Berger, Griese N, Hersberger KE. Pharmaceutical care: the PCNE definition 2013. Int J Clin Pharm. 2014;36(3): 544-55.
3. อธิพร สุภาพันธุ์, จุฬาทิพ อมรเพชรสถาพร, ณัฐชา จันทศิริ, ณัฐพล ขำอิง, พิพัฒน์ จันทะพิมพ์, ภาณุพงศ์ ชมพูพิน และคณะ. การทบทวนวรรณกรรม: การวัดผลลัพธ์ของการบริหารทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลในประเทศไทย. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 2564;17(4):1-29
4. ศิริตรี สุทธิจิตต์, พัทธวิภา วรณพรม, สุนทรา เอกอนันต์-กุล. กำลังคิด กำลังคน: กำลังคนเภสัชกรในความซับซ้อนของระบบสุขภาพ. เชียงใหม่: ศูนย์วิจัยและพัฒนาระบบยาชุมชน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2561.
5. นิลวรรณ อยู่ภักดี, พิศาลสิทธิ์ ธนวุฒิ. การสำรวจกิจกรรมของเภสัชกรที่ปฏิบัติในสถานบริการสุขภาพในประเทศไทย. วารสารวิชาการสาธารณสุข. 2559;25(4):723-33.
6. จันทน์ ฉัตรวิริยวงศ์, สุรพงษ์ ตูลาพันธุ์. ผลของกระบวนการประสานรายการยาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์. สวรรค์ประชารักษ์เวชสาร. 2561;15(3): 95-102.
7. กัญญามาส จินอนันต์, อาริวรรณ เขียวชาญวัฒนา, กรแก้ว จันทภาษา, จิตา นิงสานนท์. การดำเนินงานการประสานรายการยากรณีผู้ป่วยในของโรงพยาบาลรัฐในเขตสุขภาพที่ 7 สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 2560;13(4):11-23.
8. นันทยา ประคองสาย, จันทิมา ศิริคันทวานนท์, เกศกนก สัชกรรมทุกท่านที่เสียสละเวลาในการตอบแบบสอบถาม และกราบขอบพระคุณ รศ. ภญ. จิตา นิงสานนท์ รศ. ดร. ภญ. บุษบา จินดาวิจักษณ์ ภก. อำนวย พฤกษ์-ภาคภูมิ กรรมการสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) และเภสัชกรโรงพยาบาลอีกหลาย ๆ ท่าน ที่กรุณาให้ความช่วยเหลือและคำแนะนำอันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งตลอดระยะเวลาในการทำวิจัยนี้
9. เรืองเดช, วิฑูต นามศิริพงศ์พันธุ์. ประสิทธิภาพของการประเมินการใช้ยา piperacillin-tazobactam โรงพยาบาลพระปกเกล้า. วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตรคลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า. 2556;30(1):6-23.
10. พาณี อรรถเมธากุล. การประเมินการสั่งใช้ยา cefoperazone/sulbactam ในโรงพยาบาลทั่วไปแห่งหนึ่ง. วารสารเภสัชกรรมไทย. 2014;6(2):77-83.
11. รัชฎาพร สุนทรภาส, เชิดชัย สุนทรภาส. การประเมินความสมเหตุผลของการใช้ยาโรคกระดูกพรุน ณ โรงพยาบาลในสังกัดมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่ง. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 2561;14 (2):947-55.
12. วรวรรณ ปลืโพธ, กวีศักดิ์ จิตวัฒนรัตน์, ชิตชนก เรือนก้อน, อรุณรัตน์ ลักษณะศิริ. ผลของโปรแกรมควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยหนักศัลยกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่. วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ. 2558;10(2):59-66.
13. นวรัตน์ เจตนานนท์. การทบทวนการใช้ยาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเก๊าต์ ณ โรงพยาบาลตะกั่วทุ่ง. วารสารวิชาการแพทย์เขต 11. 2559;30(3):115-28.
14. อมราพัคตร์ สารกุล, อรอนงค์ วลีจรเลิศ, ธนรรจ์ รัตน-โชติพานิช. สถานการณ์การดำเนินงานบริหารเภสัชกรรมโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดสุรินทร์. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 2560;13:417-28.
15. กองบริหารการสาธารณสุข สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. หลักเกณฑ์การจัดตั้งและการปรับระดับศักยภาพของหน่วยบริการสุขภาพ. นนทบุรี: สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2561.
16. สถาบันรับรองคุณภาพสถานพยาบาล (องค์การมหาชน). มาตรฐานโรงพยาบาลและบริการสุขภาพ ฉบับที่ 5. พิมพ์ครั้งที่

- ที่ 2. นนทบุรี: ก.การพิมพ์เทียนทอง; 2565.
16. เกลวสิน ขึ้นเจริญ และคณะ. แผนพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (service plan) พ.ศ. ๒๕๖๑ - ๒๕๖๕. นนทบุรี: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด; 2559.
17. สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). มาตรฐานวิชาชีพเภสัชกรรมโรงพยาบาล พ.ศ. ๒๕๖๑ - พ.ศ. ๒๕๖๕. กรุงเทพฯ: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); 2561.
18. ธิดา นิงสานนท์ และคณะ. กรอบงานพื้นฐานระบบยา. กรุงเทพฯ: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); 2563.
19. สุปรีดา นนทวงศ์, ชุตติภา แม่นยำ, เขาวรัตน์ มั่นพรหม. ปัญหาการใช้ยาในผู้ป่วยโรคเบาหวานโรงพยาบาลสระบุรีโดยกระบวนการ medication reconciliation. วารสารวิชาการสาธารณสุข. 2555;21(5):1005-11.
20. ศิริรัตน์ ไส้ไทย, โปยม วงศ์ภูวรักษ์. ผลของกระบวนการสร้างความสอดคล้องต่อเนื่องทางยาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง โรงพยาบาลทั่วไปแห่งหนึ่ง. วารสารเภสัชกรรมไทย. 2556;5(1):2-15.
21. เพียงเพ็ญ ชนาเทพพร, ศมน อนุตรชัยวาลย์, เพียงขวัญ นครรัตน์ชัย. การพัฒนาระบบการประสานรายการยาบนหอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิงโรงพยาบาลศรีนครินทร์. ศรีนครินทร์เวชสาร. 2557;29(3):276-82.
22. คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๖๕. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 139 ตอนพิเศษ 182 ง หน้า 11 (ลงวันที่ 5 สิงหาคม 2565).
23. ธัญญา สองเมือง, อนัญญา สองเมือง. โปรแกรมคอมพิวเตอร์บันทึกแจ้งเตือนรายการยาที่ผู้ป่วยมีประวัติอาการไม่พึงประสงค์ในงานบริการเภสัชกรรม. วารสารวิชาการสาธารณสุข. 2564;30(4):734-42.
24. กนกวรรณ พรหมพันธุ์, ชงชัย ทองคลองไทร, รังสิกานต์ นาคบุรินทร์, ชานนท์ งามถิ่น. การพัฒนาระบบค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโดยใช้ตัวส่งสัญญาณระหว่างผู้ป่วยนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล. เภสัชกรรมคลินิก. 2560;23(2):10-9.
25. Cai M, Zhou L, Gao D, Mei D, Zhang B, Zuo W, et al. A national survey of individualized pharmaceutical care practice in Chinese hospitals in 2019. Front Pharmacol. 2023;14:1022134. doi: 10.3389/fphar.2023.

อุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีน โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019: การศึกษาเชิงสังเกตนาน 1 ปี

Incidence and Factors Related to Adverse Event Following Immunization of COVID-19 Vaccine: 1-year Observational Study

ปวิชาติ โมฬี, ภ.บ. (การบริบาลทางเภสัชกรรม)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี
ผู้พิมพ์หลัก; e-mail: pawichwadee_ml@hotmail.com

Pawichwadee Molee, Pharm.D. (Pharmaceutical Care)
Pharmacy Department, Surat Thani Hospital
Corresponding author; e-mail: pawichwadee_ml@hotmail.com

จันทิมา โยธาทิพัทธ์, ภ.บ.,
ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก), อ.ภ. (เภสัชบำบัด)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี
e-mail: applesan2011@gmail.com

Jantima Yothapitak, B.S. (Pharm.),
M.Pharm (Clinical Pharmacy), BCP.
Pharmacy Department, Surat Thani Hospital
e-mail: applesan2011@gmail.com

บทคัดย่อ

ความสำคัญ: วัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (วัคซีนโควิด-19) ถูกพัฒนาขึ้นในภาวะฉุกเฉินเพื่อลดความรุนแรงของโรค ซึ่งควรเฝ้าระวังการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

วัตถุประสงค์: เพื่อรวบรวมเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังการได้รับวัคซีนโควิด 19

วิธีวิจัย: งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกตโดยเก็บข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากระบบรายงานของกระทรวงสาธารณสุข และ spontaneous report ของโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี ในผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิด-19 จากศูนย์ฉีดวัคซีนโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีในช่วงระหว่างวันที่ 10 เมษายน 2564 ถึง 30 เมษายน 2565 วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา วิเคราะห์ความแตกต่างของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากวัคซีนแต่ละชนิดโดยใช้ Chi-square หรือ Fisher's exact test และวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดย multiple logistic regression

Abstract

Background: The Coronavirus disease 2019 vaccine (COVID-19 vaccine) is urgently developed to reduce severity of the disease. Thus, incidence of adverse events should be undertaken.

Objectives: The purposes of this study were to collect adverse events and analyze factors associated with the occurrence of adverse events following the COVID-19 vaccination.

Methods: This was an observational study. All adverse events following immunization were collected from the reporting system of the Ministry of Public Health, and the spontaneous report of Suratthani hospital of which vaccination to people during April 10, 2021 to April 30, 2022. General data were analyzed by descriptive statistics. Chi-square or Fisher's exact test was used to analyze the differences

รับบทความ: 29 ธันวาคม 2565

แก้ไข: 25 กุมภาพันธ์ 2566

ตอบรับ: 7 เมษายน 2566

ผลการวิจัย: ในช่วงเวลาที่ศึกษา มีการฉีดวัคซีนโควิด-19 ในประชากร 113,570 คน รวมทั้งหมด 211,922 dose พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคจำนวน 15,644 รายงาน เป็นอาการไม่ร้ายแรง 15,634 รายงาน และอาการร้ายแรง 10 รายงาน วัคซีนโควิด-19 ที่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากวัคซีนมากที่สุดคือ Covid-19 Vaccine AstraZeneca® 6,399 รายงาน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง ได้แก่ ภูมิแพ้เฉียบพลันรุนแรง 3 รายงาน กล้ามเนื้อหัวใจตาย 3 รายงาน เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเฉียบพลัน 2 รายงาน กล้ามเนื้อและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ 1 รายงาน และสมองอักเสบ 1 รายงาน ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการศึกษาได้แก่ อายุ เพศ ชนิดวัคซีนและโรคประจำตัว กลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี เพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือด กลุ่มอายุน้อยกว่า 18 ปี และ 18-29 ปี เพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการทางระบบประสาท และเพศหญิงเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่หลากหลายกว่าเพศชาย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มักสัมพันธ์กับโรคประจำตัวเดิมในกลุ่มที่เกิดอาการร้ายแรงมักจะมีโรคประจำตัวร่วมด้วย

สรุปผล: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคด้วยวัคซีนโควิด-19 ส่วนใหญ่มาจาก Covid-19 Vaccine AstraZeneca® และเป็นอาการไม่ร้ายแรง อายุ เพศ ชนิดวัคซีน และ โรคประจำตัว มีความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค

of adverse events following immunization (AEFI) from various vaccine. The association between patient-specific factors and AEFI was analysed by multiple logistic regression.

Results: During the study period, there were 113,570 people vaccinated with 211,922 doses of COVID-19 vaccine. A total of 15,644 AEFI was reported. Of these, 15,634 reports were non-serious and only 10 reports were serious. The highest frequency of AEFI reports was from the Covid-19 Vaccine AstraZeneca® which accounted 6,399 reports. Serious adverse events were anaphylaxis 3 reports, myocardial infarction 3 reports, acute pericarditis 2 reports, myopericarditis 1 report and encephalopathy 1 report. Factors associated with the incidence of adverse events were age, gender, type of vaccine, and underlying disease. Data analysis showed that vaccine recipients in the age group greater than or equal to 60 years increased the likelihood of cardiovascular symptoms, the age group under 18 years and 18-29 years increased the likelihood of neurological symptoms. Females had a greater variety of symptoms than males. Adverse events are often related to the underlying diseases. Recipients In the serious cases usually had underlying disease.

Conclusions: AEFI was mostly observed from Covid-19 Vaccine AstraZeneca® and most of them were non-serious events. Age, gender, vaccine type and underlying disease were associated with AEFI.

คำสำคัญ: วัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019; วัคซีนโควิด-19; เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนโควิด-19

Keyword: Covid-19 vaccine; AEFI; adverse event following immunization

การอ้างอิงบทความ:

ปวิชาติ โมฬี, จันทิมา โยธาพิทักษ์. อุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019: การศึกษาเชิงสังเกตนาน 1 ปี. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(1):19-38.

บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือโรคโควิด-19 เกิดจากการติดเชื้อซาร์ส-โควี-2 (SARS-CoV-2) เป็นไวรัสชนิด single stranded RNA สามารถแพร่กระจายจากคนสู่คนผ่านฝอยละอองจากการไอ จาม น้ำมูก น้ำลาย เสมหะของผู้ป่วย รวมทั้งการสัมผัสพื้นผิวหรืออุปกรณ์ที่ปนเปื้อนเชื้อ ผู้ป่วยมักจะมีไข้ ไอ มีน้ำมูก หายใจลำบาก และอาจมีอาการระบบอื่นร่วมด้วย เช่น จมูกไม่ได้กลิ่น ลิ้นไม่รับรส ผื่น ตาแดง และท้องเสีย เป็นต้น ในรายที่มีอาการรุนแรงอาจพบภาวะแทรกซ้อน เช่น ปอดอักเสบ ไตวาย หรืออาจเสียชีวิต¹ โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เริ่มมีการระบาดตั้งแต่ปลายปี พ.ศ. 2562 และแพร่กระจายไปทั่วโลกนำไปสู่การเจ็บป่วยและเสียชีวิตของประชากรเป็นจำนวนมาก ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก ณ วันที่ 14 ตุลาคม พ.ศ. 2565 มีจำนวนผู้ติดเชื้อตั้งแต่เริ่มระบาดทั้งหมด 620,878,405 ราย และเสียชีวิต 6,543,138 ราย² คิดเป็น 1.05% สำหรับประเทศไทย ข้อมูล ณ วันที่ 9 ตุลาคม พ.ศ. 2565 มีจำนวนผู้ติดเชื้อสะสมทั้งหมด 4,685,047 รายและ เสียชีวิตสะสมทั้งหมด 32,829 ราย³ คิดเป็น 0.7% จากสถานการณ์ระบาดนำไปสู่การพัฒนาวัคซีนโควิด-19 เพื่อลดความรุนแรงของโรค

วัคซีนที่นำมาใช้มีกระบวนการผลิตหลายรูปแบบที่มีในปัจจุบัน แบ่งออกเป็น 4 ประเภทตามกระบวนการผลิต ได้แก่

1) วัคซีนชนิดเชื้อตาย (inactivated vaccine) ผลิตโดยการนำไวรัสมาฆ่าด้วยสารเคมี ความร้อน หรือรังสี เช่น CoronaVac® ของบริษัท Sinovac, COVILLO® ของบริษัท Sinopharm

2) วัคซีนชนิดใช้ไวรัสเป็นพาหะ (recombinant

Citation:

Molee P, Yothapitak J. Incidence and factors related to adverse event following immunization of COVID-19 vaccine: 1-year observational study. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(1):19-38.

viral vector vaccine) เป็นการนำสารพันธุกรรมที่กำกับการสร้างโปรตีนสไปค์ของไวรัสโดยตัดแต่งพันธุกรรมใส่ในไวรัสพาหะ เช่น Covid-19 Vaccine AstraZeneca® ของบริษัท AstraZeneca และ Ad26.COVS2S(AdVac) ของบริษัท Johnson&Johnson

3) วัคซีนที่ทำจากโปรตีนส่วนหนึ่งของเชื้อ (protein subunit vaccine) ผลิตโดยการนำโปรตีนบางส่วนของเชื้อไวรัสที่มีความจำเพาะผสมกับสารกระตุ้นภูมิคุ้มกันทำให้ร่างกายสามารถจดจำและสร้างภูมิคุ้มกันมาต่อต้านเชื้อ เช่น Novavax Covid-19 Vaccine® ของบริษัท Novavax

4) วัคซีนชนิดสารพันธุกรรมเอ็มอาร์เอ็นเอ (messenger RNA; mRNA) เป็นการผลิตวัคซีนแบบใหม่โดยการสังเคราะห์สารพันธุกรรม mRNA ที่กำกับการสร้างโปรตีนของเชื้อและกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันมาต่อต้านเชื้อ เช่น Comirnaty® ของบริษัท Pfizer (Pfizer-BioNTech) และ mRNA-1273 ของบริษัท Moderna^{1,4}

เนื่องจากวัคซีนโควิด-19 ถูกผลิตขึ้นอย่างเร่งด่วนเพื่อใช้ในภาวะฉุกเฉิน ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องดำเนินการติดตามและรายงานอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีน

ข้อมูลจาก Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ของประเทศสหรัฐอเมริกา เกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่มักพบจากวัคซีนโควิด-19 เช่น ปวด บวม แดงบริเวณที่ฉีด อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ไข้ หนาวสั่น คลื่นไส้ เป็นต้น สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงที่เกิดหลังจากฉีดวัคซีนพบได้น้อย โดยอาจเกิดจากวัคซีนหรือจากสาเหตุอื่นที่เป็นเหตุการณ์ร่วมอื่นโดยบังเอิญ (coincidental

event) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงที่พบ เช่น anaphylaxis, thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS), myocarditis, pericarditis, Guillain-Barré Syndrome (GBS) เป็นต้น⁵

การศึกษาที่ผ่านมาพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนชนิดใช้ไวรัสเป็นพาหะและชนิดสารพันธุกรรมเอ็มอาร์เอ็นเอ ได้แก่ อาการไข้ ปวดศีรษะ และอ่อนเพลีย และพบอาการปวดบริเวณที่ฉีดในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนชนิดเชื้อตาย⁶ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบมากในผู้ที่อายุน้อยกว่า 60 ปี (ร้อยละ 61.42) พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (ร้อยละ 73.46) และเมื่อรายงานเป็นความถี่ต่อล้านโดส พบอาการปวดศีรษะ ทั้งจากวัคซีนของ Pfizer-BioNTech วัคซีนของ Moderna และวัคซีนของ Johnson & Johnson's Janssen ในอัตรา 94.98/million doses, 122.16/million doses และ 1,217.25/million doses ตามลำดับ นอกจากนี้ ยังพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงจากวัคซีนทั้ง 3 ชนิด ได้แก่ Bell's Palsy 748 ราย, anaphylaxis 747 ราย, myocarditis/pericarditis 224 ราย, Guillain-Barre syndrome 161 ราย, transverse myelitis 63 ราย และมีรายงานผู้เสียชีวิตภายหลังการฉีดวัคซีนจากวัคซีนทั้ง 3 ชนิดนี้ทั้งหมด 3,662 ราย (ร้อยละ 0.002) ร้อยละ 40.3 เป็นผู้ที่อายุมากกว่า 80 ปี ซึ่งมีภาวะเจ็บป่วยเรื้อรังและมีโรคร่วมหลายอย่างและในหลายรายงานไม่สามารถระบุความสัมพันธ์และสาเหตุที่แน่ชัดเกี่ยวกับวัคซีนได้⁷ การศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องในชาวเวียดนามอายุมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับวัคซีนของ AstraZeneca อย่างน้อย 1 เข็ม พบอาการที่เกี่ยวข้องทางเดินอาหารในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย อายุ และการได้รับจำนวนวัคซีนที่มากขึ้นพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์น้อยลง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่พบ ได้แก่ ไข้ (ร้อยละ 69.4) ปวดกล้ามเนื้อ (ร้อยละ 68.6) อ่อนเพลีย/ง่วงนอน (ร้อยละ 62.5) ปวดเมื่อยร่างกาย (ร้อยละ 59.4) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 58.5) ปวดบริเวณที่ฉีด (ร้อยละ 58.3) และหนาวสั่น (ร้อยละ 45.7)⁸

โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีเริ่มมีการฉีดวัคซีนตั้งแต่

วันที่ 10 เมษายน พ.ศ. 2564 และมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการฉีด โดยมีการรายงานข้อมูลในหลายช่องทางทั้งจากผู้รับบริการผ่านแอปพลิเคชัน การรายงานข้อมูลจากบุคลากรทางการแพทย์ การศึกษานี้ได้จัดทำขึ้นเพื่อรวบรวมเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนรวมถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอันจะเป็นประโยชน์ในการเฝ้าระวังผู้ป่วยต่อไป

วิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย: descriptive observational study

คำนิยาม

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (adverse events following immunization: AEFI) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคภายใน 30 วัน อาจเป็นอาการไม่สบายหรือผลตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ โดยไม่จำเป็นต้องมีสาเหตุจากการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค โดยเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น จากวัคซีนโดยตรงหรือจากความคลาดเคลื่อนด้านการให้บริการวัคซีน หรือเป็นอาการของความกลัวเจ็บหรือความวิตกกังวลของผู้ได้รับวัคซีนเองหรือเป็นอาการร่วมอื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับวัคซีนแต่เกิดขึ้นมาในช่วงเวลาเดียวกัน^{9,10}

แนวทางการเฝ้าระวังและสอบสวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ได้แก่ ประชาชนรายงานอาการของตนเองผ่านแอปพลิเคชันหมอพร้อม การให้เจ้าหน้าที่รายงานผ่านระบบของกระทรวงสาธารณสุข (Ministry of Public Health Immunization Center: MOPH IC) ตามเวลาที่กำหนด และการรายงานผ่านระบบเฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (Adverse Events Following Immunization Department of Disease Control: AEFI-DDC) กรณีที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในหรือเข้าตามเกณฑ์วินิจฉัยเหตุการณ์ร้ายแรง¹⁰

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคที่ร้ายแรง ได้แก่ 1) เสียชีวิต 2) อาจเป็นอันตรายถึงชีวิต ประกอบด้วย เสียชีวิต (ภายใน 30 วัน หลังได้รับวัคซีนโควิด-19); การแพ้รุนแรง (anaphylaxis); ความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น acute myocarditis, acute pericarditis; ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ acute respiratory distress syndrome (ARDS); ความผิดปกติของระบบประสาทและสมอง ได้แก่ transverse myelitis, Guillain Barre Syndrome (GBS), acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), encephalitis, stroke, meningoencephalitis, meningitis, Bell's palsy; ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น immune thrombocytopenic purpura (ITP); ความผิดปกติของระบบเลือด เช่น vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT); ความพิการถาวรหรือไร้ความสามารถ; ความพิการแต่กำเนิด (กรณีที่มีการคลอดจากมารดาที่ได้รับวัคซีน); รับไว้รักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการที่เกี่ยวข้องกับการได้รับวัคซีนมากกว่า 3 วัน¹⁰

กลุ่มประชากรของงานวิจัย

ผู้ที่ฉีดวัคซีนโควิด-19 จากศูนย์ฉีดวัคซีนโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีและพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างน้อย 1 เหตุการณ์ในช่วงระหว่างวันที่ 10 เมษายน พ.ศ. 2564 ถึง 30 เมษายน พ.ศ. 2565

ขั้นตอนและวิธีการวิจัย

1. รวบรวมรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนโควิด-19 ในช่วงระหว่างวันที่ 10 เมษายน พ.ศ. 2564 ถึง 30 เมษายน พ.ศ. 2565 จากแหล่งข้อมูล ดังต่อไปนี้

1.1 ระบบรายงานของกระทรวงสาธารณสุข (MOPH IC) ซึ่งเป็นฐานข้อมูลที่รวบรวมเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งจากที่ประชาชนรายงานผ่านแอปพลิเคชันหมอพร้อมและเจ้าหน้าที่รายงานผ่านระบบ

1.2 ข้อมูลจาก spontaneous report ของโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี ซึ่งมีการรวบรวมข้อมูลไว้โดยศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านยาของโรงพยาบาล (กรณีเป็น

เหตุการณ์ที่เข้าเกณฑ์ร้ายแรงจะมีการปรึกษากับแพทย์เฉพาะทาง)

2. นำข้อมูลเข้าโปรแกรม Microsoft Excel กรองข้อมูลที่ใช้สำหรับงานวิจัย ได้แก่ ชนิดของวัคซีน อายุ เพศ โรคประจำตัวและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนโควิด-19 กรณีข้อมูลไม่ครบถ้วนผู้วิจัยทบทวนข้อมูลเพิ่มเติมจากเวชระเบียน

3. วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 23 รายงานผลข้อมูลทั่วไป ได้แก่ จำนวนการฉีดวัคซีนแต่ละชนิด อายุ เพศ โรคประจำตัว เป็นการแจกแจงความถี่ ร้อยละ รายงานจำนวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบเป็นความถี่และอัตราต่อ 100,000 โดส วิเคราะห์ความแตกต่างของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากวัคซีนแต่ละชนิดโดยใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact test กรณีมีค่าคาดหวังน้อยกว่า 5 กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$ และวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยใช้สถิติ multiple logistic regression รายงานเป็นค่า odds ratio (OR) และ adjusted odds ratio (AOR)

ตัวแปรที่ทำการวิจัย

ตัวแปรอิสระ คือ อายุ เพศ โรคประจำตัว ชนิดของวัคซีนโควิด-19 ได้แก่ CoronaVac®, COVILCO®, Covid-19 Vaccine AstraZeneca® และ Comirnaty®

ตัวแปรตาม คือ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนโควิด-19 โดยจัดกลุ่มเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังนี้

1. กลุ่มอาการเฉพาะที่ ได้แก่ ปวด บวม แดง ร้อน บริเวณที่ฉีด
2. กลุ่มอาการกล้ามเนื้อและข้อ ได้แก่ ปวดกล้ามเนื้อ, ปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง, ปวดข้อ
3. กลุ่มอาการทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องเสีย, ปวดท้อง
4. กลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ เจ็บหน้าอก, ความดันโลหิตสูง, ใจสั่น, stable bradycardia, myocardial infarction, myopericarditis, acute pericarditis

5. กลุ่มอาการทางระบบประสาท ได้แก่ immunization stress-related response (ISRR), immunization related focal neurological syndrome (IRFN), transient ischemic attack, vaccine related encephalopathy, แขนขา ชาขา

6. กลุ่มอาการแพ้ ได้แก่ ผื่น, หายใจลำบาก, anaphylaxis

7. กลุ่มอาการอื่น ๆ ได้แก่ ไข้, เหนื่อย อ่อนเพลีย ไม่มีแรง, ง่วงนอน, จุดจ้ำเลือด, เลือดออกตามร่างกาย, ตาพร่ามัว, เวียนศีรษะ หน้ามืด, ปวดศีรษะ, ชาริมฝีปาก, หิว, ผม่ว

จริยธรรมวิจัย

การวิจัยผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี เลขที่โครงการวิจัย REC 65-0051 เอกสารรับรองเลขที่ COA 060/2565

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป

การรับวัคซีนโควิด-19 ของศูนย์ฉีดวัคซีนโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีช่วงระหว่างวันที่ 10 เมษายน พ.ศ. 2564 ถึง 30 เมษายน พ.ศ. 2565 ในประชากร 113,570 คน จำนวนฉีดวัคซีนทั้งหมด 211,922 โดส ประกอบด้วย Comirnaty® (Pfizer) 87,592 โดส (ร้อยละ 41.3); Covid-19 Vaccine AstraZeneca® 73,563 โดส (ร้อยละ 34.7); CoronaVac® (Sinovac) 50,712 โดส (ร้อยละ 23.9) และ COVILLO® (Sinopharm) 55 โดส (ร้อยละ 0.03) จำแนกตามช่วงอายุ กลุ่มที่ได้รับวัคซีนมากที่สุดคือกลุ่มอายุน้อยกว่า 18 ปี ทั้งหมด 52,855 โดส คิดเป็นร้อยละ 24.9 ส่วนใหญ่ได้รับ Comirnaty® ผู้ที่ได้รับวัคซีนเป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชายร้อยละ 54.6 และ 45.4 ตามลำดับ และส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัวคิดเป็นร้อยละ 91.7 รายละเอียดข้อมูลทั่วไปของผู้ที่ได้รับวัคซีนแสดงในตารางที่ 1

AEFI

จากจำนวนฉีดวัคซีนทั้งหมด 211,922 โดส พบ

AEFI ทั้งหมด 15,644 รายงาน โดยแต่ละรายงานสามารถพบได้มากกว่า 1 เหตุการณ์ อาการที่พบเป็นอาการไม่ร้ายแรง 15,634 รายงาน และอาการร้ายแรง 10 รายงาน อัตรา AEFI ทั้งหมดต่อ 100,000 โดส เท่ากับ 7,382; อัตรา AEFI ไม่ร้ายแรงต่อ 100,000 โดส เท่ากับ 7,377.2 และอัตรา AEFI ร้ายแรงต่อ 100,000 โดส เท่ากับ 4.7 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบได้จาก Covid-19 Vaccine AstraZeneca® มากที่สุด รองลงมาเป็น Comirnaty®, CoronaVac® และ COVILLO® ตามลำดับ รายละเอียดแสดงในตารางที่ 2

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดไม่ร้ายแรงที่พบมากที่สุดของวัคซีนแต่ละชนิด ได้แก่ CoronaVac® พบปวดกล้ามเนื้อมากที่สุด 1,099 รายงาน (ร้อยละ 35.9); COVILLO® พบปวดศีรษะ, แขนขา ชาขาและชาริมฝีปาก อย่างละ 1 รายงาน; Covid-19 Vaccine AstraZeneca® พบมีไข้มากที่สุด 3,721 รายงาน (ร้อยละ 58.1) และ Comirnaty® พบปวด บวม แดง ร้อน บริเวณที่ฉีดมากที่สุด 2,466 รายงาน (ร้อยละ 39.9) รายละเอียดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบแสดงในตารางที่ 3

ส่วนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (serious AEFIs) พบทั้งหมด 10 รายงาน แสดงในตารางที่ 3 โดยพบจาก CoronaVac® 4 รายงาน ได้แก่ anaphylaxis 2 รายงาน myocardial infarction 1 รายงาน vaccine related encephalopathy 1 รายงาน จาก Covid-19 Vaccine AstraZeneca® พบ 3 รายงาน ได้แก่ myocardial infarction 2 รายงาน anaphylaxis 1 รายงาน และจาก Comirnaty® พบ 3 รายงาน ได้แก่ acute pericarditis 2 รายงาน myopericarditis 1 รายงาน ผลลัพธ์การรักษากรณี anaphylaxis ผู้ป่วยหายเป็นปกติ สำหรับ acute pericarditis, myopericarditis และ vaccine related encephalopathy ผู้ป่วยอาการดีขึ้นกลับบ้านได้ ส่วน myocardial infarction พบทั้งหมด 3 ราย มีประวัติรับ CoronaVac® 1 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวพ่วงฮอโรโมนไทรอยด์และติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งผู้ป่วยรายนี้เสียชีวิต ส่วนผู้ป่วยอีก 2 รายมีประวัติรับ Covid-19 Vaccine AstraZeneca® เสียชีวิต 1 ราย เป็นผู้ป่วย

ที่มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน และอาการดีขึ้นกลับบ้านได้ 1 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นหัวใจเคยผ่าตัดขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยการทำ PCI สำหรับผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้ง 2 ราย ไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์กับวัคซีนได้แน่ชัด แต่จากการทบทวนข้อมูลพบว่าผู้ป่วยรายแรกมีโรคประจำตัวพาร์กฮอนไทรอยด์และติดเชื้อเอชไอวี และในช่วง 30 วันก่อนได้รับวัคซีนผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยง่าย รับประทานอาหารได้น้อย และเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลด้วยภาวะ symptomatic hyponatremia hypokalemia นอกจากนี้การตรวจร่างกายแรกพบรอยช้ำบริเวณคอและข้อเท้าซึ่งไม่ทราบสาเหตุ สำหรับผู้ป่วยที่เสียชีวิตรายที่สองมีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน ผลการตรวจน้ำตาลในเลือดแรกพบเท่ากับ 319 mg/dL ญาติไม่ให้อาหารตามสูตร ผลการประเมินความสัมพันธ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยใช้ WHO's criteria ของผู้ป่วยทั้งสองรายจัดอยู่ในระดับ possible คือ เกิด

ขึ้นภายใน 30 วันหลังได้รับวัคซีนซึ่งถือว่าอยู่ในช่วงระยะเวลาที่สอดคล้องกับการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ แต่มีสาเหตุอื่นที่สงสัยร่วมด้วยคือ โรคที่เป็นอยู่

ปัจจัยกับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ตารางที่ 4 แสดงปัจจัยที่ศึกษา ได้แก่ อายุ เพศ ชนิดวัคซีน และโรคประจำตัวและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จำแนกตามกลุ่มอาการ

ผลการศึกษาปัจจัยเรื่องอายุ โดยกำหนดกลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปีเป็นกลุ่มอ้างอิง พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในแต่ละกลุ่มอายุที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) ได้แก่ กลุ่มอายุน้อยกว่า 18 ปี พบอาการเฉพาะที่ คือ ปวด บวม แดง ร้อน บริเวณที่ฉีดลดลง (AOR = 0.785, 95% CI: 0.678-0.909) แต่พบกลุ่มอาการทางระบบประสาทและกลุ่มอาการอื่น ๆ ได้แก่ ไข้ เหนื่อย อ่อนเพลีย ไม่มีแรง ง่วงนอน จุดจ้ำเลือด เลือดออกตามร่างกาย ตาพร่ามัว เวียนศีรษะ หน้า-

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป (frequency, %)

รายละเอียด	Total	CoronaVac®	COVIL0®	Covid-19 Vaccine AstraZeneca®	Comirnaty®
จำนวนฉีดวัคซีน (doses)	211,922	50,712 (23.9%)	55 (0.03%)	73,563 (34.7%)	87,592 (41.3%)
อายุ					
< 18 ปี	52,855 (24.9%)	23 (0.04%)	55 (100.0%)	10 (0.01%)	52,757 (60.2%)
18-29 ปี	41,278 (19.5%)	10,063 (19.8%)	0 (0.0%)	11,128 (15.1%)	20,094 (22.9%)
30-39 ปี	26,688 (12.6%)	10,625 (20.9%)	0 (0.0%)	11,549 (15.7%)	4,517 (5.2%)
40-49 ปี	27,677 (13.1%)	11,330 (22.3%)	0 (0.0%)	11,952 (16.2%)	4,395 (5.0%)
50-59 ปี	23,036 (10.9%)	9,512 (18.8%)	0 (0.0%)	10,492 (14.3%)	3,032 (3.5%)
≥ 60 ปี	40,388 (19.1%)	9,159 (18.1%)	0 (0.0%)	28,432 (38.6%)	2,797 (3.2%)
เพศ					
หญิง	115,659 (54.6%)	28,992 (57.2%)	25 (45.5%)	39,052 (53.1%)	47,590 (54.3%)
ชาย	96,263 (45.4%)	21,720 (42.8%)	30 (54.5%)	34,511 (46.9%)	40,002 (45.7%)
โรคประจำตัว					
มี	17,494 (8.3%)	5,971 (11.8%)	0 (0.0%)	9,548 (13.0%)	1,975 (2.3%)
ไม่มี	194,428 (91.7%)	44,741 (88.2%)	55 (100.0%)	64,015 (87.0%)	85,617 (97.7%)

มีด ปวดศีรษะ ชาริมฝีปาก หิว ผนังรุ่มเพิ่มขึ้น (AOR = 2.626, 95% CI: 1.411-4.888 และ AOR = 2.182, 95% CI: 1.870-2.546 ตามลำดับ); กลุ่มอายุ 18-29 ปี พบกลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือดและกลุ่มอาการ

แพ้ลดลง (AOR = 0.176, 95% CI: 0.076-0.408 และ AOR = 0.667, 95% CI: 0.480-0.926 ตามลำดับ) แต่พบกลุ่มอาการทางระบบประสาทและกลุ่มอาการอื่น ๆ เพิ่มขึ้น (AOR = 1.703, 95% CI: 1.066-2.719 และ

ตารางที่ 2 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ

รายละเอียด	Total	CoronaVac®	COVILO®	Covid-19 Vaccine AstraZeneca®	Comirnaty®
จำนวน AEFI ทั้งหมด (รายงาน)	15,644	3,060	2	6,399	6,183
จำนวน AEFI ไม่ร้ายแรง (รายงาน)	15,634	3,056	2	6,396	6,180
จำนวน AEFI ร้ายแรง (รายงาน)	10	4	0	3	3
จำนวนฉีดวัคซีน (dose)	211,922	50,712	55	73,563	87,592
อัตรา AEFI ทั้งหมด ต่อ 100,000 doses	7,382.0	6,034.1	3,636.4	8,698.7	7,058.9
อัตรา AEFI ไม่ร้ายแรง ต่อ 100,000 doses	7,377.2	6,026.2	3,636.4	8,694.6	7,055.4
อัตรา AEFI ร้ายแรง ต่อ 100,000 doses	4.7	7.9	0.0	4.1	3.4

ตารางที่ 3 รายละเอียดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ

	CoronaVac®	COVILO®	Covid-19 Vaccine AstraZeneca®	Comirnaty®	
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	(3,060 รายงาน)	(2 รายงาน)	(6,399 รายงาน)	(6,183 รายงาน)	p-value
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่ร้ายแรง (non-serious AEFIs)					
ปวด บวม แดง ร้อน บริเวณที่ฉีด	702 (22.9%)	0 (0.0%)	2,282 (35.7%)	2,466 (39.9%)	0.000*
ไข้	706 (23.1%)	0 (0.0%)	3,721 (58.1%)	1,952 (31.6%)	0.000*
ปวดศีรษะ	999 (32.6%)	1 (50.0%)	2,347 (36.7%)	1,535 (24.8%)	0.000*
เหนื่อย อ่อนเพลีย ไม่มีแรง	619 (20.2%)	0 (0.0%)	1,347 (21.1%)	920 (14.9%)	0.000*
ปวดกล้ามเนื้อ	1,099 (35.9%)	0 (0.0%)	2,596 (40.6%)	2,454 (39.7%)	0.000*
ปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง	143 (4.7%)	0 (0.0%)	371 (5.8%)	289 (4.7%)	0.017*
คลื่นไส้	287 (9.4%)	0 (0.0%)	473 (7.4%)	158 (2.6%)	0.000*
อาเจียน	93 (3.0%)	0 (0.0%)	207 (3.2%)	49 (0.8%)	0.000*

ตารางที่ 3 รายละเอียดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบ (ต่อ)

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	CoronaVac® (3,060 รายงาน)	COVILLO® (2 รายงาน)	Covid-19 Vaccine AstraZeneca® (6,399 รายงาน)	Comirnaty® (6,183 รายงาน)	p-value
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
ท้องเสีย	165 (5.4%)	0 (0.0%)	238 (3.7%)	104 (1.7%)	0.000*
ผื่น	125 (4.1%)	0 (0.0%)	145 (2.3%)	50 (0.8%)	0.000*
ง่วงนอน	447 (14.6%)	0 (0.0%)	825 (12.9%)	984 (15.9%)	0.000*
ปวดข้อ	74 (2.4%)	0 (0.0%)	342 (5.3%)	91 (1.5%)	0.000*
แขนขา ชาขา	56 (1.8%)	1 (50.0%)	112 (1.8%)	80 (1.3%)	0.004*
จุดจ้ำเลือด	3 (0.1%)	0 (0.0%)	22 (0.3%)	19 (0.3%)	0.080
ตาพร่ามัว	25 (0.8%)	0 (0.0%)	40 (0.6%)	25 (0.4%)	0.046*
หายใจลำบาก	40 (1.3%)	0 (0.0%)	70 (1.1%)	47 (0.8%)	0.047*
เจ็บหน้าอก	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	7 (0.1%)	0.040*
ความดันโลหิตสูง	10 (0.3%)	0 (0.0%)	15 (0.2%)	0 (0.0%)	0.000*
เวียนศีรษะ/หน้ามืด	75 (2.5%)	0 (0.0%)	40 (0.6%)	4 (0.1%)	0.000*
ชาริมฝีปาก	6 (0.2%)	1 (50.0%)	5 (0.1%)	0 (0.0%)	0.000*
หิว	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.196
ใจสั่น	17 (0.6%)	0 (0.0%)	7 (0.1%)	4 (0.1%)	0.000*
ปวดท้อง	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.153
ผมร่วง	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0.591
เลือดออกตามร่างกาย	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0.591
Immunization stress-related response (ISRR)	6 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.002*
Immunization related focal neurological syndrome (IRFN)	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.153
Transient ischemic attack	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.196
Stable bradycardia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.677
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (serious AEFIs)					
Anaphylaxis	2 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.100
Myocardial infarction	1 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.420
Myopericarditis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0.591
Acute pericarditis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.0%)	0.349
Vaccine related encephalopathy	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.196

Chi-square, *p-value < 0.05, N = จำนวนรายงานที่พบ โดย 1 รายงานสามารถพบได้มากกว่า 1 เหตุการณ์

AOR = 2.437, 95% CI: 2.130-2.788 ตามลำดับ); กลุ่มอายุ 30-39 ปี พบกลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือดลดลง (AOR = 0.194, 95% CI: 0.082-0.456) แต่พบกลุ่มอาการอื่น ๆ เพิ่มขึ้น (AOR = 1.975, 95% CI: 1.716-2.274); กลุ่มอายุ 40-49 ปี พบกลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือดลดลง (AOR = 0.256, 95% CI: 0.118-0.560) แต่พบกลุ่มอาการเฉพาะที่และกลุ่มอาการอื่น ๆ เพิ่มขึ้น (AOR = 1.221, 95% CI: 1.070-1.393 และ AOR = 1.744, 95% CI: 1.512-2.011 ตามลำดับ); กลุ่มอายุ 50-59 ปี พบกลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือดลดลง (AOR = 0.252, 95% CI: 0.105-0.604) แต่พบกลุ่มอาการอื่น ๆ เพิ่มขึ้น (AOR = 1.369, 95% CI: 1.170-1.603)

ผลการศึกษาปัจจัยเรื่องเพศ โดยกำหนดเพศชายเป็นกลุ่มอ้างอิง พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) ได้แก่ เพศหญิงพบกลุ่มอาการเฉพาะที่และกลุ่มอาการกล้ามเนื้อและข้อลดลง (AOR = 0.915, 95% CI: 0.852-0.982 และ AOR = 0.892, 95% CI: 0.833-0.955 ตามลำดับ) แต่พบกลุ่มอาการทางเดินอาหารและกลุ่มอาการอื่น ๆ เพิ่มขึ้น (AOR = 1.719, 95% CI: 1.509-1.958 และ AOR = 1.340, 95% CI: 1.243-1.445 ตามลำดับ)

ผลการศึกษาปัจจัยเรื่องชนิดวัคซีน โดยกำหนด CoronaVac® เป็นกลุ่มอ้างอิง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) ได้แก่ COVIL0® พบกลุ่มอาการทางระบบประสาทเพิ่มขึ้น (AOR = 30.709, 95% CI: 1.824-516.896); Covid-19 Vaccine AstraZeneca® พบกลุ่มอาการเฉพาะที่ กลุ่มอาการกล้ามเนื้อและข้อ และกลุ่มอาการอื่น ๆ เพิ่มขึ้น (AOR = 1.894, 95% CI: 1.710-2.097, AOR = 1.257, 95% CI: 1.148-1.377 และ AOR = 2.565, 95% CI: 2.310-2.847 ตามลำดับ) แต่พบกลุ่มอาการทางเดินอาหาร กลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือด และกลุ่มอาการแพ้ลดลง (AOR = 0.764, 95% CI: 0.668-0.874, AOR = 0.273, 95% CI: 0.152-0.489 และ AOR = 0.558, 95% CI: 0.448-0.696 ตามลำดับ); Comirnaty® พบ

กลุ่มอาการเฉพาะที่และกลุ่มอาการกล้ามเนื้อและข้อเพิ่มขึ้น (AOR = 2.691, 95% CI: 2.395-3.022 และ AOR = 1.176, 95% CI: 1.056-1.308 ตามลำดับ) แต่พบกลุ่มอาการทางเดินอาหาร กลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือด กลุ่มอาการทางระบบประสาท กลุ่มอาการแพ้ และกลุ่มอาการอื่น ๆ ลดลง (AOR = 0.316, 95% CI: 0.258-0.387, AOR = 0.218, 95% CI: 0.081-0.582, AOR = 0.400, 95% CI: 0.255-0.627, AOR = 0.272, 95% CI: 0.190-0.388 และ AOR = 0.719, 95% CI: 0.642-0.805 ตามลำดับ)

ผลการศึกษาปัจจัยเรื่องโรคประจำตัว โดยกำหนดกลุ่มไม่มีโรคประจำตัวเป็นกลุ่มอ้างอิง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในแต่ละกลุ่มโรคที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) ได้แก่ กลุ่มที่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดพบกลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือด กลุ่มอาการทางระบบประสาท และกลุ่มอาการแพ้ เพิ่มขึ้น (AOR = 10.348, 95% CI: 3.848-27.829, AOR = 5.527, 95% CI: 2.873-10.633 และ AOR = 2.614, 95% CI: 1.442-4.738 ตามลำดับ) แต่พบกลุ่มอาการอื่น ๆ ลดลง (AOR = 0.635, 95% CI: 0.440-0.916); กลุ่มที่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับโรคระบบต่อมไร้ท่อ พบกลุ่มอาการทางเดินอาหาร และกลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น (AOR = 1.410, 95% CI: 1.003-1.981 และ AOR = 5.357, 95% CI: 1.968-14.580) แต่พบกลุ่มอาการอื่น ๆ ลดลง (AOR = 0.742, 95% CI: 0.574-0.959); กลุ่มที่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับโรคทางระบบประสาทและสมองพบกลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น (AOR = 6.856, 95% CI: 1.562-30.082); กลุ่มที่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับโรคทางเดินหายใจ พบกลุ่มอาการกล้ามเนื้อและข้อ และกลุ่มอาการแพ้เพิ่มขึ้น (AOR = 1.594, 95% CI: 1.134-2.240 และ AOR = 2.333, 95% CI: 1.236-4.405 ตามลำดับ); กลุ่มโรคเมะเร็งและโรคเลือดพบกลุ่มอาการกล้ามเนื้อและข้อลดลง (AOR = 0.648, 95% CI: 0.455-0.923); กลุ่มโรคอ้วนพบกลุ่มอาการทางเดินอาหารลดลง (AOR = 0.719, 95% CI: 0.524-0.985)

อภิปรายผล

ข้อมูลการรับวัคซีนโควิด-19 ของศูนย์ฉีดวัคซีน โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีช่วงระหว่างวันที่ 10 เมษายน พ.ศ. 2564 ถึง 30 เมษายน พ.ศ. 2565 ในประชากร 113,570 คน รวมทั้งหมด 211,922 โดส ประกอบด้วย Comirnaty® (Pfizer) มากที่สุด 87,592 โดส (ร้อยละ 41.3) รองลงมาเป็น Covid-19 Vaccine AstraZeneca® 73,563 โดส (ร้อยละ 34.7) CoronaVac® (Sinovac) 50,712 โดส (ร้อยละ 23.9) และ COVILLO® (Sinopharm) 55 โดส (ร้อยละ 0.03) กลุ่มประชากรเป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชายและส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัว กลุ่มอายุที่ได้รับวัคซีนมากที่สุดคือ กลุ่มอายุน้อยกว่า 18 ปี ได้รับ Comirnaty® มากที่สุด ส่วนกลุ่มอายุตั้งแต่ 30 ปีขึ้นไปส่วนใหญ่ได้ CoronaVac® และ Covid-19 Vaccine AstraZeneca®

พบ AEFI ทั้งหมด 15,644 รายงาน (7,382 รายงาน/100,000 โดส) ซึ่งสูงกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario) ในปี ค.ศ. 2022¹¹ พบ AEFI ทั้งหมด 62.9 รายงาน/100,000 โดส เนื่องจากการศึกษานี้ได้รวบรวมรายงานทั้งจากระบบรายงานของกระทรวงสาธารณสุขและจาก spontaneous report ของโรงพยาบาล เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ไม่ร้ายแรงพบเหตุการณ์ร้ายแรง 10 รายงาน ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว

ผลการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบว่า อายุ เพศ ชนิดวัคซีน และโรคประจำตัวมีความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ สำหรับปัจจัยเรื่องอายุ กลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี เพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือด กลุ่มอายุน้อยกว่า 18 ปี และ 18-29 ปี เพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการทางระบบประสาท ได้แก่ ISRR, IRFN, transient ischemic attack, vaccine related encephalopathy และแขนขา ชาชา สอดคล้องกับข้อมูลจากแนวทางการให้วัคซีนโควิด-19 ในสถานการณ์การระบาด ปี 2564 ของประเทศไทย ฉบับปรับปรุง ครั้ง

ที่ 2 ของกรมควบคุมโรคที่ระบุว่าอาการ ISRR ซึ่งเป็นอาการที่ตอบสนองต่อภาวะความเครียดในการได้รับการฉีดวัคซีนมักจะเกิดในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และพบมากในผู้ที่อายุน้อย¹; ปัจจัยเรื่องเพศพบว่าเพศชายเพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการเฉพาะที่ คือ ปวด บวม แดง ร้อน บริเวณที่ฉีดและกลุ่มอาการกล้ามเนื้อและข้อ ส่วนเพศหญิงเพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการทางเดินอาหารและกลุ่มอาการอื่น ๆ ได้แก่ ไข้ เหนื่อย อ่อนเพลีย ไม่มีแรง ง่วงนอน จุดจ้ำเลือด เลือดออกตามร่างกาย ตาพร่ามัว เวียนศีรษะ หน้ามืด ปวดศีรษะ ชาริมฝีปาก หิว ผื่นร่วง ซึ่งมีความหลากหลายของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากกว่าเพศชาย สอดคล้องกับการศึกษาของ Amninder Singh และคณะ ในปี ค.ศ. 2021 ในประเทศสหรัฐอเมริกา⁷ พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในเพศหญิงมากกว่าเพศชายและจากการศึกษาของ Van Nhi Tran และคณะ ในปี ค.ศ. 2021 ในประเทศเวียดนาม⁸ พบว่าเพศหญิงมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับทางเดินอาหารมากกว่าเพศชายจากการศึกษาของ Bouman และคณะ ในปี ค.ศ. 2004 ในประเทศเนเธอร์แลนด์¹² กล่าวถึงการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกัน โดยเพศชายมีการตอบสนองของ cellular immune (T helper และ T cytotoxic lymphocytes) น้อยกว่าเพศหญิง; ปัจจัยเรื่องชนิดวัคซีน ในกลุ่มที่ได้รับ Covid-19 Vaccine AstraZeneca® พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีความหลากหลาย โดยเพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการเฉพาะที่ กลุ่มอาการกล้ามเนื้อและข้อ และกลุ่มอาการอื่น ๆ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Musha Chen⁶ และของ Van Nhi Tran และคณะในปี ค.ศ. 2021⁸ และสอดคล้องกับแนวทางการให้วัคซีนโควิด-19 ฉบับปรับปรุง ครั้งที่ 2 ของกรมควบคุมโรคได้กล่าวถึง Covid-19 Vaccine AstraZeneca® ซึ่งเป็นวัคซีนชนิดใช้ไวรัสเป็นพาหะ มีอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้บ่อย คือ มีไข้ เพลีย¹ Comirnaty® เพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการเฉพาะที่ สอดคล้องกับการศึกษาของ Katsuyuki Tomita และคณะ ในปี 2021 ในประเทศญี่ปุ่น¹³ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับอาการปวดจากวัคซีนชนิดเอ็ม-อาร์เอ็นเอซึ่งเป็นอาการที่พบได้มาก จากการศึกษาพบ

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่ศึกษาความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบ่งตามกลุ่มอาการ

	กลุ่มอาการเฉพาะที่			
	OR (95% CI)	p-value	AOR (95% CI)	p-value
อายุ				
≥60 ปี	1		1	
<18 ปี	1.132 (1.008-1.272)	0.036*	0.785 (0.678-0.909)	0.001*
18-29 ปี	1.067 (0.955-1.193)	0.251	0.992 (0.877-1.120)	0.891
30-39 ปี	0.980 (0.866-1.109)	0.744	1.097 (0.964-1.248)	0.160
40-49 ปี	1.071 (0.945-1.213)	0.283	1.221 (1.070-1.393)	0.003*
50-59 ปี	0.943 (0.817-1.088)	0.418	1.083 (0.931-1.260)	0.304
เพศ				
ชาย	1		1	
หญิง	0.904 (0.842-0.969)	0.005*	0.915 (0.852-0.982)	0.014*
ชนิดวัคซีน				
CoronaVac®	1		1	
COVILLO®	0.000	0.999	0.000	0.999
Covid-19 Vaccine AstraZeneca®	1.862 (1.687-2.055)	0.000*	1.894 (1.710-2.097)	0.000*
Comirnaty®	2.228 (2.020-2.459)	0.000*	2.691 (2.395-3.022)	0.000*
โรคประจำตัว				
ไม่มี	1		1	
หัวใจและหลอดเลือด	0.787 (0.545-1.135)	0.200	0.774 (0.533-1.125)	0.180
โรคระบบต่อมไร้ท่อ (เบา หวาน ไทรอยด์)	0.944 (0.746-1.194)	0.629	0.896 (0.701-1.144)	0.376
ไตเรื้อรัง	0.830 (0.614-1.122)	0.226	0.821 (0.603-1.117)	0.210
โรคทางระบบประสาทและ สมอง โรคหลอดเลือดสมอง	0.784 (0.486-1.264)	0.317	0.819 (0.504-1.332)	0.422
โรคทางเดินหายใจ	0.779 (0.540-1.123)	0.180	0.793 (0.547-1.151)	0.222
โรคเมเร็งและโรคเลือด	1.168 (0.830-1.645)	0.372	1.218 (0.859-1.727)	0.268
โรคอ้วน	1.070 (0.895-1.281)	0.457	1.144 (0.951-1.377)	0.154

*p-value < 0.05, OR = odds ratio, AOR = adjusted odds ratio (ปรับด้วย อายุ, เพศ, ชนิดวัคซีนและโรคประจำตัว)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่ศึกษาความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบ่งตามกลุ่มอาการ (ต่อ)

	กลุ่มอาการกล้ามเนื้อและข้อ			
	OR (95% CI)	p-value	AOR (95% CI)	p-value
อายุ				
≥60 ปี	1		1	
<18 ปี	0.982 (0.879-1.098)	0.755	1.036 (0.899-1.193)	0.629
18-29 ปี	0.935 (0.840-1.039)	0.213	0.996 (0.887-1.118)	0.940
30-39 ปี	1.026 (0.912-1.154)	0.668	1.097 (0.971-1.240)	0.136
40-49 ปี	1.027 (0.912-1.158)	0.658	1.106 (0.976-1.254)	0.115
50-59 ปี	1.028 (0.898-1.177)	0.688	1.100 (0.954-1.269)	0.188
เพศ				
ชาย	1		1	
หญิง	0.874 (0.817-0.935)	0.000*	0.892 (0.833-0.955)	0.001*
ชนิดวัคซีน				
CoronaVac®	1		1	
COVILLO®	0.000	0.999	0.000	0.999
Covid-19 Vaccine AstraZeneca®	1.254 (1.149-1.368)	0.000*	1.257 (1.148-1.377)	0.000*
Comirnaty®	1.145 (1.048-1.250)	0.003*	1.176 (1.056-1.308)	0.003*
โรคประจำตัว				
ไม่มี	1		1	
หัวใจและหลอดเลือด	0.776 (0.549-1.096)	0.150	0.710 (0.501-1.008)	0.055
โรคระบบต่อมไร้ท่อ (เบา หวาน ไทรอยด์)	1.160 (0.929-1.449)	0.191	1.053 (0.837-1.324)	0.662
ไตเรื้อรัง	1.040 (0.786-1.376)	0.782	0.964 (0.726-1.281)	0.802
โรคทางระบบประสาท และสมอง โรคหลอดเลือด สมอง	1.079 (0.696-1.673)	0.734	1.016 (0.653-1.581)	0.943
โรคทางเดินหายใจ	1.689 (1.206-2.367)	0.002*	1.594 (1.134-2.240)	0.007*
โรคเมร็งและโรคเลือด	0.669 (0.471-0.950)	0.025*	0.648 (0.455-0.923)	0.016*
โรคอ้วน	1.016 (0.854-1.209)	0.857	0.989 (0.829-1.181)	0.904

*p-value < 0.05, OR = odds ratio, AOR = adjusted odds ratio (ปรับด้วย อายุ, เพศ, ชนิดวัคซีนและโรคประจำตัว)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่ศึกษาความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบ่งตามกลุ่มอาการ (ต่อ)

	กลุ่มอาการทางเดินอาหาร			
	OR (95% CI)	p-value	AOR (95% CI)	p-value
อายุ				
≥60 ปี	1		1	
<18 ปี	0.343 (0.275-0.427)	0.000*	0.778 (0.583-1.039)	0.088
18-29 ปี	0.690 (0.579-0.822)	0.000*	0.844 (0.699-1.019)	0.077
30-39 ปี	1.059 (0.883-1.271)	0.535	1.029 (0.851-1.245)	0.766
40-49 ปี	1.056 (0.878-1.271)	0.564	1.001 (0.823-1.218)	0.990
50-59 ปี	0.868 (0.697-1.080)	0.203	0.792 (0.628-0.999)	0.049
เพศ				
ชาย	1		1	
หญิง	1.635 (1.439-1.859)	0.000*	1.719 (1.509-1.958)	0.000*
ชนิดวัคซีน				
CoronaVac®	1		1	
COVILLO®	0.000	0.999	0.000	0.999
Covid-19 Vaccine AstraZeneca®	0.742 (0.653-0.843)	0.000*	0.764 (0.668-0.874)	0.000*
Comirnaty®	0.280 (0.240-0.328)	0.000*	0.316 (0.258-0.387)	0.000*
โรคประจำตัว				
ไม่มี	1		1	
หัวใจและหลอดเลือด	1.532 (0.930-2.522)	0.094	1.386 (0.834-2.304)	0.208
โรคระบบต่อมไร้ท่อ (เบาหวาน ไทรอยด์)	1.597 (1.152-2.213)	0.005*	1.410 (1.003-1.981)	0.048*
ไตเรื้อรัง	1.255 (0.803-1.962)	0.319	1.043 (0.662-1.642)	0.856
โรคทางระบบประสาท และสมอง โรคหลอดเลือด สมอง	1.776 (0.959-3.287)	0.068	1.478 (0.790-2.767)	0.221
โรคทางเดินหายใจ	0.878 (0.473-1.629)	0.679	0.744 (0.398-1.389)	0.353
โรคเมร็งและโรคเลือด	1.603 (0.985-2.610)	0.057	1.151 (0.702-1.887)	0.578
โรคอ้วน	0.940 (0.689-1.282)	0.695	0.719 (0.524-0.985)	0.040*

*p-value < 0.05, OR = odds ratio, AOR = adjusted odds ratio (ปรับด้วย อายุ, เพศ, ชนิดวัคซีนและโรคประจำตัว)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่ศึกษาความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบ่งตามกลุ่มอาการ (ต่อ)

	กลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือด			
	OR (95% CI)	p-value	AOR (95% CI)	p-value
อายุ				
≥60 ปี	1		1	
<18 ปี	0.234 (0.104-0.527)	0.000*	0.371 (0.107-1.279)	0.116
18-29 ปี	0.201 (0.092-0.436)	0.000*	0.176 (0.076-0.408)	0.000*
30-39 ปี	0.300 (0.133-0.676)	0.004*	0.194 (0.082-0.456)	0.000*
40-49 ปี	0.485 (0.239-0.982)	0.044*	0.256 (0.118-0.560)	0.001*
50-59 ปี	0.581 (0.267-1.266)	0.172	0.252 (0.105-0.604)	0.002*
เพศ				
ชาย	1		1	
หญิง	1.053 (0.629-1.763)	0.845	1.210 (0.714-2.049)	0.479
ชนิดวัคซีน				
CoronaVac®	1		1	
COVILLO®	0.000	1.000	0.000	1.000
Covid-19 Vaccine AstraZeneca®	0.459 (0.270-0.780)	0.004*	0.273 (0.152-0.489)	0.000*
Comirnaty®	0.228 (0.118-0.441)	0.000*	0.218 (0.081-0.582)	0.002*
โรคประจำตัว				
ไม่มี	1		1	
หัวใจและหลอดเลือด	9.595 (3.781-24.351)	0.000*	10.348 (3.848-27.829)	0.000*
โรคระบบต่อมไร้ท่อ (เบาหวาน ไทรอยด์)	4.077 (1.621-10.255)	0.003*	5.357 (1.968-14.580)	0.001*
ไตเรื้อรัง	0.000	0.996	0.000	0.996
โรคทางระบบประสาท และสมอง โรคหลอดเลือด สมอง	6.462 (1.549-26.950)	0.010*	6.856 (1.562-30.082)	0.011*
โรคทางเดินหายใจ	1.850 (0.254-13.460)	0.544	2.565 (0.342-19.218)	0.359
โรคเมะเร็งและโรคเลือด	0.000	0.996	0.000	0.996
โรคอ้วน	0.000	0.993	0.000	0.993

*p-value < 0.05, OR = odds ratio, AOR = adjusted odds ratio (ปรับด้วย อายุ, เพศ, ชนิดวัคซีนและโรคประจำตัว)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่ศึกษาความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบ่งตามกลุ่มอาการ (ต่อ)

	กลุ่มอาการทางระบบประสาท			
	OR (95% CI)	p-value	AOR (95% CI)	p-value
อายุ				
≥60 ปี	1		1	
<18 ปี	1.255 (0.786-2.004)	0.342	2.626 (1.411-4.888)	0.002*
18-29 ปี	1.362 (0.874-2.122)	0.173	1.703 (1.066-2.719)	0.026*
30-39 ปี	1.490 (0.926-2.396)	0.100	1.471 (0.901-2.402)	0.123
40-49 ปี	1.397 (0.858-2.274)	0.179	1.272 (0.764-2.117)	0.354
50-59 ปี	1.382 (0.803-2.378)	0.243	1.122 (0.632-1.992)	0.694
เพศ				
ชาย	1		1	
หญิง	1.198 (0.917-1.565)	0.186	1.234 (0.940-1.621)	0.130
ชนิดวัคซีน				
CoronaVac®	1		1	
COVIL0®	43.348 (2.684-700.168)	0.008*	30.709 (1.824-516.896)	0.017*
Covid-19 Vaccine AstraZeneca®	0.814 (0.603-1.100)	0.180	0.858 (0.628-1.173)	0.337
Comirnaty®	0.575 (0.416-0.796)	0.001*	0.400 (0.255-0.627)	0.000*
โรคประจำตัว				
ไม่มี	1		1	
หัวใจและหลอดเลือด	5.221 (2.781-9.799)	0.000*	5.527 (2.873-10.633)	0.000*
โรคระบบต่อมไร้ท่อ (เบาหวาน ไทรอยด์)	1.555 (0.762-3.176)	0.225	1.654 (0.786-3.480)	0.185
ไตเรื้อรัง	0.913 (0.290-2.877)	0.877	0.899 (0.282-2.862)	0.857
โรคทางระบบประสาท และสมอง โรคหลอดเลือดสมอง	2.318 (0.726-7.399)	0.156	2.332 (0.720-7.547)	0.158
โรคทางเดินหายใจ	2.249 (0.912-5.544)	0.078	2.105 (0.844-5.249)	0.110
โรคเมร็งและโรคเลือด	1.773 (0.650-4.832)	0.263	1.646 (0.596-4.542)	0.336
โรคอ้วน	0.570 (0.234-1.388)	0.215	0.493 (0.201-1.210)	0.123

*p-value < 0.05, OR = odds ratio, AOR = adjusted odds ratio (ปรับด้วย อายุ, เพศ, ชนิดวัคซีนและโรคประจำตัว)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่ศึกษาความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบ่งตามกลุ่มอาการ (ต่อ)

	กลุ่มอาการแพ้			
	OR (95% CI)	p-value	AOR (95% CI)	p-value
อายุ				
≥60 ปี	1		1	
<18 ปี	0.454 (0.320-0.645)	0.000*	0.973 (0.598-1.582)	0.911
18-29 ปี	0.588 (0.433-0.799)	0.001*	0.667 (0.480-0.926)	0.016*
30-39 ปี	0.950 (0.695-1.297)	0.745	0.842 (0.608-1.166)	0.300
40-49 ปี	0.998 (0.729-1.365)	0.989	0.853 (0.612-1.188)	0.347
50-59 ปี	1.412 (1.020-1.955)	0.038*	1.173 (0.828-1.662)	0.369
เพศ				
ชาย	1		1	
หญิง	0.948 (0.781-1.151)	0.590	0.970 (0.795-1.182)	0.761
ชนิดวัคซีน				
CoronaVac®	1		1	
COVILLO®	0.000	0.999	0.000	0.999
Covid-19 Vaccine AstraZeneca®	0.591 (0.480-0.727)	0.000*	0.558 (0.448-0.696)	0.000*
Comirnaty®	0.273 (0.212-0.353)	0.000*	0.272 (0.190-0.388)	0.000*
โรคประจำตัว				
ไม่มี	1		1	
หัวใจและหลอดเลือด	3.480 (1.949-6.212)	0.000*	2.614 (1.442-4.738)	0.002*
โรคระบบต่อมไร้ท่อ (เบาหวาน ไทรอยด์)	1.086 (0.574-2.055)	0.799	0.820 (0.427-1.578)	0.553
ไตเรื้อรัง	1.029 (0.454-2.333)	0.945	0.799 (0.350-1.827)	0.596
โรคทางระบบประสาท และสมอง โรคหลอดเลือด สมอง	2.201 (0.886-5.470)	0.089	1.538 (0.612-3.867)	0.360
โรคทางเดินหายใจ	2.875 (1.541-5.364)	0.001*	2.333 (1.236-4.405)	0.009*
โรคเมร็งและโรคเลือด	1.761 (0.818-3.789)	0.148	1.362 (0.627-2.959)	0.436
โรคอ้วน	0.835 (0.477-1.460)	0.527	0.704 (0.400-1.239)	0.223

*p-value < 0.05, OR = odds ratio, AOR = adjusted odds ratio (ปรับด้วย อายุ, เพศ, ชนิดวัคซีนและโรคประจำตัว)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่ศึกษาความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แบ่งตามกลุ่มอาการ (ต่อ)

	กลุ่มอาการอื่น ๆ			
	OR (95% CI)	p-value	AOR (95% CI)	p-value
อายุ				
≥60 ปี	1		1	
<18 ปี	0.759 (0.675-0.854)	0.000*	2.182 (1.870-2.546)	0.000*
18-29 ปี	1.272 (1.132-1.428)	0.000*	2.437 (2.130-2.788)	0.000*
30-39 ปี	1.342 (1.178-1.529)	0.000*	1.975 (1.716-2.274)	0.000*
40-49 ปี	1.165 (1.023-1.327)	0.021*	1.744 (1.512-2.011)	0.000*
50-59 ปี	0.939 (0.813-1.085)	0.392	1.369 (1.170-1.603)	0.000*
เพศ				
ชาย	1		1	
หญิง	1.257 (1.170-1.352)	0.000*	1.340 (1.243-1.445)	0.000*
ชนิดวัคซีน				
CoronaVac®	1		1	
COVILLO®	0.000	0.999	0.000	0.999
Covid-19 Vaccine AstraZeneca®	2.067 (1.876-2.277)	0.000*	2.565 (2.310-2.847)	0.000*
Comirnaty®	0.847 (0.773-0.927)	0.000*	0.719 (0.642-0.805)	0.000*
โรคประจำตัว				
ไม่มี	1		1	
หัวใจและหลอดเลือด	0.775 (0.546-1.101)	0.155	0.635 (0.440-0.916)	0.015*
โรคระบบต่อมไร้ท่อ (เบาหวาน ไทรอยด์)	0.958 (0.753-1.219)	0.728	0.742 (0.574-0.959)	0.023*
ไตเรื้อรัง	1.255 (0.912-1.728)	0.163	0.984 (0.706-1.372)	0.923
โรคทางระบบประสาท และสมอง โรคหลอดเลือดสมอง	1.076 (0.663-1.747)	0.766	0.958 (0.581-1.582)	0.868
โรคทางเดินหายใจ	1.094 (0.755-1.587)	0.634	0.764 (0.520-1.123)	0.171
โรคเมร็งและโรคเลือด	1.188 (0.815-1.733)	0.370	0.867 (0.585-1.285)	0.478
โรคอ้วน	1.300 (1.064-1.588)	0.010*	0.910 (0.738-1.123)	0.380

*p-value < 0.05, OR = odds ratio, AOR = adjusted odds ratio (ปรับด้วย อายุ, เพศ, ชนิดวัคซีนและโรคประจำตัว)

ว่าวัคซีนชนิดเอ็มอาร์เอ็นเอทำให้มีการหนาตัวของพังผืดที่กล้ามเนื้อ deltoid บริเวณที่ฉีดได้ถึง 2.5 เท่าและอาจทำให้เกิดการอักเสบ, CoronaVac® เพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการทางเดินอาหาร กลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือด และกลุ่มอาการแพ้, COVILLO® เพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการทางระบบประสาทสอดคล้องกับแนวทางการให้วัคซีนโควิด-19 ฉบับปรับปรุง ครั้งที่ 2 ของกรมควบคุมโรคซึ่ง CoronaVac® และ COVILLO® พบอาการข้างเคียงคล้ายอาการ ISRR ซึ่งพบในช่วงที่ระดมฉีดให้บุคลากร ส่วนใหญ่พบในกลุ่มอายุน้อยและเป็นเพศหญิง¹; ปัจจัยเรื่องโรคประจำตัวพบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มักสัมพันธ์กับโรคประจำตัวเดิม เช่น กลุ่มที่มีโรคทางเดินหายใจเพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการแพ้ กลุ่มที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือด

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนโควิด-19 ของศูนย์ฉีดวัคซีนโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีส่วนใหญ่เป็นอาการไม่ร้ายแรง เพศหญิงพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่หลากหลายกว่าเพศชาย กลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี เพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือด กลุ่มอายุน้อยกว่า 18 ปี และ 18-29 ปี เพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการทางระบบประสาท กลุ่มอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากในแต่ละชนิดวัคซีน ได้แก่

CoronaVac® เพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการทางเดินอาหาร กลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือดและกลุ่มอาการแพ้; COVILLO® เพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการทางระบบประสาท; Covid-19 Vaccine AstraZeneca® เพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการเฉพาะที่ กลุ่มอาการกล้ามเนื้อและข้อและกลุ่มอาการอื่น ๆ เช่น ไข้ หนาวสั่น อ่อนเพลีย ไม่มีแรง; และ Comirnaty® เพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการเฉพาะที่ คือ ปวด บวม แดง ร้อน บริเวณที่ฉีด เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มักสัมพันธ์กับโรคประจำตัวเดิม เช่น กลุ่มที่มีโรคทางเดินหายใจเพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการแพ้ กลุ่มที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มโอกาสเกิดกลุ่มอาการหัวใจและหลอดเลือด สำหรับอาการร้ายแรงมักพบในกลุ่มที่มีโรคประจำตัว มีผู้เสียชีวิตสองราย อย่างไรก็ตามไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์กับวัคซีนได้แน่ชัด ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มีความหลากหลาย บางกลุ่มอาการมีจำนวนน้อยทำให้ไม่พบความแตกต่าง อีกทั้งช่องทางการรายงานมีหลายช่องทาง ส่วนหนึ่งที่ได้จาก spontaneous report เป็นการรายงานย้อนหลัง เมื่อมีการทบทวนข้อมูลเพิ่มเติม เช่น ระยะเวลาการเกิด เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ เข็มที่ฉีด บางรายงานมีข้อมูลไม่ครบถ้วน การศึกษานี้จึงไม่ได้วิเคราะห์ปัจจัยในส่วนเข็มที่ฉีด และระยะเวลาที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ซึ่งเป็นปัจจัยที่น่าสนใจ และเป็นโอกาสในการพัฒนาการศึกษาในประเด็นดังกล่าวเพิ่มเติมในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. กรมควบคุมโรค. แนวทางการให้วัคซีนโควิด 19 ในสถานการณ์การระบาด ปี 2564 ของประเทศไทย ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 2 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2564 [สืบค้นเมื่อ 7 กรกฎาคม 2565]. สืบค้นจาก: <https://ddc.moph.go.th/vaccine-covid19/get-Files/11/1628849610213.pdf>
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. n.p.: World Health Organization; 2022 [cited 2022 Oct 15]. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. กรมควบคุมโรค. สถานการณ์ผู้ติดเชื้อ COVID-19 ภายในประเทศ [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2565 [สืบค้นเมื่อ 15 ตุลาคม 2565]. สืบค้นจาก: <https://ddc.moph.go.th/covid19-dashboard/>
4. World Health Organization. The different types of COVID-19 vaccines [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [cited 2022 Jul 7]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/>

- detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained
5. Centers for Disease Control and Prevention. Safety of COVID-19 vaccines [Internet]. n.p.: Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/safety-of-vaccines.html>
 6. Chen M, Yuan Y, Zhou Y, Deng Z, Zhao J, Feng F, et al. Safety of SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis Poverty*. 2021;10(1):94. doi: 10.1186/s40249-021-00878-5.
 7. Singh A, Khillan R, Mishra Y, Khurana S. The safety profile of COVID-19 vaccinations in the United States. *Am J Infect Control*. 2022; 50(1):15-9. doi: 10.1016/j.ajic.2021.10.015.
 8. Tran VN, Nguyen HA, Le TTA, Truong TT, Nguyen PT, Nguyen TTH. Factors influencing adverse events following immunization with AZD1222 in Vietnamese adults during first half of 2021. *Vaccine*. 2021; 39(44):6485-91. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.09.060.
 9. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการเฝ้าระวังและตอบโต้เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศไทย [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข; 2563 [สืบค้นเมื่อ 8 กรกฎาคม 2565]. สืบค้นจาก: <http://dmsic.moph.go.th/index/detail/83388กรมควบคุมโรค>
 10. กรมควบคุมโรค กองระบาดวิทยา. แนวทางการเฝ้าระวังและสอบสวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค; 2564 [สืบค้นเมื่อ 8 กรกฎาคม 2565]. สืบค้นจาก: https://apps-doe.moph.go.th/boe/software/file/Guideline_AEFI_COVID19vaccine_DOE_17062021.pdf
 11. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Adverse events following immunization (AEFIs) for COVID-19 in Ontario: December 13, 2020 to January 29, 2023 [Internet]. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2023 [cited 2023 Feb 24]. Available from: https://www.publichealthontario.ca/-/media/Documents/nCoV/Archives/AEFI/2023/02/covid-19-ae-fi-report-2023-02-03.pdf?rev=55a0cf1dc6554e5fb643d-6c1089c9da3&sc_lang=en
 12. Bouman A, Schipper M, Heineman MJ, Faas MM. Gender difference in the non-specific and specific immune response in humans. *Am J Reprod Immunol*. 2004;52(1):19-26. doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00177.x.
 13. Tomita K, Okada S, Sugihara S, Ikeuchi T, Touge H, Hasegawa J, et al. Physical characteristics of injection site pain after COVID-19 mRNA BNT162b2 vaccination. *Yonago Acta Med*. 2021; 64(4): 339-44. doi: 10.33160/yam.2021.11.003.

ภาวะพิษจากแมงดาทะเล

Poisoning from Horseshoe Crab

ฐิติพล เยาวลักษณ์

ภ.บ., ภ.ด. (เภสัชวิทยาและพิษวิทยา)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

e-mail: thitipon.bt@gmail.com

Thitipon Yaowaluk, B.S. (Pharm),

Ph.D. (Pharmacology and Toxicology)

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

e-mail: thitipon.bt@gmail.com

บทคัดย่อ

แมงดาทะเล สามารถพบได้ในประเทศไทยบริเวณ
อ่าวไทยทั้ง 2 ฟัน คืออ่าวไทยฝั่งตะวันตกและอ่าวไทยฝั่ง
ตะวันออก แมงดาทะเลที่พบในประเทศไทย มี 2 ชนิด
คือ แมงดาถ้วย (*Carcinosecorpius rotundicauda*)
และแมงดาจาน (*Tachypleus gigas*) ทั้งนี้แมงดาทะเล
ที่เกิดพิษเมื่อรับประทาน คือแมงดาถ้วย ซึ่งมีลักษณะ
หางกลมและลำตัวใหญ่กว่าแมงดาจาน สารพิษที่พบใน
แมงดาถ้วย คือ เตโตรโดทอกซิน ซึ่งสารดังกล่าวออก
ฤทธิ์ยับยั้ง sodium channel ของเซลล์ประสาท ทำให้
เกิดอาการ อ่อนแรง วิงเวียนศีรษะ ชาตามใบหน้าและ
แขนขา กล้ามเนื้อกระตุก ระดับความดันโลหิตต่ำ หัวใจ
เต้นช้า กล้ามเนื้ออ่อนปวกเปียก และการเกิดภาวะหยุด
หายใจ อาการเกิดขึ้นภายใน 5 นาที ถึง 3 ชั่วโมง โดย
ปัจจัยที่มีผลต่อความรุนแรงของอาการ ได้แก่ ชนิดและ
แหล่งที่อยู่ของแมงดาทะเล ส่วนที่รับประทาน ปริมาณที่
รับประทาน และ ฤดูกาล ในปัจจุบันภาวะพิษจากแมงดา
ทะเลยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะ การรักษาหลัก คือการ
รักษาแบบประคับประคอง เน้นการดูแลเรื่องระบบทาง
เดินหายใจ การป้องกันภาวะพิษจากการรับประทาน
แมงดาทะเลที่สำคัญคือการให้ความรู้แก่ประชาชนทั่วไป
ในการจำแนกชนิดของแมงดาทะเล และอาการความเป็น
พิษที่เกิดขึ้น เพื่อให้เกิดความตระหนักรู้ถึงอันตรายที่เกิด
ขึ้นและระมัดระวังในการรับประทานแมงดาทะเลมากขึ้น

Abstract

Horseshoe crabs can be found on the east
and the west of the Gulf of Thailand. They are
divided into two types namely *Carcinosecorpius rotundicauda* (round-tail horseshoe crab)
and *Tachypleus gigas* (triangle-tail horseshoe crab). The horseshoe crab poisoning is caused
by round-tail horseshoe crab consumption. The
round-tail horseshoe crab is round tail and bigger than triangle-tail horseshoe crab. The toxin
in round-tail horseshoe crab is tetrodotoxin which blocks sodium channel in neuron cells.
The symptoms are characterized by fatigue, dizziness, numbness of face, leg and arm, muscle twitching, hypotension, bradycardia, flaccid paralysis, and respiratory arrest. The onset of the symptoms varies from five minutes to three hours. The factors associated with the severity are their habitats, their part of body, amount of consumption, and season. There is no specific treatment for horseshoe crab poisoning. The general management is symptomatic treatment, especially respiratory airway monitoring. The horseshoe crab poisoning can be prevented by providing knowledge of horseshoe crab and toxic symptom after consumption in order to let public realize and beware of round-tail horseshoe crab consumption.

รับบทความ: 23 มิถุนายน 2565

แก้ไข: 9 มีนาคม 2566

ตอบรับ: 28 มีนาคม 2566

คำสำคัญ: แมงดาทะเล; เตโตรโดทอกซิน

Keyword: horseshoe crab; tetrodotoxin

การอ้างอิงบทความ:

ฐิติพล เยาวลักษณ์. ภาวะพิษจากแมงดาทะเล. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(1):39-47.

Citation:

Yaowaluk T. Poisoning from horseshoe crab. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(1):39-47.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. ผู้อ่านสามารถอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับพิษจากการรับประทานแมงดาทะเล ได้แก่ อาการแสดง และ แนวทางการรักษา รวมถึงคำแนะนำในการป้องกันภาวะพิษจากแมงดาทะเล
2. ผู้อ่านสามารถอธิบายเกี่ยวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากการรับประทานแมงดาทะเล

บทนำ

แมงดาทะเล เป็นสัตว์ทะเลที่พบตั้งแต่ 400 ล้านปีก่อนยุคไดโนเสาร์ พบได้ในทวีปเอเชีย ผังตะวันตกของทวีปอเมริกา มักอาศัยอยู่ตามชายทะเลที่เป็นโคลน โดยประเทศไทยพบได้ทั้ง 2 ผังของอ่าวไทยคืออ่าวไทยฝั่งตะวันตกและอ่าวไทยฝั่งตะวันออก ได้แก่ บริเวณจังหวัดสมุทรสาคร สมุทรสงคราม สมุทรปราการ เพชรบุรี ชลบุรี จันทบุรี^{1,2}

แมงดาทะเลที่เกิดพิษเมื่อรับประทาน คือแมงดาถ้วย ศูนย์พิษวิทยาศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ได้รับการรักษาผู้ป่วยที่รับประทานแมงดาทะเลแล้วเกิดอาการพิษในช่วงระยะเวลา 10 ปี ตั้งแต่ พ.ศ. 2554 - พ.ศ. 2564 จำนวน 13 รายและมีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากพิษแมงดาทะเลจำนวน 2 ราย ช่วงที่พบการเข้ารับการรักษาเนื่องจากรับประทานแมงดาทะเลจะเป็นช่วงเดือนมกราคมถึงเมษายนของแต่ละปีซึ่งสอดคล้องกับพฤติกรรมการวางไข่ของแมงดาทะเล โดยส่วนของแมงดาทะเลที่มีการรับประทานมากที่สุด คือเนื้อแมงดา รองลงมาคือไข่แมงดา และรับประทานในลักษณะการย่าง พิษของแมงดาทะเลสะสมมากที่บริเวณไขในเพศเมียและ hepatic cecum ในเพศผู้

สำหรับประเทศไทยได้มีรายงานความเป็นพิษของแมงดาทะเลครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2509 และมีรายงานในปี พ.ศ. 2558 พบอัตราการเสียชีวิตจากการรับประทานแมงดาทะเลร้อยละ 1.75 ดังนั้นข้อมูลและความตระหนักรู้เกี่ยวกับภาวะพิษจากการรับประทานแมงดาทะเลจึง

เป็นสิ่งจำเป็น บทความนี้จะกล่าวถึงข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับแมงดาทะเล กลไกการเกิดพิษ อาการแสดง แนวทางการรักษา และคำแนะนำในการป้องกันภาวะพิษจากแมงดาทะเล เพื่อให้เกิดประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ในการใช้ดูแลผู้ป่วยต่อไป^{3,4}

ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับแมงดาทะเล

แมงดาทะเล มีส่วนหัวและส่วนอกเชื่อมกันเป็นรูปเกือบกลม ส่วนท้องกว้างตลอดเป็นแผ่นเดียว ไม่ได้แบ่งเป็นปล้อง ลำตัวส่วนท้ายเชื่อมกับส่วนหน้าในลักษณะคล้ายบานพับ ทำให้ขยับขึ้นลงได้ และส่วนท้ายสุดของลำตัวมีหาง (telson) ที่ทำหน้าที่ในการค้ำยันป้องกันการหงายท้องและช่วยในการฝังตัวลงไปในดิน ทั่วโลกมีแมงดาทะเลอยู่ 4 สายพันธุ์ ในประเทศไทยพบเพียง 2 สายพันธุ์ คือ แมงดาถ้วยและแมงดาจาน ซึ่งมีลักษณะที่แตกต่างกันดังตารางที่ 1^{5,6}

แมงดาตัวผู้มีลักษณะที่แตกต่างจากตัวเมียคือบริเวณหน้าผากของแมงดาตัวผู้จะเว้า ซึ่งลักษณะดังกล่าวมีความเหมาะสมในการสืบพันธุ์เนื่องจาก ตำแหน่งหน้าผากจะไปวางแนบกับส่วนท้องตัวเมียอย่างพอดีกัน และขนาดลำตัวของตัวผู้จะมีขนาดเล็กกว่าตัวเมียอย่างเด่นชัด เมื่อถึงฤดูผสมพันธุ์คือช่วงเดือนเมษายนถึงเดือนสิงหาคม แมงดาทะเลตัวผู้และตัวเมียจะจับคู่กัน โดยตัวผู้จะเกาะอยู่บนตัวเมียตลอดเวลา ซึ่งเวลาที่ตัวเมียวางไข่ แมงดาตัวผู้จะสามารถปล่อยน้ำเชื้อออกไปผสมกับไข่ได้เสมอ ซึ่งทำให้เกิดการปฏิสนธิได้มากจึงสามารถดำรงเผ่า

พันธุ์ได้นานถึงร้อยล้านปี¹

ภายหลังจากที่มีการปฏิสนธินานประมาณ 2 สัปดาห์ แมงดาทะเลจะฟักตัวออกจากไข่เกิดเป็นลูกแมงดาทะเลขนาดเล็ก ที่มีความสามารถในการว่ายน้ำและฝังตนเองลงไปในทราย กว่าที่จะเจริญเป็นตัวเต็มวัยต้องลอกคราบหลายครั้ง แมงดาทะเลที่เป็นตัวเต็มวัยพร้อมจะเจริญพันธุ์อายุประมาณ 9 ปีและอาจมีอายุยืนยาวได้นานถึง 19 ปี⁸

ข้อสันนิษฐานเกี่ยวกับกลไกการเกิดพิษ

นักชีววิทยาสันนิษฐานว่ากลไกการเกิดพิษจาก

แมงดาทะเลเกิดจากสาเหตุ 2 ประการ คือ

1. พิษสะสมจากอาหารของแมงดาทะเล คือ หอยตามพื้นทะเล หรือไส้เดือนทะเล ซึ่งสัตว์เหล่านี้อาจกินแพลงก์ตอนกลุ่ม สาหร่ายเซลล์เดียว (dinoflagellate) แล้วเกิดการสะสมในร่างกายของสัตว์ เมื่อแมงดาทะเลกินสัตว์เหล่านี้เข้าไปอาจทำให้สารพิษสะสมในเนื้อและสะสมมากที่ไข่ของแมงดาทะเล โดย dinoflagellate เหล่านี้จะมีสารที่มีพิษต่อระบบประสาท คือ tetrodotoxin ซึ่งเป็นสารพิษชนิดเดียวกับที่พบในปลาปักเป้า มีพิษต่อระบบประสาทของคนแต่ไม่มีผลต่อระบบประสาทของแมงดา⁶

ตารางที่ 1 ตารางเปรียบเทียบความแตกต่างของแมงดาถ้วยและแมงดาจาน^{1,7}

ข้อเปรียบเทียบ	แมงดาถ้วย	แมงดาจาน
ชื่ออื่น ๆ	แมงดาหางกลม แมงดาไฟ และ เหรา (อ่านว่า เท-รา)	แมงดาหางเหลี่ยม
ชื่อภาษาอังกฤษ	Round-tail horseshoe crab	Triangle-tail horseshoe crab
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Carcinosecorpius rotundicauda</i> (Latreille)	<i>Tachypleus gigas</i> Muller
แหล่งที่อยู่อาศัย	หาดที่เป็นดินโคลนปนทรายและคลองบริเวณป่าชายเลน	น้ำตื้นตามชายฝั่งทะเล
ลักษณะภายนอก	กระดองมีลักษณะโค้ง กลม นูน งอเหมือนถ้วย ผิวด้านบนมีขนสั้น สีน้ำตาลอมแดง	กระดองแบนกว้างเหมือนจาน ผิวด้านบนเรียบ สีน้ำตาลอมเขียว
ลักษณะลำตัว		
ขนาดลำตัว	เส้นผ่านศูนย์กลางลำตัวประมาณ 15 เซนติเมตร	เส้นผ่านศูนย์กลางลำตัวประมาณ 20 เซนติเมตร
ส่วนท้อง	ขอบด้านข้างส่วนท้องของตัวเมียมีหนาม ขนาดใกล้เคียงกัน 6 คู่	ขอบด้านข้างส่วนท้องของตัวเมียมีหนาม ขนาดยาว 3 คู่แรก และขนาดสั้น 3 คู่หลัง
ส่วนหาง	โคนหางถึงกลางหางจะมีลักษณะกลม หน้าตัดหางมีลักษณะหางกลม เรียบ ไม่มีสันและหนาม	โคนหางถึงกลางหางจะมีลักษณะเป็นรูปสามเหลี่ยม ส่วนปลายหางจะแหลม หน้าตัดหางเป็นรูปเหลี่ยม มีสันและหนาม
ช่วงเวลาวางไข่	วางไข่ตลอดปี	เมษายน ถึง สิงหาคม
สถานที่วางไข่	ชายฝั่งที่เป็นดินโคลนหรือลำคลอง ลึกจากผิวดิน 2-3 เซนติเมตร	วางไข่ใต้น้ำบริเวณหาดทราย ลึกจากผิวดิน 10-15 เซนติเมตร

2. แมงดาทะเลติดเชื้อแบคทีเรียบางชนิด ได้แก่ *Vibrio* spp. เช่น *Vibrio alginolyticus* ทำให้แมงดาทะเลป่วย เมื่อคนรับประทานแมงดาทะเลดังกล่าว จึงทำให้คนได้รับแบคทีเรียก่อโรครดดังกล่าวไปด้วย^{1,6,8,9}

ความชุกของการเกิดพิษจากแมงดาทะเลในประเทศไทย

จากการศึกษาเชิงระบาดวิทยาของ นพ. ขจรยุทธ และคณะ ที่ได้ทำการศึกษาศึกษาพิษจากการรับประทานแมงดาทะเลในประเทศไทยในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา คือ พ.ศ. 2554-2563 พบผู้ป่วยได้รับพิษจากการรับประทานแมงดาทะเล 226 ราย เสียชีวิต 12 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 5.3 โดยจังหวัดตราด เป็นจังหวัดที่มีรายงานการเกิดพิษมากที่สุด ภาคที่มีรายงานการเสียชีวิตมากที่สุด คือ ภาคตะวันออก จำนวน 7 ราย รองลงมา คือ ภาคใต้จำนวน 4 ราย และ ภาคกลาง จำนวน 1 ราย ช่วงเวลาที่มีผู้ป่วยมากที่สุด คือ เดือนกุมภาพันธ์ พบว่าเพศชายได้รับพิษมากกว่าเพศหญิง โดยในผู้ป่วย 226 ราย เป็นเพศชาย 128 ราย และเพศหญิง 98 ราย ช่วงอายุที่เกิดพิษจากการรับประทานแมงดาทะเลมากที่สุด คือ ช่วงอายุ 31 - 40 ปี โดยพบ 55 ราย ช่วงอายุที่เสียชีวิตมากที่สุด คือ ช่วงอายุ 51 - 60 ปี พบ 5 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการชารอบปากและคลื่นไส้ ซึ่งเป็นอาการแสดงที่นำมาก่อนที่จะมาโรงพยาบาล

อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าว ผู้วิจัยได้อภิปรายข้อจำกัดของการศึกษาบางประการ คือ ผู้ป่วยอาการเล็กน้อยที่สามารถหายไปได้เองจะไม่มารักษาที่โรงพยาบาล ซึ่งอาจจะทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบ หรือในรายที่แพทย์ไม่ได้ปรึกษาเข้ามาทางศูนย์พิษวิทยาศิริราช รวมทั้งศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี และไม่ได้มีการสอบสวนจากกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่ได้อาจต่ำกว่าความเป็นจริง¹⁰

เภสัชวิทยาของ tetrodotoxin

ในเซลล์ประสาทที่ไม่ได้ถูกกระตุ้นจะมีศักย์ไฟฟ้าที่ระยะพัก (resting state) ประมาณ -70 mV เมื่อเซลล์ประสาทถูกกระตุ้นจะทำให้ sodium ion ไหลเข้าเซลล์

มากขึ้น ศักย์ไฟฟ้าของเซลล์เพิ่มขึ้น หรือเกิด depolarization และเมื่อศักย์ไฟฟ้าของเซลล์เพิ่มขึ้นจนถึงระดับ threshold จะเกิด action potential หรือกระแสประสาท หลังจากนั้น sodium channel จะปิด และ potassium channel จะเปิดทำให้ potassium ion ไหลออกจากเซลล์ ทำให้ศักย์ไฟฟ้าลดลง หรือเกิด repolarization และเซลล์ประสาทจะกลับสู่ระยะพักใหม่อีกครั้งหนึ่ง tetrodotoxin ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ sodium channel ทำให้ sodium ion ไม่สามารถไหลเข้าเซลล์ได้ จึงไม่เกิดภาวะ depolarization และ action potential ทำให้การส่งสัญญาณไฟฟ้าของเซลล์หายไป โดยเซลล์ที่ได้รับผลกระทบ คือ เซลล์ในระบบประสาทและเซลล์ในระบบกล้ามเนื้อ ส่งผลให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงและเกิดอาการชา สาร tetrodotoxin ดูดซึมจากทางเดินอาหารได้อย่างรวดเร็วโดยใช้เวลา 5-15 นาที สามารถกระจายได้ทั่วร่างกาย ระดับ tetrodotoxin ในพลาสมาจะสูงสุดที่เวลา 20 นาทีและถูกขับออกทางไตในรูปเดิม โดยมีค่าครึ่งชีวิตการกำจัดอยู่ที่ 30 นาทีถึง 4 ชั่วโมงโดยปริมาณ tetrodotoxin สูงสุดที่ไตและหัวใจ สำหรับส่วนสมองกับเลือด จะมีปริมาณ tetrodotoxin ต่ำที่สุด^{11,12}

อาการแสดง

อาการแสดงเมื่อได้รับ tetrodotoxin จะเกิดขึ้นภายใน 5-45 นาที และมีรายงานว่าอาจเริ่มแสดงอาการช้าได้ถึง 3 ชั่วโมงหลังจากรับประทานโดยอาการที่เกิดขึ้นที่พบได้โดยทั่วไป ได้แก่ อ่อนแรง วิงเวียนศีรษะ อาการชาตามใบหน้าและแขนขา รอบปาก คลื่นไส้ อาเจียน เหงื่อออก น้ำลายไหล กล้ามเนื้อกระตุก (muscle twitching) ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นช้า กล้ามเนื้ออ่อนปวกเปียก (flaccid paralysis) และภาวะหยุดหายใจ (respiratory arrest)¹¹⁻¹³

ลักษณะอาการที่เกิดขึ้นจาก tetrodotoxin จะมีลักษณะจำเพาะ คือ โดยทั่วไปจะเริ่มจากการชาที่รอบปากและลิ้น จากนั้นจะเริ่มชาปลายมือและปลายเท้าและมีการอ่อนแรงร่วมด้วย อาการอ่อนแรงและชานี้เริ่มจากส่วนปลายแขนและขา สู่ส่วนต้นแขนต้นขาและการ

หายใจ เรียกว่า “ascending paralysis” สุดท้ายผู้ป่วยจะมีอาการกลืนลำบาก หนังตาตกและหยุดหายใจได้¹⁴

สำหรับอาการแสดงทางคลินิกโดยละเอียดได้มีการจำแนกไว้ดังตารางที่ 2

โดยอาการแสดงในผู้ป่วยแต่ละรายอาจไม่เท่ากัน ทั้งนี้ขึ้นกับปริมาณสารพิษที่ได้รับ ส่วนของแมงดาทะเลที่รับประทาน และสภาพร่างกาย หรือโรคประจำตัวของผู้ป่วย ปัจจัยที่มีผลต่อความรุนแรงของอาการ ได้แก่ ชนิดและแหล่งที่อยู่ของแมงดาทะเล ส่วนของแมงดาทะเลที่รับประทาน ปริมาณที่รับประทาน และฤดูกาล ซึ่งมีข้อสรุป ดังต่อไปนี้

1. ส่วนของแมงดาทะเลที่รับประทาน พบว่าอวัยวะแต่ละส่วนมีปริมาณ tetrodotoxin สะสมไม่เท่า

กันดังแสดงในตารางที่ 3 ซึ่งเป็นข้อมูลจากแมงดาทะเลถ้วย

จากตารางจะเห็นว่าไข่แมงดาทะเลเพศเมียมีปริมาณสารพิษมากกว่าส่วนอื่น ดังนั้นผู้ที่รับประทานไข่แมงดาทะเลจึงมีโอกาสเกิดอาการที่รุนแรงกว่าได้

2. ฤดูกาล แมงดาถ้วยจะเริ่มวางไข่ตั้งแต่เดือนธันวาคม โดยเดือนกุมภาพันธ์ถึงเดือนเมษายนจะมีปริมาณไข่เป็นจำนวนมาก ซึ่งถ้ารับประทานในช่วงเวลาดังกล่าวจะได้ปริมาณสารพิษเป็นจำนวนมาก ทำให้มีอาการรุนแรงมากตามไปด้วยได้

3. ถิ่นที่อยู่อาศัยที่มีพืชมกสาหร่ายเซลล์เดียว dinoflagellate อาศัยอาจมีพิษมาก เนื่องจากทำให้เกิดการสะสมของสารพิษในแมงดาทะเลได้มาก^{1,2,7,16}

ตารางที่ 2 ระดับความรุนแรงของอาการแสดงทางคลินิกและระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการ¹⁵

ระดับ	อาการแสดงทางคลินิก	ระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการ
I	ชาที่ริมฝีปาก และ ความรู้สึกสัมผัสผิดปกติ (paresthesia) และมีอาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้	5-45 นาที
II	ชาที่หน้าและบริเวณอื่น ๆ เกิดความรู้สึกสัมผัสผิดปกติรุนแรงขึ้น กล้ามเนื้ออ่อนแรงที่ปลายแขนและขา สูญเสียความสามารถในการควบคุมการเคลื่อนไหว (incoordination) พูดเร็ว แต่ระดับรีเฟลกซ์ยังปกติอยู่	10-60 นาที
III	สูญเสียความสามารถในการควบคุมการเคลื่อนไหวทั่วร่างกาย ไม่มีเสียง กลืนลำบาก หายใจลำบาก ตัวเขียว (cyanosis) ความดันโลหิตต่ำ ม่านตาขยาย	15 นาที ถึงหลายชั่วโมง
IV	หมดสติ ระบบทางเดินหายใจล้มเหลว ภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxia) ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นช้า และหัวใจเต้นผิดจังหวะ	15 นาที ถึง 24 ชั่วโมง

ตารางที่ 3 ปริมาณของ tetrodotoxin ที่แตกต่างกันในแต่ละส่วนของแมงดาทะเลถ้วย¹⁶

เพศของแมงดาทะเลถ้วย	ส่วนของแมงดาทะเล	ปริมาณ tetrodotoxin (ng/mL)
เพศเมีย	ไข่	257.49
	กระเพาะอาหาร	186.65
	Hepatic cecum	113.39
เพศผู้	กระเพาะอาหาร	782.34
	Hepatic cecum	4,113.89

แนวทางการรักษา

การรักษาภาวะพิษจากแมงดาทะเลในปัจจุบัน ยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะ และไม่มียาต้านพิษเฉพาะ แนวทางการรักษาหลัก คือการรักษาตามอาการ ซึ่งมีคำแนะนำดังนี้

1. กรณีที่รับประทานมาไม่เกิน 1 ชั่วโมง สามารถทำการล้างท้อง (NG lavage) ได้ และกรณีที่รับประทานมาไม่เกิน 4 ชั่วโมง สามารถให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) ได้ โดย ผู้ใหญ่ให้ในขนาด 50 กรัม ผสมน้ำอย่างน้อย 400 มิลลิลิตร ในเด็กให้ขนาด 1 กรัม/กิโลกรัม ผสมน้ำอย่างน้อย 8 เท่า ให้โดยการรับประทาน หรือให้ผ่านสายให้อาหาร (nasogastric tube feeding)

2. ให้ตรวจร่างกายโดยละเอียดเพื่อประเมินระบบทางเดินหายใจและระบบไหลเวียนโลหิต อาจใช้การดูแลรักษาตามหลักการ ABC (Airway, Breathing, Circulation) ซึ่งคำปกติเป็นดังตารางที่ 4

3. ในกรณีที่มมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงมาก แนะนำให้รักษาโดยการใส่ท่อช่วยหายใจและให้ออกซิเจนตามความเหมาะสม ซึ่งในกรณีที่ใส่ท่อช่วยหายใจ ต้องตรวจติดตามค่าออกซิเจนในเลือด (pulse oximetry) และประเมินภาวะการกดหายใจด้วย ไม่แนะนำให้ใช้ neostigmine รูปแบบฉีดเพื่อรักษาอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง เพราะไม่มีหลักฐานมากพอที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยา จากการทบทวนการรักษา 10 ปี ย้อนหลัง ไม่ได้มีการใช้ neostigmine ในการรักษาภาวะพิษจากแมงดาทะเล และไม่ได้ใช้ยาอื่น ๆ รวมด้วยใน

การรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถจำหน่ายกลับบ้านได้ ในเวลาไม่เกิน 1 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามมีรายงานการใช้ neostigmine ในการรักษาภาวะพิษจาก tetrodotoxin จากปลาปักเป้า¹¹⁻¹³

4. ควรตรวจติดตามอาการทางระบบประสาทอย่างสม่ำเสมอ (serial neurologic exam) เพื่อเฝ้าระวังภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงที่อาจเกิดรุนแรงขึ้น

5. ควรตรวจติดตามระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด และปริมาณสารน้ำเข้าออก ของผู้ป่วยด้วย กรณีเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น หัวใจเต้นช้า ระดับความดันโลหิตต่ำ ให้การรักษาโดยการ load IV fluid และพิจารณาให้ atropine หรือยาในกลุ่ม vasopressors ตามแนวทางการรักษามาตรฐาน^{11-13,15}

กรณีที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษ ด้วยอาการแสดงที่สงสัยว่าเกิดจากการได้รับ tetrodotoxin ให้สอบถามว่ามีผู้อื่นรับประทานร่วมกันหรือไม่ ลักษณะพฤติกรรมการรับประทานอาหารของคนไทย ส่วนใหญ่ไม่ได้รับประทานคนเดียว ถ้ามีผู้ที่รับประทานร่วมด้วย แนะนำให้มารับการตรวจร่างกายเพื่อประเมินต่อไป

คำแนะนำในการป้องกันภาวะพิษจากแมงดาทะเล

1. สำหรับประชาชนทั่วไปที่ไม่ได้มีความชำนาญในการจำแนกประเภทของแมงดาทะเล ไม่แนะนำให้ซื้อแมงดาทะเลมาประกอบอาหารเอง ควรรับประทานอาหารที่ร้านจำหน่ายอาหารทะเลจะมีความปลอดภัยกว่าเนื่องจากผู้ประกอบการมีความชำนาญในการจำแนก

ตารางที่ 4 คำปกติของการตรวจร่างกายตามหลักการ ABC¹⁷

การประเมิน	คำปกติ
Airway	สามารถพูดได้และหายใจได้เอง
Breathing	อัตราการหายใจ 12-20 ครั้ง/นาที ค่าออกซิเจนในเลือด 97-100%
Circulation	Capillary refill time < 2 วินาที อัตราการเต้นของหัวใจ 60-100 ครั้ง/นาที Systolic blood pressure 100-140 mmHg

ชนิดของแมงดาทะเลมากกว่าประชาชนทั่วไป⁷

2. ไม่แนะนำให้ซื้อไข่ของแมงดาที่บรรจุสำเร็จไว้โดยไม่ได้เห็นตัวแมงดาโดยเด็ดขาด โดยเฉพาะการซื้อผ่านทางช่องทางออนไลน์

3. รณรงค์เผยแพร่ความรู้ความเข้าใจและอธิบายข้อมูลที่มีเหตุผลทางวิทยาศาสตร์รองรับ เช่น

3.1 มีความเข้าใจที่ผิดว่าความร้อนทำลายพิษได้ ซึ่งความเป็นจริง tetrodotoxin เป็นสารพิษที่ทนความร้อนมาก (heat stable) ประมาณ 100 องศาเซลเซียส ดังนั้นการประกอบอาหารที่ใช้ความร้อน เช่น ต้ม เผา ไม่สามารถทำลายสารพิษได้^{18,19}

3.2 ชาวประมงบอกว่า แมงดาถ้วยมีลักษณะตัวมีสีน้ำตาลเข้ม ขนยาวกว่าตัวปกติและตาแดง อย่างไรก็ตามลักษณะดังกล่าวยังไม่ถูกยืนยันหรือมีการเก็บตัวอย่างแมงดาทะเลไว้¹

3.3 ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการจำแนกไข่แมงดาว่ามีพิษหรือไม่ อย่างไรก็ตามชาวประมงส่วนหนึ่งมีความเชื่อว่าให้ทดสอบโดยการนำไข่แมงดาโยนเข้าเตาไฟ หากเกิดเสียงประทุขึ้นแสดงว่าไม่มีพิษ แต่ถ้าไม่มีเสียงแสดงว่ามีพิษ ซึ่งความเชื่อดังกล่าวยังไม่มีความหลักฐานทางวิทยาศาสตร์รองรับ ดังนั้นกรณีที่ไม่มั่นใจ แนะนำว่าไม่ควรรับประทานไข่แมงดา¹

4. แนะนำให้หลีกเลี่ยงการรับประทานแมงดาทะเลในช่วงเดือนฤดูวางไข่ โดยเฉพาะในเดือนกุมภาพันธ์ถึงเดือนเมษายน ซึ่งจะมีไข่มาก ทำให้มีปริมาณสารพิษมากตามไปด้วย⁷

5. ปริมาณพิษในไข่ของแมงดาจานมีน้อยจนไม่ทำให้เกิดอันตราย จึงทำให้เกิดการนิยมนำไข่แมงดาจานมารับประทาน โดยเฉพาะในกลุ่มคนจีน อินโดนีเซีย มาเลเซีย และไทย จนไข่แมงดาจานขาดแคลนและเกิดการนำเข้ามาจากต่างประเทศ ซึ่งอาจทำให้มีไข่แมงดาถ้วยปะปนมาได้ แนะนำให้ลดการรับประทานแมงดาจานเพื่อป้องกันอันตรายที่อาจเกิดขึ้นอีกทั้งยังเป็นการอนุรักษ์ประชากรแมงดาจานให้อยู่ในระบบนิเวศทางทะเลอีกด้วย⁷

6. ประเทศไทยยังไม่มีกฎหมายที่ควบคุมการ

จำหน่ายแมงดาทะเล เหมือนการควบคุมปลาปักเป้า ซึ่งมีสารพิษเป็น tetrodotoxin เหมือนกัน ดังนั้นจึงทำให้เกิดการจำหน่ายได้อย่างเสรี ซึ่งในระยะยาวควรมีมาตรการในการควบคุมการจำหน่ายซึ่งอาจเป็นแนวทางในการป้องกันภาวะพิษจากการรับประทานแมงดาทะเลได้

7. อาจมีไข่แมงดาถ้วยปนมากับไข่แมงดาจานได้เสมอ ดังนั้นถ้าไม่มั่นใจ ไม่ควรรับประทานไข่แมงดา¹⁹

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายอายุ 60 ปี ปฏิเสธโรคประจำตัว และไม่มียาที่ใช้ประจำ ถูกนำส่งโรงพยาบาลประจำจังหวัดแห่งหนึ่ง ด้วยอาการซึมลง ญาติของผู้ป่วยให้ประวัติว่า 1 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยรับประทานไข่แมงดาทะเลอย่างไม่ทราบปริมาณที่แน่นอน หลังจากรับประทาน ผู้ป่วยมีอาการเวียนศีรษะ ตาลาย รู้สึกเหนื่อย คลื่นไส้ อาเจียน และซึมลง ญาติจึงรีบนำส่งโรงพยาบาล

ผลการตรวจร่างกายแรกรับ:

Glasgow Coma Score (GCS): E₄ V₄ M₆

VS: BP 110/70 mmHg, RR 20 times/min, HR 80 beats/min, T 38°C

Oxygen saturation: 99% RA (room air)

Pupil: 4 mm RTL (reactive to light) both eyes
ผลตรวจร่างกายอื่น ๆ ปกติดี

แพทย์ทำการรักษาโดยให้รับประทานผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) 50 กรัม จำนวน 1 ครั้งโดยให้ผสมกับน้ำ 400 มิลลิลิตร และให้การรักษารูปแบบประคับประคอง (supportive treatment) โดยได้ทำการฉีด omeprazole 40 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำเพื่อลดกรดในกระเพาะอาหาร ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเกิด คลื่นไส้ อาเจียน ถ้าผู้ป่วยเหนื่อยมากขึ้นอาจพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจ และเฝ้าสังเกตอาการกลัมน้ำอ้วนแรงในโรงพยาบาล

หลังจากนั้น 1 ชั่วโมงผู้ป่วยเริ่มมีอาการซึมลง และมึนงงน้ำอ้วนแรงมากขึ้น GCS: E₁ V₁ M₁ และ pupil 3 mm slightly RTL both eyes แพทย์จึงตัดสินใจใส่ท่อช่วยหายใจและให้ออกซิเจนร้อยละ 100

การติดตามผลการรักษา:

วันต่อมาผู้ป่วยตื่นขึ้น ระดับความรู้สึกตัวดีขึ้น (GCS: E₄V₁M₆) ไม่มีอาการเหนื่อย และ motor power grade 5 เท่ากันทั้ง 2 ข้างทั้งที่แขนและขา ผลการตรวจร่างกายและสัญญาณชีพอื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ

วันที่ 3 ของการรักษา ผู้ป่วยอาการดีขึ้นมาก แพทย์จึงให้ถอดท่อช่วยหายใจ ผู้ป่วยสามารถหายใจเองได้ปกติ และสามารถจำหน่ายกลับบ้านได้ในวันที่ 4 ของการรักษา

อภิปรายกรณีศึกษา

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการเวียนศีรษะ ตาคล้ำ รู้สึกเหนื่อย คลื่นไส้ อาเจียน และซึมลง ภายหลังรับประทานไข่แมงดาทะเล ซึ่งผู้ป่วยไม่สามารถให้ข้อมูลได้ว่าเป็นแมงดาทะเลชนิดใด เมื่อพิจารณาจากลักษณะอาการของผู้ป่วยดังกล่าวคาดว่าผู้ป่วยน่าจะเกิดภาวะพิษจากแมงดาถ้วย ซึ่งมีสารพิษ คือ tetrodotoxin จึงทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการต่าง ๆ ตามที่กล่าวมาข้างต้น

ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยรายนี้ สิ่งที่ต้องทำเป็นอันดับแรก คือ การดูแลเรื่อง ABC ของผู้ป่วย และลดการดูดซึมสารพิษที่อาจตกค้างในระบบทางเดินอาหารโดยการให้ผงถ่านกัมมันต์ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ตอนแรกยังไม่มีการกลืนเนื้ออ่อนแรง ต่อมาประมาณ 1 ชั่วโมงหลังจากมาถึงโรงพยาบาลหรือประมาณ 2 ชั่วโมงหลังจากรับประทานไข่แมงดาทะเล ผู้ป่วยเริ่มมีอาการอ่อนแรงมากขึ้น (GCS: E₁V₁M₁) ซึ่งระยะเวลาที่แสดงอาการสอดคล้องกับระยะเวลาของการเกิดพิษจาก tetrodotoxin ที่มีรายงานว่าอยู่ในช่วง 5 นาที ถึง 3 ชั่วโมง ดังนั้นผู้ป่วยจึงได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ ร่วมกับการให้ออกซิเจนร้อยละ 100 พร้อมทั้งเปิดเส้นให้ IV fluid ไว้เพื่อในกรณีที่เกิดเหตุการณ์ฉุกเฉินจะสามารถให้การรักษาได้ทัน และมีการติดตามอย่างใกล้ชิด ส่งผลให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นตามลำดับจนสามารถจำหน่ายกลับบ้านได้ในวันที่ 4 ของการรักษา เนื่องจากประวัติค่อนข้างชัดเจน และผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัวจึงไม่จำเป็นต้องทำการวินิจฉัยแยก

โรคอื่น ๆ เพิ่มเติม หรือมีการรักษาด้วยสารน้ำ หรือยาอย่างอื่นร่วมหรือไม่

จากที่กล่าวมาจะเห็นว่าแนวทางการรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากการรับประทานแมงดาทะเลคือการดูแลรักษาตามอาการโดยเน้นการดูแลระบบทางเดินหายใจ โดยทั่วไป อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงจะหายเป็นปกติภายใน 48 ชั่วโมง แต่สำหรับรายที่มีอาการรุนแรงแพทย์ต้องพิจารณาการใส่ท่อช่วยหายใจเสมอ ซึ่งหากได้รับการรักษาอย่างถูกต้องตามมาตรฐาน โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะรอดชีวิต อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ขาดความรู้เรื่องภาวะพิษของแมงดาทะเล เมื่อผู้ป่วยเริ่มมีอาการอาจไม่ได้รับมารับการรักษาทันที โดยเข้าใจว่าอาการดังกล่าวสามารถหายเป็นปกติได้เอง อาจทำให้การรักษาล่าช้า จนเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ทั้งนี้อาการแสดงแต่ละคนอาจมีความรุนแรงต่างกัน ขึ้นกับปริมาณสารพิษที่ได้รับ ส่วนของแมงดาทะเลที่รับประทาน ถูดูดกลืนรับประทาน และสภาพร่างกายหรือโรคประจำตัวของผู้ป่วย

บทสรุป

แมงดาทะเลที่ทำให้เกิดพิษ คือ แมงดาถ้วย หรือแมงดาหางกลม ซึ่งสารพิษ คือ tetrodotoxin เมื่อรับประทานเข้าไปทำให้เกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยเฉพาะกล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินหายใจ ดังนั้นแนวทางการรักษา คือการดูแลระบบทางเดินหายใจ ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจ ไม่มียาต้านพิษหรือการรักษาที่เฉพาะเจาะจง การรณรงค์ให้ประชาชนมีความรู้และความตระหนักรู้ถึงภาวะพิษจากแมงดาจึงเป็นเรื่องที่สำคัญเป็นอย่างยิ่งที่จะช่วยลดการเสียชีวิตจากการรับประทานแมงดาทะเลได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ อ. ดร. ภก. ธีรวัฒน์ รายรัตน์ ภาควิชาชีววิทยาประมง คณะประมง มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ที่กรุณาเอื้อเฟื้อเอกสารอ้างอิง

เอกสารอ้างอิง

1. สุรินทร์ มัจฉาชีพ. เรื่องน่ารู้เกี่ยวกับสัตว์ทะเล. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์แพรวพิทยา; 2540. หน้า 57-60.
2. ชรินทร์ หวังโรจนรัตน์. พิษจากแมงดาทะเล: รายงานผู้ป่วย 2 ราย. วารสารการแพทย์เขต 7. 2540;2:177-84.
3. Trishnananda M, Tuchinda C, Yipinsoi T, Oonsombat P. Poisoning following the ingestion of the horseshoe crab (*Carcinoscorpius rotundicauda*): report of four cases in Thailand. J Trop Med Hyg. 1966;69(9):194-6. PMID: 5918697.
4. Joob B, Wiwanitkit V. Death rate due to horseshoe crab poisoning: summarization on Thai reports. J Coast Life Med. 2015;3(6):503-4. DOI:10.12980/JCLM.3.2015JCLM-2014-0086
5. สุรินทร์ มัจฉาชีพ. สัตว์ชายฝั่งทะเลไทย. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์แพรวพิทยา; 2547. หน้า 98-102.
6. บพิธ จารุพันธ์, นันทพร จารุพันธ์. สัตววิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์; 2544. หน้า 218-20.
7. สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ. แมงดาถ้วยมีพิษ! บริโภคผิดฤทธิ์ถึงตาย [อินเทอร์เน็ต]. ปทุมธานี: สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.); 2563 [สืบค้นเมื่อ 31 มีนาคม 2565]. สืบค้นจาก: https://www.nstda.or.th/home/news_post/horseshoecrab/
8. บพิธ จารุพันธ์, นันทพร จารุพันธ์. สัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง II แอนเนลิดา ถึง โพรโทคอร์ดาตา. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์; 2546. หน้า 307-14.
9. Kanchanapongkul J, Kungsuwan A, Tantisiriwan V, Punthawangkun C, Kritayapoositpot P. An outbreak of horseshoe crab poisoning in Chon Buri, Thailand: clinical, toxicologic and therapeutic considerations. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1996;27(4):806-9. PMID: 9253889.
10. ขจรยุทธ บางท่าไม้, ธีรญูวุฒิ แพร์คุณธรรม, จุฑาทิพย์ มูลเจริญ, วินัย วนานุกูล, ฐิติพล เยาวลักษณ์, พรชัย สิริศรีธัญกุล. ระบาดวิทยาเชิงพรรณนาของการได้รับพิษจากการรับประทานแมงดาทะเลระหว่างปี พ.ศ. 2554 – 2563. วารสารแพทยนาวิ. 2565;49(3):500-15.
11. POISINDEX® System. Tetrodotoxin. In: Merative Micro-medex® Web Applications Access [Database on the internet]. Ann Arbor, Michigan: Merative US L.P.; 2023 [cited 2022 Mar 31]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com> (Subscription required to view)
12. Marcus EN. Overview of shellfish, pufferfish, and other marine toxin poisoning. In: UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2022 [cited 2022 Mar 31]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-shellfish-pufferfish-and-other-marine-toxin-poisoning>
13. Kim-Katz S. Food poisoning: fish and shellfish. In: Olson KR, editor. Poisoning & drug overdose. 7th ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2018. p. 219-22.
14. วินัย วนานุกูล. โรคพิษจากสารเตโตรโดทอกซิน (tetrodotoxin poisoning) [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: กลุ่มพัฒนาระบบตรวจสอบคุณภาพทางเคมี กรมประมง. 2558 [สืบค้นเมื่อ 8 มีนาคม 2566]. สืบค้นจาก: <https://www.fisheries.go.th/mf-emdec/mainweb/puffer/tetrodotoxin.pdf>
15. Katikou P, Gokbulut C, Kosker AR, Campàs M, Ozogul F. An updated review of tetrodotoxin and its peculiarities. Mar Drugs. 2022;20(1):47. doi: 10.3390/md20010047.
16. Suleiman M, Muhammad J, Jelip J, William T, Chua TH. An outbreak of tetrodotoxin poisoning from consuming horseshoe crabs in Sabah. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2017;48(1):197-203. PMID: 29644840.
17. Thim T, Krarup NH, Grove EL, Rohde CV, Lødfgren B. Initial assessment and treatment with the airway, breathing, circulation, disability, exposure (ABCDE) approach. Int J Gen Med. 2012;5:117-21. doi: 10.2147/IJGM.S28478.
18. Tunik MG. Food poisoning. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 586-97.
19. กรมประมง. กรมประมง...ย้ำเตือนประชาชน ระวัง !! กิน "แมงดาทะเล" ผิดชนิดอาจได้รับพิษร้ายถึงตายได้ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: กรมประมง กระทรวงเกษตรและสหกรณ์; 2564 [สืบค้นเมื่อ 31 มีนาคม 2565]. สืบค้นจาก: https://www4.fisheries.go.th/local/index.php/main/view_activities/1210/88780

ยายับยั้งพีซีเอสเค 9

PCSK9 Inhibitors

วรวรรณ ตั้งจิตเพียรพงศ์ ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

e-mail: bkwn2528@gmail.com

Worawan Tungjitphanpong, B.Pharm.

Pharmacy Department,

King Chulalongkorn Memorial Hospital

e-mail: bkwn2528@gmail.com

บทคัดย่อ

ยายับยั้งพีซีเอสเค 9 เป็นยารักษาภาวะไขมันในเลือดสูงกลุ่มใหม่ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นมา จัดเป็นยาในกลุ่ม Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) inhibitors ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง PCSK9 ยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพลดระดับแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลได้ดีในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงที่ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม statin ได้หรือใช้ยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดแล้วยังไม่สามารถลดระดับแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลได้ตามเป้าหมาย ผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้แก่ คอหอยและจมูกอักเสบ ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน และอาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดยา ปัจจุบันยายับยั้งพีซีเอสเค 9 ที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงมี 3 ชนิด ได้แก่ alirocumab, evolocumab และ inclisiran

Abstract

PCSK9 inhibitors is a new class of drugs for dyslipidemia that has been developed. Drugs work by inhibiting PCSK9 and are classified in Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 inhibitors. These drugs effectively reduce LDL-cholesterol (LDL-C) level for treatment of hypercholesterolemia with statin intolerant or fail to achieve the target LDL-C with the maximum tolerated dose of statin. Adverse drug reactions are nasopharyngitis, upper respiratory tract infection and injection site reactions. Currently, the Food and Drug Administration of United States has approved three PCSK9 inhibitors for the treatment of hypercholesterolemia. These include alirocumab, evolocumab and inclisiran.

คำสำคัญ: ยาลดไขมันในเลือด; ยายับยั้งพีซีเอสเค 9; พีซีเอสเค 9

การอ้างอิงบทความ:

วรวรรณ ตั้งจิตเพียรพงศ์. ยายับยั้งพีซีเอสเค 9. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(1):48-65.

Keyword: antidyslipidemic drug; Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 inhibitors; PCSK9

Citation:

Tungjitphanpong W. PCSK9 inhibitors. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(1):48-65.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. ทราบบทบาทหน้าที่ของ PCSK9
2. อธิบายข้อบ่งชี้ ขนาดและการบริหารยา เภสัชจลนศาสตร์และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้จากยากลุ่มยับยั้ง PCSK9 ได้
3. ทราบข้อมูลที่สำคัญจากการศึกษาทางคลินิกของยากลุ่มยับยั้ง PCSK9

บทนำ¹⁻⁴

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) หมายถึง ภาวะที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง หรือระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง หรือ ระดับ low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ในเลือดสูง หรือ มีระดับ high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ในเลือดต่ำ

ระดับ LDL-C มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงตีบแข็ง (atherosclerosis) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคหัวใจและหลอดเลือด มีการศึกษาจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่า การใช้ยาเพื่อลดระดับ LDL-C สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และหากสามารถลดระดับ LDL-C ลงไปสู่ระดับต่ำได้มากเท่าใด พบว่าจะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้มากเท่านั้น² ดังนั้นควรมีการป้องกันปฐมภูมิในผู้ที่ยังไม่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด และการป้องกันทุติยภูมิเพื่อป้องกันการเกิดซ้ำในผู้ที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้ว ด้วยการให้ยาลดไขมันในเลือดเพื่อลดระดับ LDL-C ตามความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดย LDL-C มีหน้าที่หลักในการขนส่งคอเลสเตอรอลไปยังเซลล์ต่าง ๆ ที่มีตัวรับ LDL ได้แก่ ต่อมหมวกไต กล้ามเนื้อ ไต เป็นต้น ปกติ LDL-C เข้าสู่เซลล์ได้โดยจับกับตัวรับ LDL เพื่อให้ endosome ย่อย LDL - C ให้อยู่ในรูปคอเลสเตอรอลอิสระ ส่วนตัวรับ LDL จะถูกนำกลับไปใช้ใหม่ที่ผิวของเซลล์และรอจับกับ LDL-C เพื่อนำเข้ามาทำลายในเซลล์เป็นวงจรต่อไป ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดถูกควบคุมโดยหลายยีน แต่ยีนที่เป็นตัวหลักคือ ยีน LDL receptor และยีน Apolipoprotein B-100 ถ้าเกิดความผิดปกติของยีนดังกล่าว

จะทำให้ระดับไขมันในเลือดผิดปกติที่มีสาเหตุจากพันธุกรรม โรคที่พบได้บ่อยคือ ภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรม (familial hypercholesterolemia)

การค้นพบ Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9)^{3,4}

Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 2003 จากการรายงานว่ามีผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมมีการกลายพันธุ์ของยีน PCSK9 แบบทำงานมากขึ้น ทำให้ตัวรับ LDL ลดลง ส่งผลให้ LDL-C ในเลือดสูงขึ้น และในปี ค.ศ. 2006 ค้นพบการกลายพันธุ์ของยีน PCSK9 แบบทำงานลดลง ทำให้การทำงานของ PCSK9 ลดลง ส่งผลให้มีตัวรับ LDL ในตับมากขึ้นและระดับ LDL-C ในเลือดต่ำ

PCSK9 เป็นโปรตีนในกลุ่ม proprotein convertase พบมากที่สุด และบางส่วนพบที่ลำไส้เล็กและไต ซึ่ง PCSK9 มีบทบาทต่อการเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลในตอนแรกอยู่ในรูป pro-PCSK9 เป็น proenzyme ที่ยังไม่มีการกระตุ้นแล้วเกิด autocatalytic cleavage จึงได้เป็น PCSK9 ทำหน้าที่จับกับตัวรับ LDL เมื่อ LDL-C จับกับตัวรับที่มี PCSK9 จับอยู่นั้นเมื่อ endocytosis เข้าสู่เซลล์ ตัวรับ LDL จะถูกทำลายภายในเซลล์ไปพร้อมกับ LDL-C ทำให้กระบวนการส่งตัวรับ LDL กลับไปใช้ใหม่ที่ผิวเซลล์ ทำให้มีตัวรับ LDL ลดลง ส่งผลให้ระดับ LDL-C ในกระแสเลือดสูงขึ้น ดังนั้นหาก PCSK9 ถูกยับยั้งจะทำให้ตัวรับ LDL ถูกนำกลับไปใช้ใหม่เพิ่มขึ้นจึงเพิ่มการขจัด LDL-C ออกจากกระแสเลือด ดังนั้น PCSK9 จึงเป็นเป้าหมายใหม่ในการพัฒนายาผ่านกลไกการออกฤทธิ์ต่าง ๆ

ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง

คำแนะนำในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติตามแนวทางเวชปฏิบัติของ ESC/EAS guideline 2019⁵ และ ACC/AHA guideline 2018⁶

คำแนะนำในการรักษาตาม ESC/EAS guideline for the management of dyslipidaemias : lipid modification to reduce cardiovascular risk ปี ค.ศ. 2019⁵ ได้แนะนำเป้าหมายในการลดระดับ LDL-C ตามความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมทั้งการใช้ยากลุ่ม PCSK9 inhibitors ดังนี้

1. เป้าหมายในการลดระดับ LDL-C แบ่งตามความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (ตารางที่ 1)
 - ผู้ที่มีความเสี่ยงระดับสูงมาก แนะนำให้มีเป้าหมายของระดับ LDL-C น้อยกว่า 55 mg/dL (1.4 mmol/L) และลดระดับ LDL-C ลงอย่างน้อยร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษาโดยสามารถป้องกันทุติยภูมิในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ (ระดับคำแนะนำ class I) ป้องกันปฐมภูมิในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ไม่เกี่ยวกับพันธุกรรมได้ (คำแนะนำ class I) และป้องกันปฐมภูมิในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมได้ (ระดับคำแนะนำ class IIa) ทั้งนี้ระดับคำแนะนำ มีความหมาย ดังนี้

Class I: แนะนำให้ปฏิบัติ มีประโยชน์มากกว่าโทษ (มากกว่าอย่างเห็นได้ชัดเจน) มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยอย่างยิ่งและมีความคุ้มค่า

Class IIa: น่าปฏิบัติ มีเหตุผลที่จะปฏิบัติ มีประโยชน์มากกว่าโทษมาก น่าจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและน่าจะคุ้มค่า

Class IIb: อาจปฏิบัติ มีประโยชน์มากกว่าหรือเท่ากับโทษ ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่าเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจไม่คุ้มค่า แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตราย

Class III: ไม่ควรปฏิบัติ มีประโยชน์เท่ากับโทษ ไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและความคุ้มค่า และอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย หรือ ห้ามปฏิบัติ มีโทษมากกว่ามี

ประโยชน์

- ผู้ที่มีความเสี่ยงระดับสูง แนะนำให้มีเป้าหมายของระดับ LDL-C น้อยกว่า 70 mg/dL (1.8 mmol/L) และลดระดับ LDL-C ลงอย่างน้อยร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษา (ระดับคำแนะนำ class I)
- ผู้ที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง แนะนำให้มีเป้าหมายของระดับ LDL-C น้อยกว่า 100 mg/dL (2.6 mmol/L) (ระดับคำแนะนำ class IIa)
- ผู้ที่มีความเสี่ยงระดับต่ำ แนะนำให้มีเป้าหมายของระดับ LDL-C น้อยกว่า 116 mg/dL (3.0 mmol/L) (ระดับคำแนะนำ class IIb)

2. กรณีการป้องกันปฐมภูมิในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมากโดยไม่เกี่ยวกับพันธุกรรม ถ้าใช้ยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาและยา ezetimibe แล้ว LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย อาจพิจารณาให้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors (ระดับคำแนะนำ class IIb)

3. กรณีการป้องกันทุติยภูมิในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมาก ถ้าได้รับยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ร่วมกับยา ezetimibe แล้วค่า LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors เพิ่ม (ระดับคำแนะนำ class I)

4. ผู้ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมาก หากใช้ยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาร่วมกับยา ezetimibe แล้วค่า LDL-C ยังไม่ถึงเป้าหมาย แนะนำให้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors เพิ่ม (ระดับคำแนะนำ class I)

5. หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อการใช้ยาในกลุ่ม statin ได้แม้ได้รับยาในขนาดต่ำร่วมกับยา ezetimibe แล้ว อาจพิจารณาให้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors (ระดับคำแนะนำ class IIb)

ความสามารถในการลด LDL-C เมื่อใช้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors เดี่ยว ๆ สามารถลด LDL-C ได้ร้อยละ 60 เมื่อใช้ร่วมกับ high intensity statin สามารถลด

ตารางที่ 1 การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด⁵

ประเภทของความเสี่ยง	ปัจจัยเสี่ยง
ความเสี่ยงระดับสูงมาก	- ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น ASCVD^a จากอาการทางคลินิกหรือ coronary angiography หรือ CT scan - โรคเบาหวานที่มี target organ damage^b หรือเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 มาเป็นระยะเวลานาน (มากกว่า 20 ปี) - โรคไตเรื้อรังที่มีระดับ eGFR น้อยกว่า 30 mL/min/1.73 m² - ความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต 10 ปีโดยประเมินด้วย SCORE model^c มากกว่าหรือเท่ากับ 10% - familial hypercholesterolemia ที่มี ASCVD หรือมีปัจจัยเสี่ยง^d ร่วมด้วย
ความเสี่ยงระดับสูง	- มีระดับคอเลสเตอรอลมากกว่า 310 mg/dL ระดับ LDL-C มากกว่า 190 mg/dL หรือความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับ 180/110 mmHg - ผู้ป่วย familial hypercholesterolemia ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น - โรคเบาหวานที่ไม่มี target organ damage^b หรือเป็นโรคเบาหวานมาเป็นระยะเวลายาวนานกว่าหรือเท่ากับ 10 ปี - ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีระดับ eGFR 30-59 mL/min/1.73 m² - ความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต 10 ปีโดยประเมินด้วย SCORE model^c มากกว่าหรือเท่ากับ 5% แต่น้อยกว่า 10%
ความเสี่ยงระดับปานกลาง	- มีอายุน้อย (โรคเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปีหรือเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี) ที่เป็นเบาหวานมานานน้อยกว่า 10 ปีโดยไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น - ความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต 10 ปีโดยประเมินด้วย SCORE model^c มากกว่าหรือเท่ากับ 1% แต่น้อยกว่า 5%
ความเสี่ยงระดับต่ำ	ความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต 10 ปีโดยประเมินด้วย SCORE model^c น้อยกว่า 1%

^a ASCVD หมายถึง ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือภาวะเจ็บแน่นอกไม่คงที่หรือมีประวัติการเกิดภาวะเจ็บแน่นอกคงที่ หรือมีการเปิดหลอดเลือดแดงโคโรนารีที่อุดตัน (coronary revascularization) หรือมีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หรือภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (TIA) หรือมีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (PAD)

^b Target organ damage หมายถึง โปรตีนรั่วในปัสสาวะ ความผิดปกติของจอประสาทตา ความผิดปกติของระบบประสาท

^c SCORE (systematic coronary risk estimation) ใช้ในการประเมินความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต 10 ปีข้างหน้าของประชากรยุโรปเป็นหลัก โดยพิจารณาจากอายุ เพศ ประวัติการสูบบุหรี่ systolic blood pressure และ total cholesterol ของผู้ป่วย

^d ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง : เป็นโรคเบาหวานเป็นระยะเวลานาน, CKD, มีหินปูนที่หลอดเลือด carotid หรือ femoral, calcium score ที่หลอดเลือดหัวใจมีค่ามากกว่า 100

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease

CKD = chronic kidney disease

CT = computed tomography

eGFR = estimated glomerular filtration rate

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol

PAD = peripheral artery disease

TIA = transient ischemic attack

LDL-C ได้ร้อยละ 75 และเมื่อใช้ร่วมกับ high intensity statin และ ezetimibe สามารถลด LDL-C ได้ถึงร้อยละ 85

การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงตาม ACC/AHA guideline on the management of blood cholesterol 2018⁶ ได้แนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors ดังนี้

1. การป้องกันปฐมภูมิในผู้ป่วยอายุ 30-75 ปี และมีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด heterozygous ที่ใช้ยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อได้ ร่วมกับ ezetimibe แล้วยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 100 mg/dL (2.6 mmol/L) อาจพิจารณาเพิ่มยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors ได้ (ระดับคำแนะนำ class IIb)

2. การป้องกันปฐมภูมิในผู้ป่วยอายุ 40-75 ปี ที่มีระดับ LDL-C เริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 220 mg/dL (5.7 mmol/L) ใช้ยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อได้ ร่วมกับ ezetimibe แล้วยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 130 mg/dL (3.4 mmol/L) อาจพิจารณาเพิ่มยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors ได้ (ระดับคำแนะนำเป็น class IIb)

3. การป้องกันทุติยภูมิในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมาก ได้แก่ ผู้ที่เคยเกิด major ASCVD events มากกว่า 1 ครั้ง หรือผู้ที่มีประวัติเคยเกิด major ASCVD event 1 ครั้ง ร่วมกับมี high-risk conditions มากกว่า 1 ข้อ (ตารางที่ 2) ที่ได้รับยาในกลุ่ม statin ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อได้ร่วมกับยา ezetimibe แล้วยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL (1.8 mmol/L) หรือ non-HDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 100 mg/dL (2.6 mmol/L) แนะนำให้พิจารณาเพิ่มยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors ได้ (ระดับคำแนะนำเป็น class I)

แนวทางการใช้ยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors ในเวชปฏิบัติของ ESC/EAS และ ACC/AHA แนะนำให้ปฏิบัติเช่นเดียวกันในการป้องกันระดับทุติยภูมิคือแนะนำให้พิจารณาเพิ่มยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors ในกลุ่มผู้ป่วย

ความเสี่ยงระดับสูงมากที่ได้รับยาในกลุ่ม statin ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ร่วมกับยา ezetimibe โดย ESC/EAS กำหนดให้เพิ่มยาในกลุ่ม PCSK9 inhibitors เป็นยาชนิดที่ 3 หากการใช้ยา 2 ชนิดแล้วยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 55 mg/dL ซึ่งต่างจาก ACC/AHA ที่กำหนดไว้มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL

บทความนี้จะกล่าวถึงข้อมูลทั่วไปและรายละเอียดเกี่ยวกับการศึกษาทางคลินิกของยาลดไขมันในกลุ่ม PCSK9 inhibitors 3 ชนิด ได้แก่ alirocumab, evolocumab และ inclisiran

Alirocumab

องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาอนุมัติ alirocumab เป็นยาชนิดแรกของกลุ่ม PCSK9 inhibitors เมื่อวันที่ 24 กรกฎาคม พ.ศ. 2558 และได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อวันที่ 28 ธันวาคม พ.ศ. 2560 ชื่อทางการค้าที่มีจำหน่ายในประเทศไทย คือ Praluent[®] 7-9

รูปแบบที่มีจำหน่าย⁸

รูปแบบปากกาที่บรรจุยาพร้อมฉีดยา (pre-filled pen) หรือกระบอกฉีดยาบรรจุยาพร้อมฉีดยา (pre-filled syringe) ขนาด 75 mg และ 150 mg ในประเทศไทยมีขนาด 75 mg จำหน่ายขนาดเดียว

ข้อบ่งใช้⁷⁻¹¹

1. รักษาภาวะไขมันในเลือดสูงปฐมภูมิ (primary hyperlipidemia) ทั้งภาวะไขมันในเลือดสูงไม่ใช่จากพันธุกรรมและจากพันธุกรรมชนิด heterozygous โดยใช้ร่วมกับการควบคุมอาหาร:

- ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม statin เพียงชนิดเดียวหรือยาในกลุ่ม statin ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นในผู้ป่วยที่ไม่สามารถลด LDL-C ได้ตามเป้าหมายด้วยยา statin ขนาดสูงสุดที่สามารถทนได้ หรือ

- ใช้เพียงชนิดเดียวหรือใช้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นในผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม statin หรือมีข้อห้ามใช้ยาในกลุ่ม statin (ข้อบ่งใช้จากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย)

2. ใช้ร่วมกับยาลดไขมันในเลือดกลุ่มอื่นในผู้ที่
มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด homozy-
gous (ข้อบ่งใช้ใหม่ที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐ-
อเมริกาอนุมัติเมื่อปี พ.ศ. 2564)

3. ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด
ในผู้ใหญ่ซึ่งเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับการ
ยืนยันว่ามีสาเหตุจากหลอดเลือดแดงแข็ง โดยการลด
ระดับ LDL-C ซึ่งใช้เป็นส่วนเสริมกับการแก้ไขปัจจัยเสี่ยง
อื่น ๆ โดย:

- ใช้ร่วมกับยากกลุ่ม statin ขนาดสูงสุดที่สามารถ
ทนได้ อาจมีหรือไม่มียาลดไขมันกลุ่มอื่น หรือ
- ใช้เพียงชนิดเดียวหรือใช้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่ม

อื่นในผู้ป่วยที่แพ้ยา statin หรือผู้ที่มีข้อห้ามใช้ยา statin
(ข้อบ่งใช้ที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐ-
อเมริกาอนุมัติเมื่อปี พ.ศ. 2562 และประเทศไทยอนุมัติ
เมื่อปีพ.ศ. 2565)

ขนาดและการบริหารยา⁸

ฉีดใต้ผิวหนังบริเวณต้นแขน ต้นขา หรือหน้าท้อง
ในขนาดยาเริ่มต้นที่ 75 mg ทุก 2 สัปดาห์ หลังได้รับ
ยาเป็นเวลานาน 4-8 สัปดาห์ ให้ติดตามค่า LDL-C
เพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย หาก
ระดับ LDL-C ยังไม่ได้ตามเป้าหมายให้พิจารณาปรับเป็น
ขนาดยาสูงสุดคือ 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วย
ที่ต้องการลดระดับ LDL-C มากกว่าร้อยละ 60 อาจ

ตารางที่ 2 Major atherosclerotic cardiovascular disease events และ high risk condition ในการเกิดโรค
หัวใจและหลอดเลือด⁶

Major ASCVD events
• มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ACS) ภายในเวลา 12 เดือนที่ผ่านมา • เคยมีประวัติภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (MI) • เคยมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (ischemic stroke) • มีอาการของโรคของหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (PAD) ที่มีค่า ankle-brachial น้อยกว่า 0.85 หรือเคยทำการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันหรือเคยตัดแขนหรือขามาก่อน
High-risk conditions
• อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป • มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด heterozygous • เคยผ่าตัดหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจหรือสวนหลอดเลือดที่ไม่ใช่จากการรักษา major ASCVD event • โรคเบาหวาน • โรคความดันโลหิตสูง • โรคไตเรื้อรังที่มี eGFR = 15-59 mL/min/1.73 m² • สูบบุหรี่ • ระดับ LDL-C ≥100 mg/dL (≥2.6 mmol/L) ขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม statin ร่วมกับยา ezetimibe • มีภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive HF)

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease

MI = myocardial infarction

eGFR = estimated glomerular filtration rate

HF = heart failure

ACS = acute coronary syndrome

PAD = peripheral arterial disease

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol

พิจารณาขนาดยาเริ่มต้นที่ 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 300 mg ทุก 4 สัปดาห์

ผู้ป่วยที่ฉีดขนาด 300 mg ให้แบ่งฉีดครั้งละ 150 mg จำนวน 2 ครั้ง โดยไม่ฉีดบริเวณเดียวกัน

หากลืมฉีดยาแต่ไม่เกิน 7 วันจากวันที่ต้องได้รับยา ให้ฉีดทันทีที่นึกได้และครั้งถัดไปให้กลับมาฉีดในวันเดิมที่เคยฉีด ถ้าต้องได้รับยาทุก 2 สัปดาห์ หากลืมเกิน 7 วันจากวันที่ต้องได้รับยา ให้รอฉีดยาครั้งต่อไปตามวันเดิมที่เคยฉีด และถ้าต้องได้รับยาทุก 4 สัปดาห์ หากลืมเกิน 7 วันจากวันที่ต้องได้รับยา ให้ฉีดทันทีที่นึกได้และให้นับเป็นวันฉีดใหม่ในเดือนถัดไป

กลไกการออกฤทธิ์

ยามีโครงสร้างเป็น human monoclonal antibody (IgG1 isotype) ออกฤทธิ์จำเพาะกับ PCSK9 ทำให้ PCSK9 ไม่สามารถจับกับตัวรับ LDL ได้ ดังนั้นตัวรับ LDL จึงไม่ถูกทำลายและถูกนำกลับมาใช้ใหม่ สามารถรับ LDL-C เข้ามาในตับเพื่อทำลาย ทำให้ระดับ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง

การศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับ alirocumab งานวิจัยที่ 1 ODYSSEY COMBO I¹²

เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นแล้วที่มี LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL หรือผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มี LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 100 mg/dL โดยผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่สามารถทนอาการข้างเคียงได้หรือได้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่น จำนวน 316 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับยา alirocumab 75 mg ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 209 คน หากสัปดาห์ที่ 8 ยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL ให้ปรับขนาดยาเพิ่มในสัปดาห์ที่ 12 เป็น 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 107 คน เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ aliro-

cumab โดยวัดจากร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C ในสัปดาห์ที่ 24 เทียบกับค่าเริ่มต้นและศึกษาความปลอดภัยของยาโดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: กลุ่มที่ได้รับ alirocumab มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 48.2 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 2.3 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น โดยค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ LDL-C ในกลุ่มที่ได้รับ alirocumab ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 45.9 นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีค่า LDL-C น้อยกว่า 70 mg/dL พบร้อยละ 75.0 ในกลุ่มที่ได้รับ alirocumab และร้อยละ 9.0 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (p -value < 0.0001) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การเสียชีวิตที่เกิดขึ้นจากยา และการหยุดใช้ยาไม่แตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยกลุ่ม alirocumab เกิดอาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดร้อยละ 5.3 ในขณะที่กลุ่มยาหลอกพบร้อยละ 2.8 โดยอาการที่เกิดขึ้นไม่มีผลต่อการหยุดยา

สรุปผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุม LDL-C ได้แม้ว่าจะได้รับยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุด การใช้ยา alirocumab สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.0001) โดยมีความปลอดภัยใกล้เคียงกัน

งานวิจัยที่ 2 ODYSSEY COMBO II¹³

เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group ศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นแล้วที่มี LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและมี LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 100 mg/dL โดยผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม statin ขนาดสูงสุดที่สามารถทนอาการข้างเคียงได้จำนวน 720 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับ alirocumab 75 mg ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 479 คน หากสัปดาห์ที่ 8 ยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL ให้ปรับขนาดยาเพิ่มในสัปดาห์ที่ 12 เป็น 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe 10

mg วันละ 1 ครั้ง จำนวน 241 คน เป็นระยะเวลา 104 สัปดาห์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ alirocumab โดยวัดจากร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C ในสัปดาห์ที่ 24 เทียบกับค่าเริ่มต้น รวมทั้งศึกษาความปลอดภัยของยาโดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: ในสัปดาห์ที่ 24 กลุ่มที่ได้รับ alirocumab มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 50.6 และกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 20.7 โดยการเปลี่ยนแปลง LDL-C ของกลุ่มที่ได้รับ alirocumab ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับ ezetimibe ร้อยละ 29.8 และผู้ป่วยที่ได้ LDL-C ถึงเป้าหมายโดยมี LDL-C น้อยกว่า 70 mg/dL ในกลุ่ม alirocumab ร้อยละ 77.0 และกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe ร้อยละ 45.6 (p -value < 0.0001) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้เสียชีวิตเกิดขึ้นจาก alirocumab ร้อยละ 0.4 (มีจำนวน 2 คน โดยเกิดจากโรคหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน) และกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe ร้อยละ 1.7 (มีจำนวน 4 คน โดย 2 คนเกิดจากโรคหัวใจ) และเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบรุนแรงไม่แตกต่างกัน เกิดร้อยละ 18.8 ในกลุ่มที่ได้รับ alirocumab และเกิดร้อยละ 17.8 ในกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe และผู้ป่วยที่หยุดยาก่อนจบการศึกษาในกลุ่ม alirocumab ร้อยละ 7.5 เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe ร้อยละ 5.4 โดยไม่ได้ระบุสาเหตุที่ผู้ป่วยหยุดยาในแต่ละกลุ่ม

สรุปผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ไม่สามารถควบคุม LDL-C ได้แม้ว่าจะได้รับยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่สามารถทนอาการข้างเคียงได้แล้ว กลุ่ม alirocumab สามารถลดระดับ LDL-C ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.0001) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe โดยมีความปลอดภัยใกล้เคียงกัน

งานวิจัยที่ 3 ODYSSEY HoFH¹⁴ เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด

homozygous ที่มี LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL โดยผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม statin หรือได้ยาลดไขมันกลุ่มอื่นร่วมด้วยจำนวน 69 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ alirocumab 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 45 คน เทียบกับกลุ่มยาหลอกจำนวน 24 คน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ alirocumab โดยวัดจากร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C ในสัปดาห์ที่ 12 เทียบกับค่าเริ่มต้นและศึกษาความปลอดภัยของยาโดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: กลุ่มที่ได้รับ alirocumab มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 26.9 และกลุ่มยาหลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 8.6 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น โดยค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ LDL-C ในกลุ่มที่ได้รับ alirocumab ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 35.6 (p -value < 0.0001) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกัน กลุ่มที่ได้รับ alirocumab เกิดร้อยละ 44.4 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกเกิดร้อยละ 50.0 โดยอาการที่เกิดขึ้นไม่มีผลต่อการหยุดยา

สรุปผลการศึกษา: การให้ alirocumab สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ายาหลอกในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด homozygous อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.0001) โดยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน

งานวิจัยที่ 4 ODYSSEY Long term¹⁵ เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นแล้วหรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มี LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL โดยผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่สามารถทนอาการข้างเคียงได้ หรือได้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นจำนวน 2,341 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ alirocumab 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 1,553 คน เทียบกับกลุ่มยาหลอกจำนวน 788 คน เป็นระยะเวลา 78 สัปดาห์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ alirocumab โดยวัดจากร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ LDL-C ในสัปดาห์ที่ 24 เทียบกับค่าเริ่มต้นและศึกษาความปลอดภัยของยาโดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: ในสัปดาห์ที่ 24 กลุ่มที่ได้รับ alirocumab มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 61.0 และกลุ่มยาหลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 0.8 มีค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C ของกลุ่มที่ได้รับ alirocumab ลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกร้อยละ 61.9 เมื่อทำการศึกษาครบระยะเวลา 78 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ alirocumab มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 52.4 และกลุ่มยาหลอก มีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 3.6 มีค่าการเปลี่ยนแปลง LDL-C ของกลุ่มที่ได้รับ alirocumab ลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกร้อยละ 56.0 (p -value < 0.001) ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาก่อนจบการศึกษาในกลุ่ม alirocumab พบร้อยละ 7.2 เทียบกับกลุ่มยาหลอกพบร้อยละ 5.8 โดยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน โดยเกิดอาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดร้อยละ 5.9 และร้อยละ 4.2 ปวดกล้ามเนื้อร้อยละ 5.4 และร้อยละ 2.9 อาการทางระบบประสาทร้อยละ 1.2 และร้อยละ 0.5 อาการทางตาร้อยละ 2.9 และร้อยละ 1.9 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ alirocumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ

สรุปผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุม LDL-C ได้แม้ว่าจะได้รับยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่สามารถทนอาการข้างเคียงได้แล้ว พบว่า ยา alirocumab สามารถลด LDL-C ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก และเมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 78 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ alirocumab ก็สามารถลดระดับ LDL-C ได้เช่นเดิม โดยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน

งานวิจัยที่ 5 ODYSSEY OUTCOME¹⁶ เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled ศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันภายในระยะเวลา 1 ถึง 12 เดือนก่อนเริ่มการศึกษาและมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL หรือมี non-HDL-C อย่างน้อย

100 mg/dL หรือมี apolipoprotein B อย่างน้อย 80 mg/dL โดยผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่สามารถทนอาการข้างเคียงได้ มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 18,924 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ alirocumab 75 mg ทุก 2 สัปดาห์ (9,462 คน) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (9,462 คน) ศึกษาเป็นระยะเวลา 2.8 ปี

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นกับหัวใจและหลอดเลือดโดยพิจารณาจากอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลและศึกษาความปลอดภัยของยาโดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: กลุ่มที่ได้รับ alirocumab พบอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลจำนวน 903 คน (ร้อยละ 9.5) เทียบกับกลุ่มยาหลอกที่เกิดผลดังกล่าวจำนวน 1,052 คน (ร้อยละ 11.1) ซึ่งกลุ่มที่ได้รับ alirocumab เกิดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (p -value < 0.001) ส่วนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่มที่ได้รับ alirocumab เกิดอาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดมากกว่ากลุ่มยาหลอก (ร้อยละ 3.8 และร้อยละ 2.1 ตามลำดับ)

สรุปผลการศึกษา: การให้ alirocumab สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นกับหัวใจและหลอดเลือด โดยลดความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันมาก่อนและมีความปลอดภัยใกล้เคียงกับกลุ่มยาหลอก

Evolocumab

องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา

อนุมัติข้อบ่งใช้ของ evolocumab เมื่อวันที่ 27 สิงหาคม พ.ศ. 2558 และยานี้ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย เมื่อวันที่ 12 พฤษภาคม พ.ศ. 2563 ชื่อทางการค้าที่มีจำหน่ายในประเทศไทย คือ Repatha®¹⁷⁻²⁰

รูปแบบที่มีจำหน่าย¹⁸

รูปแบบกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดยา (pre-filled syringe) และปากกาที่บรรจุยาพร้อมฉีดยา (pre-filled SureClick® autoinjector) สำหรับขนาด 140 mg (1 ซีซี) และระบบ Pushtronex® pre-filled cartridge สำหรับขนาด 420 mg (3.5 ซีซี) ในประเทศไทยมีขนาด 140 mg จำหน่ายขนาดเดียว

ข้อบ่งใช้¹⁷⁻²⁰

1. รักษาภาวะไขมันในเลือดสูงปฐมภูมิ ทั้งภาวะไขมันในเลือดสูงไม่ใช่ว่าจากพันธุกรรมและจากพันธุกรรมชนิด heterozygous โดยใช้ร่วมกับการควบคุมอาหาร :

- ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม statin เพียงชนิดเดียวหรือยาในกลุ่ม statin ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นในผู้ป่วยที่ไม่สามารถลด LDL-C ได้ตามเป้าหมายด้วยยา statin ขนาดสูงสุดที่สามารถทนได้ หรือ

- ใช้เพียงชนิดเดียวหรือใช้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นในผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม statin หรือมีข้อห้ามใช้ยาในกลุ่ม statin (ข้อบ่งใช้จากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย)

2. ใช้ร่วมกับยาลดไขมันในเลือดกลุ่มอื่นในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด homozygous เพื่อลดระดับ LDL-C ในกระแสเลือด (ข้อบ่งใช้จากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย)

3. ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ใหญ่ซึ่งเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับการยืนยันว่ามีสาเหตุจากหลอดเลือดแดงแข็ง โดยการลดระดับ LDL-C ซึ่งใช้เป็นส่วนเสริมกับการแก้ไขปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ :

- ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม statin ขนาดสูงสุดที่สามารถทนได้ อาจมีหรือไม่มียาลดไขมันกลุ่มอื่นหรือ

- ใช้เพียงชนิดเดียวหรือใช้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่ม

อื่นในผู้ป่วยที่แพ้ยา statin หรือผู้ที่มีข้อห้ามใช้ยา statin (ข้อบ่งใช้ที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย)

ขนาดและการบริหารยา¹⁸

ฉีดใต้ผิวหนังบริเวณต้นแขน ต้นขา หรือหน้าท้อง โดยในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงชนิดปฐมภูมิ (รวมถึงภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด heterozygous) ให้ขนาดยา 140 mg ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 mg ทุก 1 เดือน สำหรับภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด homozygous จะให้ขนาดยา 420 mg ทุก 1 เดือน หลังได้รับยา 12 สัปดาห์ หากระดับ LDL-C ยังไม่ได้ตามเป้าหมายให้พิจารณาปรับขนาดยาเป็น 420 mg ทุก 2 สัปดาห์

หากลืมฉีดยาแต่ไม่เกิน 7 วันจากวันที่ต้องได้รับยา ให้ฉีดทันทีที่นึกได้และครั้งต่อไปให้กลับมาฉีดในวันเดิม แต่หากลืมเกิน 7 วันจากวันที่ต้องได้รับยา ถ้าต้องได้รับยาทุก 2 สัปดาห์ ให้รอฉีดยาครั้งต่อไปตามวันเดิมที่เคยฉีด และถ้าต้องได้รับยาทุก 1 เดือน ให้ฉีดยาทันทีที่นึกได้และนับเป็นวันฉีดใหม่ในเดือนถัดไป

กลไกการออกฤทธิ์¹⁸

ยามีโครงสร้างเป็น human monoclonal antibody (IgG2) ออกฤทธิ์จำเพาะกับ PCSK9 ทำให้ PCSK9 ไม่สามารถจับกับตัวรับ LDL ได้ ดังนั้นตัวรับ LDL จะไม่ถูกทำลายและถูกนำกลับมาใช้ใหม่ สามารถมารับ LDL-C เข้ามาในตับเพื่อทำลาย ทำให้ระดับ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง

การศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับ evolocumab

งานวิจัยที่ 1: OSLER 1 และ OSLER 2²¹ เป็นงานวิจัยระยะที่ 2 และ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น open-label, randomized, placebo-controlled โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงที่ไม่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายและได้รับยาในกลุ่ม statin อยู่ก่อนแล้ว โดยแบ่งเป็น 2 งานวิจัยย่อยคือ OSLER-1 จำนวน 1,324 คน ซึ่งเป็นผู้ป่วยของหนึ่งในห้าการศึกษาของ phase 2 ของยา evolocumab และ OSLER-2 จำนวน

3,141 คน ซึ่งเป็นผู้ป่วยของหนึ่งในเจ็ดการศึกษาของ phase 3 ของ evolocumab ทั้งหมด 4,465 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ evolocumab 140 mg ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 mg ทุก 1 เดือน (ให้ผู้ป่วยเลือกได้เอง) จำนวน 2,976 คน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 1,489 คน ระดับ LDL-C ค่าเริ่มต้นเฉลี่ย 120 mg/dL เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 11.1 เดือน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ evolocumab โดยวัดจากร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C จากค่าเริ่มต้นและศึกษาความปลอดภัยของยา โดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: ในสัปดาห์ที่ 12 กลุ่มที่ได้รับ evolocumab สามารถลดระดับ LDL-C ได้ร้อยละ 61.0 เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก (p -value < 0.001) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในกลุ่ม evolocumab พบร้อยละ 69.2 ในขณะที่กลุ่มยาหลอกพบร้อยละ 64.8 เช่น เกิดอาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีด ปวดข้อ ปวดศีรษะ โดยเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงร้อยละ 7.5 ทั้ง 2 กลุ่ม

สรุปผลการศึกษา: การให้ evolocumab สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) ในผู้ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงที่ได้รับยากลุ่ม statin อยู่ก่อนแล้วและมีความปลอดภัยใกล้เคียงกับกลุ่มยาหลอก

งานวิจัยที่ 2: TESLA part B²² เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled เป็นการศึกษาในผู้ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด homozygous ที่ได้รับการรักษาด้วยยาไขมันกลุ่มอื่นร่วมด้วยจำนวน 49 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ evolocumab 420 mg ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 33 คน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 16 คน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ evolocumab โดยวัดจากร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C จากค่าเริ่มต้นและศึกษาความปลอดภัยของยา

โดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: กลุ่มที่ได้รับ evolocumab มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 23.1 และกลุ่มยาหลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 7.9 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น โดยค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ LDL-C ในกลุ่มที่ได้รับ evolocumab ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 30.9 (p -value < 0.0001) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกัน กลุ่มที่ได้รับ evolocumab เกิดร้อยละ 36 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกเกิดร้อยละ 63 โดยอาการที่เกิดขึ้นไม่มีผลต่อการหยุดยา

สรุปผลการศึกษา: การใช้ evolocumab ในผู้ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด homozygous สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.0001) และผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้

งานวิจัยที่ 3: FOURIER²³ เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled โดยทำการศึกษาระยะยาวในผู้ป่วย ASCVD ที่มีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL โดยให้ร่วมกับยา moderate หรือ high intensity statin อาจให้ ezetimibe หรือไม่มีก็ได้ จำนวน 27,564 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ evolocumab 140 mg ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 mg ทุก 4 สัปดาห์ (ให้ผู้ป่วยเลือกได้เอง) จำนวน 13,784 คน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 13,780 คน เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 26 เดือน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นกับหัวใจและหลอดเลือดโดยพิจารณาจากอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บแน่นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และศึกษาความปลอดภัยของยาโดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: กลุ่มที่ได้รับ evolocumab พบอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และ

ภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล จำนวน 1,344 คน (ร้อยละ 9.8) เทียบกับกลุ่มยาหลอกที่เกิดผลดังกล่าวจำนวน 1,563 คน (ร้อยละ 11.3) ซึ่งกลุ่มที่ได้รับ evolocumab เกิดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (p -value < 0.001) ส่วนการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน เช่น อาการเกี่ยวกับกล้ามเนื้อ ต้อกระจก การรับรู้ทางระบบประสาท (neurocognitive event) เกิดโรคเบาหวานระหว่างการศึกษา เป็นต้น แต่กลุ่มที่ได้รับ evolocumab เกิดอาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดมากกว่ากลุ่มยาหลอก (ร้อยละ 2.1 และร้อยละ 1.6 ตามลำดับ)

สรุปผลการศึกษา: การให้ evolocumab สามารถลดความเสี่ยงต่อเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นกับหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) โดยลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเจ็บเค้นอกไม่คงที่ที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในผู้ป่วย ASCVD และมีความปลอดภัยใกล้เคียงกับกลุ่มยาหลอก

Inclisiran

เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม small interfering RNA (siRNA) ซึ่งเป็นกลไกใหม่ในการออกฤทธิ์ยับยั้ง PCSK9 ที่องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาอนุมัติข้อบ่งใช้เมื่อวันที่ 22 ธันวาคม พ.ศ. 2564 (ยังไม่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย) ชื่อทางการค้าที่มีจำหน่าย คือ Leqvio®^{24,25}

รูปแบบที่มีจำหน่าย²⁵

รูปแบบกระบอกฉีดยาบรรจุยาพร้อมฉีด (pre-filled syringe) ขนาด 284 mg (1.5 ซีซี)

ข้อบ่งใช้²⁵

ใช้รักษาภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด heterozygous ใช้ร่วมกับการควบคุมอาหาร อาจใช้เพียงชนิดเดียวหรือใช้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่นในผู้ป่วยที่ไม่สามารถลด LDL-C ได้ตามเป้าหมายด้วยยากลุ่ม statin ขนาดสูงสุดที่สามารถทนได้

ข้อมูลของ inclisiran ที่เกี่ยวกับอัตราการป่วยและอัตราการตายในโรคหัวใจและหลอดเลือดยังมีจำกัด

ขนาดและการบริหารยา²⁵

ฉีดใต้ผิวหนังบริเวณหน้าท้อง ต้นแขน และต้นขา ในขนาดยา 284 mg ฉีดอีกครั้งใน 3 เดือนต่อมา หลังจากนั้นฉีดใต้ผิวหนัง ทุก 6 เดือน

หากลืมฉีดยาแต่ไม่เกิน 3 เดือนจากวันที่ต้องได้รับยา ให้ฉีดทันทีที่นึกได้และครั้งต่อไปให้กลับมาฉีดในวันเดิม แต่หากลืมฉีดยาเกิน 3 เดือนจากวันที่ต้องได้รับยา ให้ฉีดยาทันทีที่นึกได้และให้นับเป็นครั้งแรกที่ได้รับยา และให้ฉีดยาครั้งที่ 2 ห่างจากครั้งแรก 3 เดือน ต่อไปฉีดใต้ผิวหนังทุก 6 เดือน

กลไกการออกฤทธิ์²⁵

inclisiran เป็น RNA โมเลกุลขนาดเล็กมีโครงสร้างเชื่อมกับ triantennary N-acetylgalactosamine carbohydrates ทำให้มีความจำเพาะเจาะจงกับ asialoglycoprotein receptors ของเซลล์ตับ เมื่อเข้าสู่เซลล์ตับ ยาจะไปจับกับ RNA-induced silencing complex (RISC) เกิดเป็น siRNA/RISC complex เมื่อมี PCSK9 mRNA มาจับกับ siRNA/RISC complex ทำให้ PCSK9 mRNA แยกออกจากกันจึงไม่สามารถสร้าง PCSK9 ได้ ซึ่งปกติเป็นตัวช่วยยังการนำกลับมาใช้ใหม่ของตัวรับ LDL ดังนั้นจะมีตัวรับ LDL ที่ผิวของเซลล์ตับมากขึ้น เพิ่มการนำ LDL-C เข้าเซลล์ตับได้มากขึ้น inclisiran จึงลดระดับ LDL-C ในกระแสเลือดได้

การศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับ inclisiran

งานวิจัยที่ 1 ORION 9²⁶

เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด heterozygous ที่มีระดับ LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 100 mg/dL โดยผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่สามารถทนอาการข้างเคียงได้ อาจให้ ezetimibe หรือไม่ก็ได้ จำนวน 482 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ inclisiran sodium 300 mg (เทียบเท่ากับ inclisiran 284 mg) จำนวน 242 คน ในวันที่ 1, 90, 270

และ 450 เทียบกับกลุ่มยาหลอกจำนวน 240 คน โดยมี การวัดผลการศึกษาลึกในวันที่ 510 และทำการศึกษา เป็นระยะเวลา 540 วัน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ inclisiran โดยวัดจากร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับ LDL-C ในวันที่ 510 เทียบกับค่าเริ่มต้นและร้อยละการ เปลี่ยนแปลงของระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 และวัน ที่ 540 ของการศึกษา

ผลการศึกษา: ในวันที่ 510 กลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 39.7 และกลุ่มยา หลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 8.2 เมื่อเทียบกับ ค่าเริ่มต้น มีค่าการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C ของกลุ่ม ที่ได้รับ inclisiran ลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกร้อยละ 47.9 (p -value < 0.001) และมีร้อยละการเปลี่ยนแปลง ของระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 และ วันที่ 540 ของ การศึกษาของกลุ่มที่ได้รับ inclisiran ลดลงร้อยละ 38.1 แต่กลุ่มยาหลอกเพิ่มขึ้นร้อยละ 6.2 โดยกลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C แตก- ต่างจากกลุ่มยาหลอกร้อยละ 44.3 (p -value < 0.001) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกัน ผู้ป่วย กลุ่ม inclisiran เกิดอาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีด ร้อยละ 17.0 ในขณะที่กลุ่มยาหลอกพบร้อยละ 1.7 แต่ อาการที่เกิดขึ้นไม่รุนแรง

สรุปผลการศึกษา: การให้ inclisiran ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมชนิด heterozygous สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) โดยมีความปลอดภัยใกล้เคียงกัน

งานวิจัยที่ 2 ORION 10 และ ORION 11²⁷ เป็น งานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled โดย ORION 10 ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นแล้วที่มี LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 70 mg/dL และ ORION 11 ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการของ โรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นแล้วที่มี LDL-C มากกว่า หรือเท่ากับ 70 mg/dL หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเทียบ

เท่าการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (เช่น ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรม) และ มี LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 100 mg/dL โดยผู้ป่วย ได้รับยา กลุ่ม statin ในขนาดสูงสุดที่สามารถทนอาการ ข้างเคียงได้ อาจให้ ezetimibe หรือไม่ได้ การศึกษา ORION 10 มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 1,561 คน และ ORION 11 จำนวน 1,617 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ inclisiran 284 mg ในวันที่ 1, 90 และหลังจากนั้นฉีดทุก 6 เดือน จำนวน 1,591 คน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 1,587 คน โดย มีการวัดผลการศึกษาลึกในวันที่ 510 และทำการศึกษา เป็นระยะเวลา 540 วัน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ inclisiran โดยวัดจากร้อยละการเปลี่ยนแปลงของระดับ LDL-C ในวันที่ 510 เทียบกับค่าเริ่มต้นและศึกษาความ ปลอดภัยของยาโดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่ เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: ในวันที่ 510 กลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 51.3, 45.8 และกลุ่มยา หลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 1.0 และ 4.0 เมื่อ เทียบกับค่าเริ่มต้นในการศึกษา ORION 10 และ ORION 11 ตามลำดับ ค่าการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C ลดลง มากกว่ากลุ่มยาหลอกร้อยละ 52.3 และ 49.9 ตามลำดับ (p -value < 0.001) และมีร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ ระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 และวันที่ 540 ของการ ศึกษาของกลุ่มที่ได้รับ inclisiran ลดลงร้อยละ 51.3 และ 45.8 ในการศึกษา ORION 10 และ ORION 11 ตามลำดับ แต่กลุ่มยาหลอกเพิ่มขึ้นร้อยละ 2.5 และ 3.4 ตามลำดับ โดยกลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีร้อยละการ เปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C แตกต่างจากกลุ่มยาหลอก ร้อยละ 53.8 และ 49.2 ตามลำดับ (p -value < 0.001) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกัน เช่น เกิด โรคเบาหวานระหว่างการศึกษาคิดเชื้อในทางเดินหายใจ ส่วนบน ปวดข้อ เป็นต้น แต่ผู้ป่วยกลุ่ม inclisiran เกิด อาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดมากกว่ากลุ่มยาหลอก (การศึกษา ORION 10 ร้อยละ 2.6 และ 0.9 และการ

ศึกษา ORION 11 ร้อยละ 4.7 และ 0.5 ตามลำดับ) โดยอาการที่เกิดขึ้นไม่มีผลต่อการหยุดยา

สรุปผลการศึกษา: การให้ inclisiran ในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นแล้วหรือมีความเสี่ยงเทียบเท่าการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) โดยมีความปลอดภัยใกล้เคียงกัน

งานวิจัยที่ 3 ORION 4²⁸ เป็นงานวิจัยระยะที่ 3 มีรูปแบบงานวิจัยเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled โดยทำการศึกษาเชิงคลินิกด้านผลต่อหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปีที่มีอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นแล้วหรือมีความเสี่ยงเทียบเท่าการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด จำนวน 15,000 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ inclisiran 284 mg ในวันที่ 1, 90 และหลังจากนั้นฉีดทุก 6 เดือน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เป็นระยะเวลา 5 ปี เริ่มการศึกษาเมื่อวันที่ 30 เดือนตุลาคม พ.ศ. 2561 ขณะนี้กำลังอยู่ระหว่างทำการศึกษา คาดว่าผลการศึกษาหลักจะเสร็จในเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2569 และจะสรุปผลการศึกษาและข้อมูลด้านความปลอดภัยทั้งหมดเสร็จในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2592

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษา composite outcome ที่เกิดขึ้นโดยพิจารณาจากอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมองทั้งที่ทำให้เสียชีวิตและไม่เสียชีวิตและต้องทำการเปิดหลอดเลือดในผู้ป่วยเป็นการฉุกเฉิน

ปัจจุบันมีการพัฒนายากลุ่ม PCSK9 inhibitors ในรูปแบบยารับประทาน (MK-0616)²⁹ ที่ยังคงอยู่ในระหว่างดำเนินการวิจัยระยะที่ 1 ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีความสะดวกในการใช้ยามากขึ้น สำหรับข้อมูลเปรียบเทียบของ alirocumab, evolocumab และ inclisiran ในรูปแบบยาฉีด แสดงดังตารางที่ 3

บทสรุป

PCSK9 เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ทำลายตัวรับ LDL ภายในเซลล์ตับ จึงเป็นเป้าหมายใหม่ในการพัฒนายารักษาภาวะไขมันในเลือดสูง จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกต่าง ๆ พบว่า ยากลุ่ม PCSK9 inhibitors ใช้เป็นยารักษาภาวะไขมันในเลือดสูงทั้งที่ไม่ใช่จากพันธุกรรมและจากพันธุกรรมในผู้ป่วยที่ไม่สามารถลด LDL-C ได้ตามเป้าหมายด้วยยากลุ่ม statin ขนาดสูงสุดที่สามารถทนได้หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยากลุ่ม statin ได้หรือมีข้อห้ามใช้ต่อยากลุ่ม statin ปัจจุบัน (เดือนมกราคม ปี พ.ศ. 2566) alirocumab และ evolocumab ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยแล้ว แต่ inclisiran ยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ซึ่งเป็นยาตัวใหม่ในกลุ่ม PCSK9 inhibitors สามารถให้ยาปีละ 2 ครั้ง หลังได้รับยาแล้ว 2 ครั้งแรก ช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตามผลการใช้ยาและความปลอดภัยในระยะยาวยังมีจำกัด ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปและผู้ป่วยอาจไม่สามารถเข้าถึงยาได้เนื่องจากยาราคาแพง นอกจากนี้ยังมีการพัฒนายากลุ่ม PCSK9 inhibitors ในรูปแบบยารับประทานที่ยังคงอยู่ในระหว่างดำเนินการวิจัย

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของยา alirocumab⁷⁻¹¹, evolocumab¹⁷⁻²⁰ และ inclisiran^{24,25}

	Alirocumab	Evolocumab	Inclisiran
กลุ่มยา	Monoclonal antibody	Monoclonal antibody	Small interfering RNA
ชื่อทางการค้า	Praluent®	Repatha®	Leqvio®
วันที่ได้รับอนุมัติจาก U.S. FDA	24 กรกฎาคม 2558	27 สิงหาคม 2558	22 ธันวาคม 2564
วันที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย	28 ธันวาคม 2560	12 พฤษภาคม 2563	ยังไม่ขึ้นทะเบียน
ขนาดและการบริหารยา	ฉีดใต้ผิวหนังขนาดเริ่มต้น 75 mg ทุก 2 สัปดาห์ หลัง ได้อย่างน้อย 4-8 สัปดาห์ ถ้า ต้องการลด LDL-C ลงอีกปรับ เป็น 150 mg ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 300 mg ทุก 4 สัปดาห์	ฉีดใต้ผิวหนัง 140 mg ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 มิลลิกรัม ทุก 1 เดือน	ฉีดใต้ผิวหนัง 284 mg ฉีดอีกครั้งใน 3 เดือนต่อมาหลังจาก นั้นฉีดทุก 6 เดือน
กลไกการออกฤทธิ์	Human monoclonal antibody (IgG1) ออกฤทธิ์จำเพาะ กับ PCSK9 ทำให้ PCSK9 ไม่ สามารถจับกับตัวรับ LDL ได้	Human monoclonal antibody (IgG2) กลไกการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ alirocumab	จับกับ RISC เกิดเป็น siRNA/RISC complex เมื่อ PCSK9 mRNA มาจับ ทำให้ PCSK9 mRNA แยกออกจากกันจึงไม่สามารถสร้าง PCSK9 ได้
การดูดซึมของยา	เมื่อได้รับ alirocumab 75 mg หรือ 150 mg ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด เกิดหลังได้รับยา 3-7 วัน	เมื่อได้รับ evolocumab 140 mg หรือ 420 mg ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด เกิดหลังได้รับยา 3-4 วัน	เมื่อได้รับ inclisiran 284 mg ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดเกิดหลังได้รับยา 4 ชั่วโมง
ค่าชีวประสิทธิผล	ร้อยละ 85	ร้อยละ 72	N/A
ค่าครึ่งชีวิต	17-20 วัน	11-17 วัน	9.6 ชั่วโมง
การกระจายยา	ค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจาย ยา 0.04 - 0.05 L/kg	ค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจาย ยา 3.3 ± 0.5 L	ค่าเฉลี่ยปริมาตรการกระจาย ยา 508 L
การเปลี่ยนแปลงสภาพยา	ไม่ต้องผ่าน cytochrome P450 หรือ transporter protein	ไม่ต้องผ่าน cytochrome P450 (ไม่ผ่าน metabolism ที่ตับ)	ไม่ใช่ substrates, inhibitors หรือ inducers ของ cytochrome P450
การขจัดยาออกจากร่างกาย	ถ้าระดับยาในเลือดต่ำ จะขับออกโดยจับกับ PCSK9 เป็นหลัก และถ้าระดับยาในเลือดสูงจะขับผ่านทาง non-saturable proteolytic pathway	เช่นเดียวกับยา alirocumab	ขับออกจากร่างกายโดย hepatic uptake และทางไต ค่าเฉลี่ยของ renal clearance 6.18 ± 1.62 L/h
การใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยพิเศษ			
• ผู้สูงอายุ	- ไม่ต้องปรับขนาดยา	- ไม่ต้องปรับขนาดยา	- ไม่ต้องปรับขนาดยา
• เด็ก	- ไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็ก อายุต่ำกว่า 18 ปี	- ไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็ก อายุต่ำกว่า 10 ปี	- ไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็ก อายุต่ำกว่า 18 ปี

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของยา alirocumab⁷⁻¹¹, evolocumab¹⁷⁻²⁰ และ inclisiran^{24,25} (ต่อ)

	Alirocumab	Evolocumab	Inclisiran
• ผู้ที่มีภาวะตับบกพร่อง	- ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย ตับบกพร่องระดับน้อยถึง ปานกลาง (Child Pugh score A-B) และไม่มีข้อมูล ในผู้ป่วยตับบกพร่องระดับ มาก (Child Pugh score C)	- ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย ตับบกพร่องระดับน้อยถึง ปานกลาง (Child Pugh score A-B) และไม่มีข้อมูล ในผู้ป่วยตับบกพร่องระดับ มาก (Child Pugh score C)	- ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย ตับบกพร่องระดับน้อยถึง ปานกลาง (Child Pugh score A-B) และไม่มีข้อมูล ในผู้ป่วยตับบกพร่องระดับ มาก (Child Pugh score C)
• ผู้ที่มีภาวะไตบกพร่อง	- ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย ไตบกพร่องระดับน้อยถึง ปานกลาง และไม่มีข้อมูลใน ผู้ป่วยไตบกพร่องระดับมาก	- ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย ไตบกพร่องระดับน้อยถึง ปานกลาง และไม่มีข้อมูลใน ผู้ป่วยไตบกพร่องระดับมาก	- ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย ไตบกพร่องระดับน้อยถึง ปานกลาง และไม่มีข้อมูลใน ผู้ป่วยไตบกพร่องระดับมาก
อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย	nasopharyngitis อาการไม่ พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดยา อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ ปวด กล้ามเนื้อ	nasopharyngitis ติดเชื้อทาง เดินหายใจส่วนบน อาการ คล้ายไข้หวัดใหญ่ อาการไม่พึง ประสงค์บริเวณที่ฉีดยา ปวด หลัง	อาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ ฉีดยา ปวดข้อ ติดเชื้อทางเดิน ปัสสาวะท้องเสีย ปวดแขนขา หลอดลมอักเสบ หายใจลำบาก หลัง
ปฏิกริยาระหว่างยา	ยากลุ่ม statins ทำให้ค่าครึ่ง ชีวิตของยาลดลงเหลือ 12 วัน แต่ไม่มีผลต่อขนาดยาที่แนะนำ	ยากลุ่ม high intensity statins ทำให้ค่า Cmax และ AUC ของยา evolocumab ลดลงร้อยละ 20 แต่ไม่มีผลต่อ ขนาดยาที่แนะนำ	Atorvastatin หรือ rosu- vastatin ไม่มีผลต่อระดับยา inclisiran ในเลือด
การเก็บรักษา	เก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8° C	เก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8° C	เก็บที่อุณหภูมิห้อง 20-25° C

^a พิจารณาจากค่า eGFR (estimated glomerular filtration rate) การทำงานของไต ถ้ามี eGFR 60-90 mL/min/1.73 m² = การทำงานของไตลดลงน้อย; 30-59 mL/min/1.73 m² = การทำงานของไตลดลงปานกลาง; 15-29 mL/min/1.73 m² = การทำงานของไตลดลงมาก

US FDA = United States Food and Drug Administration

siRNA = small interfering RNA

Cmax = maximum concentration

RISC = RNA-induced silencing complex

AUC = area under the concentration-time curve

° C = degree celsius

เอกสารอ้างอิง

- Hill MF, Bordon B. Hyperlipidemia [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559182/>
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL-cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised

- trials. *Lancet*. 2010;376 (9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
3. Page MM, Watts GF. PCSK9 inhibitors—mechanisms of action. *Aust Prescr*. 2016;39(5):164-7. doi: 10.18773/austprescr.2016.060.
 4. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci*. 2007;32(2):71-7. doi: 10.1016/j.tibs.2006.12.008.
 5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
 6. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e285-350. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
 7. ACC news story. FDA approves first of novel cholesterol-lowering drugs [Internet]. Washington DC: American College of Cardiology; 2015 [cited 2022 June 26]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/07/24/16/01/fda-approves-first-of-novel-cholesterol-lowering-drugs>
 8. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. PRALUENT® (alirocumab) injection, for subcutaneous use. In: *Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs* [Internet]. n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2021 [cited 2022 June 2]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125559s029s030lbl.pdf
 9. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. แสดงรายละเอียดผลิตภัณฑ์ยา [details of medicinal product] Praluent [อินเทอร์เนต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2562 [สืบค้นเมื่อ 28 มกราคม 2566]. สืบค้นจาก: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_search_drug/search_drug/pop-up_drug_ex.aspx?new-code=u1dr1c1072600004411c
 10. U.S. FDA. FDA approves add-on therapy for patients with genetic form of severely high cholesterol [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2021 [cited 2022 Jun 8]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-patients-genetic-form-severely-high-cholesterol>
 11. Regeneron. FDA approves Praluent® (alirocumab) to prevention heart attack, stroke, unstable angina requiring hospitalization [Internet]. Tarrytown, NY: Regeneron; 2019 [cited 2022 June 8]. Available from: <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-praluent-alirocumab-prevent-heart-attack-stroke>
 12. Kereiakes D, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alicumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: the ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*. 2015;169(6):906-15. doi: 10.1016/j.ahj.2015.03.004.
 13. Cannon CP, Carious CB, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of alicumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statin: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1186-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv028.
 14. Blom DJ, Shiba MH, Rubba P, Gaudet D, Kastelein JP, Charng MG, et al. Efficacy and safety of alicumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(2):131-42. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.027.
 15. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, et al. Efficacy and safety of alicumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031.
 16. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular out-

- comes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
17. ACC news story. FDA Approves second PCSK9 inhibitor [Internet]. Washington DC: American College of Cardiology; 2015 [cited 2022 June 26]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/08/28/10/17/fda-approves-second-pc-sk9-inhibitor>
18. Amgen Inc. REPATHA® (evolocumab) injection, for subcutaneous use. In: Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2021 [cited 2022 June 8]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125522orig2s000lbl.pdf
19. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. แสดงรายละเอียดผลิตภัณฑ์ยา [details of medicinal product] Repatha [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2564 [สืบค้นเมื่อ 28 มกราคม 2566]. สืบค้นจาก: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_search_drug/search_drug/pop-up_drug_ex.aspx?newcode=u1dr1c10b2620000411c
20. Cision PR newswire. FDA approves Amgen's Repatha® (evolocumab) to prevent heart attack and stroke [Internet]. Chicago, Illinois: Cision®; 2017 [cited 2022 June 10]. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-amgens-repatha-evolocumab-to-prevent-heart-attack-and-stroke-300565428.html>
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1500-9. doi: 10.1056/NEJMoa1500858.
22. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibit of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA part B). *Lancet.* 2015;385(9965):341-50. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X.
23. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
24. Novartis. FDA approves Novartis Leqvio® (inclisiran), first-in-class siRNA to lower cholesterol and keep it low with two doses a year [Internet]. Basel, Switzerland: Novartis; 2021 [cited 2022 Jun 27]. Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/fda-approves-novartis-leqvio-inclisiran-first-class-sirna-lower-cholesterol-and-keep-it-low-two-doses-year>
25. Novartis Pharmaceuticals Corporation. LEQVIO® (inclisiran) injection, for subcutaneous use. In: Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2021 [cited 2022 June 5]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214012lbl.pdf
26. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-30. doi: 10.1056/NEJMoa1913805.
27. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-19. doi: 10.1056/NEJMoa1912387.
28. Bowman L, Mafham M, Preiss D, Landray M. A randomized trial assessing the effects of inclisiran on clinical outcomes among people with cardiovascular disease (ORION-4) [Internet]. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03705234. 2022 [cited 2022 June 11]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>
29. Newsroom. Oral PCSK9 inhibitors found to be safe, effective to lower cholesterol in first human trial [Internet]. Dallas, TX: American Heart Association; 2021 [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://newsroom.heart.org/news/oral-pcsk9-inhibitor-found-to-be-safe-effective-to-lower-cholesterol-in-first-human-trial>

กรณีศึกษาการเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นจากยา alteplase

Alteplase - Induced Orolingual Angioedema: A Case Report

ปริฉัตร ตัวมูล ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา

อีเมล: parichatjeed26@gmail.com

ทิภาดา สามสีทอง, ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

ผู้นิพนธ์หลัก; อีเมล: Tipada.s@ubu.ac.th

Parichat Tuamoon, B.Pharm.

Pharmacy Department,

Phaholpolpayuhasena Hospital

e-mail: parichatjeed26@gmail.com

Tipada Samseethong, PharmD., BCP.

Faculty of Pharmaceutical Sciences,

Ubon Ratchathani University

Corresponding author; e-mail: Tipada.s@ubu.ac.th

บทคัดย่อ

Alteplase เป็นยาละลายลิ่มเลือด ซึ่งเป็นยาทางเลือกหลักสำหรับรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบแบบเฉียบพลัน โดยยามีประสิทธิภาพลดความพิการ อย่างไรก็ตามยังพบอาการไม่พึงประสงค์ โดยอาการที่พบบ่อยคือ เลือดออกในสมอง (ร้อยละ 6.4) และอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อย คือ การเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้น (ร้อยละ 1.5) โดยอาการไม่พึงประสงค์นี้พบน้อยแต่มีความสำคัญซึ่งส่งผลให้เกิดการเสียชีวิตอย่างรวดเร็วได้

กรณีศึกษาผู้ป่วยชาย อายุ 55 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงเมื่อ 1 ปีก่อนแต่ยังไม่ได้เริ่มการรักษาด้วยยา เมื่อ 3 สัปดาห์ก่อน ผู้ป่วยกลืนลำบากจึงเข้าโรงพยาบาลและได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งหลอดอาหาร ขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยได้รับ enalapril แล้วมีอาการแขนขาซ้ายอ่อนแรง ปากเบี้ยว พูดไม่ชัด อย่างทันที แพทย์ตรวจร่างกายพบมีความผิดปกติทางด้านระบบประสาท และผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบ hypodensity lesion at left lentiform nucleus แพทย์วินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน ผู้ป่วยจึงได้รับ alteplase ซึ่งเป็นยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ในขนาด 48.6 มิลลิกรัม (0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) แบ่งให้ 4.86 มิลลิกรัม

Abstract

Alteplase is a fibrinolytic drug. It is the primary alternative medicine for treating acute ischemic stroke and effective in reducing disabilities. However, typical adverse effects were found. Intracerebral hemorrhage (6.4%) is mostly found and orolingual angioedema (1.5%) occurs but less frequent. This adverse effect, although low incidence, is essential because it might lead to sudden death.

A 55-year-old male was diagnosed of hypertension last year but had not yet received antihypertensive drugs. Three weeks ago, he had dysphagia and was admitted. At the hospital, he was diagnosed of esophageal cancer. After receiving enalapril, his left limbs were suddenly weak with facial palsy and slurred speech. On physical examination, neurological deficit was found, and on computerized tomography, a hypodensity lesion on the left lentiform nucleus was observed. Physician diagnosed patient as an acute ischemic stroke. Alteplase, a fibrinolytic drug was given intravenously to patient in the

รับบทความ: 28 ธันวาคม 2565

แก้ไข: 16 มีนาคม 2566

ตอบรับ: 7 เมษายน 2566

ใน 1 นาที ส่วนที่เหลือ 43.74 มิลลิกรัม ให้ทางหลอดเลือดดำจนหมดใน 1 ชั่วโมง ภายหลังจากได้รับยาครบผู้ป่วยเริ่มมีอาการตึง บวม บริเวณริมฝีปากล่าง โดยอาการไม่พึงประสงค์นี้เข้าได้กับภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นที่สัมพันธ์กับการใช้ alteplase

จากกรณีศึกษาตรวจพบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เมื่อเวลาผ่านไปถึง 11 ชั่วโมง เนื่องจากสถานการณ์การระบาดของโรคติดเชื้อไวรัส COVID-19 ผู้ป่วยทุกคนจึงต้องใส่หน้ากากอนามัยเพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัส COVID-19 ทำให้ขาดการสังเกตอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวในเวลาที่เหมาะสม ผู้ป่วยรายนี้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระดับรุนแรงต่ำ จึงไม่ส่งผลให้เกิดความพิการหรือเสียชีวิต จากกรณีศึกษานี้จึงควรมีการติดตามผู้ป่วยเกี่ยวกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มรับ alteplase จนครบ 2 ชั่วโมง ภายหลังจากได้รับยา รวมถึงให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยในการสังเกตอาการไม่พึงประสงค์นี้

total dose of 48.6 mg (0.9 mg/kg), divided into 4.86 mg in 1 minute and the remaining 43.74 mg intravenously infused within 1 hour. As soon as drug was completely infused, he began to experience stiffness and edema around the lower lip. Alteplase-related orolingual angioedema was suspected.

From this case study, the adverse effect was delayed until 11 hours later. Since every patient must wear a mask to prevent infection from COVID-19, the observation of adverse effect of orolingual angioedema is thus not detected and causes the delay. Fortunately, the patient's symptoms were not severe, and did not cause disability or death. It is therefore recommended to monitor patient who receives alteplase from the beginning and up to 2 hours after drug infusion for adverse effects that may occur and advise patient to self-observe these side effects.

คำสำคัญ: ภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้น; alteplase; หลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน; หลอดเลือดสมองผิดปกติ

Keyword: orolingual angioedema; alteplase; acute ischemic stroke; cerebrovascular disorder

การอ้างอิงบทความ:

ปริฉัตร ตัวมูล, ทิภาดา สามสีทอง. กรณีศึกษาการเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นจากยา alteplase. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(1):66-77.

Citation:

Tuamool P, Samseethong T. Alteplase induced orolingual angioedema: a case report. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(1):66-77.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

เพื่อเพิ่มความตระหนักเกี่ยวกับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นจาก alteplase ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันในสถานการณ์การระบาดของ COVID-19

บทนำ

การรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบในระยะเฉียบพลัน ในปัจจุบันองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้รับรองการใช้ยาละลายลิ่มเลือดตามแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันของประเทศสหรัฐอเมริกา ค.ศ. 2019 (American Heart Association/American Stroke Association 2019) ได้ให้คำแนะนำการใช้ยาละลายลิ่มเลือดในการรักษา ได้แก่ alteplase (class I, LOE A) และ tenecteplase (class IIb, LOE B-R)¹ ซึ่งตามแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันสำหรับแพทย์ของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2562 (Clinical Practice Guideline for Ischemic Stroke) แนะนำการใช้ alteplase ในการรักษาเช่นเดียวกัน² เนื่องจากเป็นยาที่มีข้อมูลสนับสนุนการช่วยลดความบกพร่องทางด้านระบบประสาท

Alteplase เป็นยาที่ออกฤทธิ์ละลายลิ่มเลือด โดยยาเป็นเอนไซม์ protease ซึ่งมีหน้าที่สลาย plasmino-

gen (สารที่ไม่ออกฤทธิ์) ให้เปลี่ยนเป็น plasmin (สารที่กระตุ้นให้เกิดการสลายลิ่มเลือด) โดย plasminogen ในร่างกายจะมี 2 รูปแบบ คือ แบบที่ลอยอยู่ในกระแสเลือด (free-circulating plasminogen) และแบบที่จับกับ fibrin (fibrin-bound plasminogen) ซึ่งยาละลายลิ่มเลือดที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ fibrin ได้แก่ alteplase และ tenecteplase ในขณะที่ streptokinase ซึ่งเป็นยาละลายลิ่มเลือดรุ่นแรกจะออกฤทธิ์กระตุ้น plasminogen แบบไม่จำเพาะ ทั้งในส่วนที่ลอยในกระแสเลือด และที่จับกับ fibrin ทำให้เกิดอาการข้างเคียงเลือดออกตามอวัยวะต่าง ๆ^{3,4} นอกจากนี้ในร่างกายจะมีกระบวนการสร้างลิ่มเลือด โดยยับยั้งการกระตุ้น plasminogen ด้วย plasminogen activator inhibitor-1 และ -2 (PAI-1 และ PAI-2) เมื่อมีการกระตุ้น PAI-1 จะมีผลทำให้เกิดลิ่มเลือดตามมา โดยความแตกต่างของยาละลายลิ่มเลือดที่ใช้สำหรับรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน แสดงในตารางที่ 1 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก alteplase ได้แก่ ภาวะเลือดออกในสมอง (intracranial hemor-

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบยาละลายลิ่มเลือดที่ใช้รักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบ^{1,4}

ข้อมูล	Alteplase	Tenecteplase
ข้อบ่งใช้	- ใช้ละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลัน (acute myocardial infarction, AMI) - ใช้ละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (acute ischemic stroke)	- ใช้ละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบเฉียบพลัน (acute myocardial infarction, AMI) - ใช้ละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (acute ischemic stroke)
ขนาดยาในข้อบ่งใช้โรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน	0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม, ขนาดยาสูงสุด 90 มิลลิกรัม (10% bolus ให้ 1 นาที ตามด้วยให้ขนาดยาที่เหลือในเวลา 1 ชั่วโมง)	0.4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือ 0.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้แบบ bolus
ความชอบจับ (binding affinity)	Fibrin ++ PAI-I inhibition +++	Fibrin +++ PAI-I inhibition -
ค่าครึ่งชีวิต	4-8 นาที	11-20 นาที
Terminal half-life	1 ชั่วโมง	2 ชั่วโมง
กระบวนการเมแทบอลิซึม	ตับ	ตับ

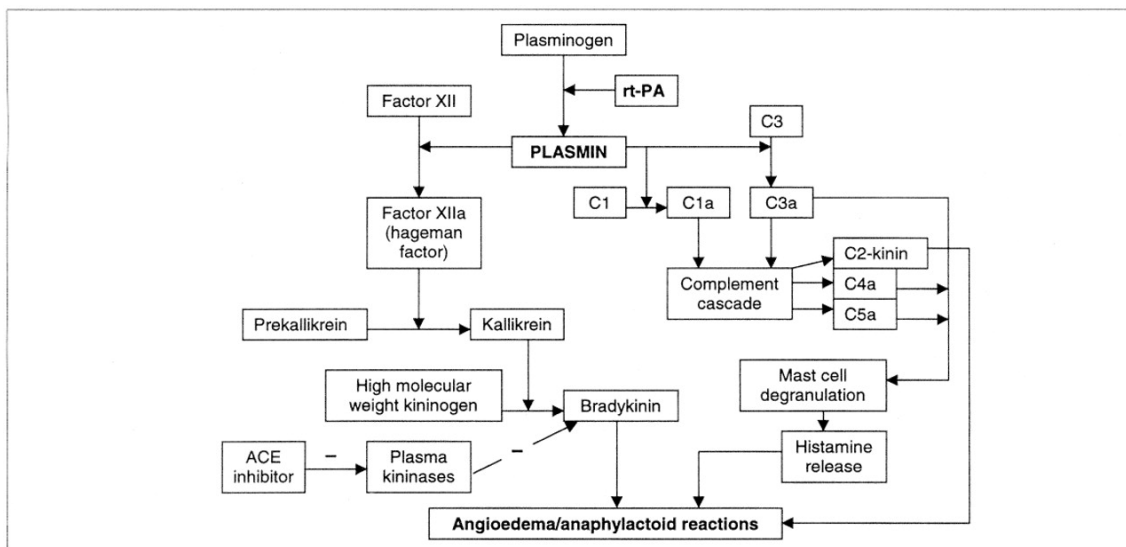
PAI-I = plasminogen activator inhibitor-I

rhage) ร้อยละ 5-7^{5,6} การเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้น (orolingual angioedema) พบร้อยละ 0.2-5.1⁷ สำหรับ streptokinase และ tenecteplase มีรายงานการศึกษาที่เกิดขึ้นกัน แต่ยังไม่พบการระบุอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้

กลไกการเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นจาก alteplase

การเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นยังไม่ทราบกลไกการเกิดที่ชัดเจน แต่คาดว่าสัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ของยา เมื่อยาละลายลิ้มเลือดออกฤทธิ์เปลี่ยนแปลง plasminogen ให้เป็น plasmin จะเกิดการกระตุ้นผ่าน 2 กลไก ทั้งระบบ complement และ bradykinin⁸ ดังรูปที่ 1 ซึ่ง plasmin ที่เกิดขึ้นมีผลกระตุ้นระบบ complement ทั้ง C1a และ C3 ซึ่งเป็นสารที่กระตุ้นขยายสัญญาณของระบบ complement ให้เกิดการขยายสัญญาณส่งไป C4a และ C5a เกิดกระตุ้นการแตกของ mast cell และปลดปล่อยการหลั่ง histamine ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดขยายตัว สำหรับ bradykinin เป็นสารอีกเสบนชนิดหนึ่งที่ออกฤทธิ์จับกับ B2 (bradykinin)

receptor กระตุ้นทำให้หลอดเลือดเกิดการขยายตัว ได้เช่นกัน ซึ่ง bradykinin จะถูกทำลายอย่างรวดเร็วด้วยเอนไซม์ plasma kinase ทั้ง histamine และ bradykinin จะไปกระตุ้น G-protein couple receptor ที่บริเวณเซลล์เยื่อบุผิว โดย bradykinin จะเพิ่มกระบวนการ phosphorylation ที่บริเวณชั้น endothelial cell ของหลอดเลือด ส่งผลเกิดภาวะ vasodilation เพิ่มการผ่านของหลอดเลือด (vascular permeability) ทำให้เกิดการไหลผ่านของพลาสมาที่บริเวณ interstitial compartment จากทั้งสองกลไกส่งผลให้เกิดการคั่งของน้ำและเกิดอาการบวมที่บริเวณเนื้อเยื่อ โดยอาการ angioedema ที่เกิดจาก bradykinin ส่วนมากจะพบการบวมของผิวหนัง deep dermis, subcutaneous หรือ submucosal ที่บริเวณริมฝีปาก (ร้อยละ 49), แก้ม (ร้อยละ 8), ลิ้น (ร้อยละ 64), คอหอย (ร้อยละ 6) และสามารถเกิดขึ้นได้กับส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย โดยเฉพาะระบบทางเดินหายใจส่งผลทำให้เสียชีวิตได้ การเกิดภาวะ angioedema จากการแตกของ mast cell จะเกิดการหลั่ง histamine อาการที่เกิดขึ้นมักหายภายใน



ACE = angiotensin converting enzyme; C1 = complement 1; C1a = complement 1a; C2 = complement 2; C3 = complement 3; C3a = complement 3a; C4a = complement 4a; C5a = complement 5a; rt-PA = alteplase

รูปที่ 1 กลไกการเกิด orolingual angioedema จากยาละลายลิ้มเลือด (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

48 ชั่วโมง และตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน ได้แก่ antihistamine, corticosteroids และ epinephrine แต่ถ้าเกิดภาวะ angioedema จาก bradykinin มักมีอาการมากกว่า 72 ชั่วโมงขึ้นไป และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน¹⁰

ปัจจัยเสี่ยงในเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้นจาก alteplase

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นลมพิษ หรือแพ้ยา หรือแพ้อาหาร จากการศึกษาของ Wang และคณะ¹¹ พบผู้ป่วยที่ได้รับ alteplase และเกิดภาวะ orolingual angioedema จำนวน 14 คน จะมีประวัติการแพ้ต่าง ๆ ร้อยละ 85.71 (12/14) แบ่งเป็นมีประวัติเป็นลมพิษร้อยละ 35.7 (5/14) มีประวัติแพ้ยาร้อยละ 28.6 (4/14) มีประวัติแพ้อาหารร้อยละ 21.4 (3/14) และมีผู้ป่วยจำนวน 2 คน ที่เกิดผื่นแบบ urticaria ร่วมด้วย ซึ่งการเกิดผื่นชนิดนี้จะสัมพันธ์กับการแพ้ที่กระตุ้นผ่าน IgE จากรายงานกรณีศึกษาพบมี 1 ราย ที่ยา alteplase มีผลกระตุ้น IgE ส่งผลให้เกิดภาวะ angioedema ได้¹²

2. ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) ก่อนได้รับ alteplase จากการศึกษาของ Wang และคณะ¹¹ ในการหาความสัมพันธ์ของยาลดความดันโลหิตกับการเกิดภาวะ orolingual angioedema พบมีผู้ป่วยที่เกิดภาวะ orolingual angioedema จำนวน 14 คน เป็นกลุ่มที่ได้รับยา ACEIs (enalapril, captopril, fosinopril) จำนวน 6 คน มีการใช้ยาในกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ได้แก่ irbesartan และ valsartan จำนวน 3 คน ได้รับยาในกลุ่ม calcium channel blockers (CCBs) ได้แก่ amlodipine และ nifedipine จำนวน 2 คน และได้รับยาขับปัสสาวะ (indapamide และ hydrochlorothiazide) จำนวน 2 คน ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEIs จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ orolingual angioedema มากกว่ากลุ่มที่เป็น non-ACEIs ถึง 4.32 เท่า เนื่องจากเอนไซม์ angiotensin converting enzyme (ACE) ออกฤทธิ์ทำลาย bradykinin ดังนั้นยา

ACEIs ที่ยับยั้งเอนไซม์ ACE จึงมีผลเพิ่มระดับ bradykinin ในร่างกาย เมื่อผู้ป่วยได้รับ alteplase ก็สามารถเพิ่มระดับ bradykinin ได้เช่นกัน¹³ จากการศึกษาของ Hill MD และคณะ¹⁴ พบการใช้ยาในกลุ่ม ACEIs เพิ่มความเสี่ยงการเกิด orolingual angioedema เป็น 13.6 เท่า⁷ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา (RR 13.6; 95% CI 3.0-62.7) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ARBs, β -blockers, CCBs, diuretic ไม่พบความเสี่ยงในการเกิด orolingual angioedema จากการใช้ยาเหล่านี้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่รับประทานยา ARBs สามารถเพิ่มระดับ bradykinin ได้เช่นกัน¹⁵ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ ARBs ควรมีการติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ รวมถึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ได้รับ alteplase

3. การใช้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ พบการเกิด orolingual angioedema มากกว่าผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด จากการศึกษาของ Hill MD และคณะ¹⁴ พบตำแหน่งรอยโรคสมองที่บริเวณ insula cortex และบริเวณด้านหน้าของสมอง มีความเสี่ยงการเกิด orolingual angioedema เป็น 9.1 เท่า (RR 9.1; 95% CI 1.4-30.0) ซึ่งอาจเกิดจากสมองส่วน insular cortex เป็นบริเวณที่ทำหน้าที่ของระบบอัตโนมัติในร่างกาย จากการศึกษาในหนูที่เหนี่ยวนำให้เกิดการอุดตันหลอดเลือด middle cerebral artery ทำให้เกิดภาวะสมองขาดเลือด เมื่อนำเนื้อสมองที่ขาดเลือดมาตรวจสอบพบระดับ bradykinin สูงขึ้นเป็น 3 เท่า และเมื่อทำให้การไหลเวียนของเลือดกลับมาเป็นปกติ พบที่ 12 ชั่วโมง ระดับ bradykinin ลดลงมาเป็นค่าพื้นฐาน เช่นเดียวกับ kinin B2 receptor จะพบปริมาณสูงขึ้นเมื่อเกิดเนื้อสมองขาดเลือดเช่นกัน¹⁶

อาการแสดงทางคลินิก

อาการบวมของริมฝีปากและลิ้น มักเกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน โดยพบการเกิดที่ลิ้นอย่างเดียว ริมฝีปากอย่างเดียว หรือทั้งสองร่วมกันได้ อาการที่เกิดขึ้นอาจเกิดขึ้นเพียงข้างเดียว (hemi orolingual angioedema) หรือ

ทั้งสองข้างของริมฝีปากและลิ้นก็ได้ แต่ส่วนมากมักพบอาการเกิดขึ้นข้างเดียว และมักพบเป็นด้านตรงข้ามกับบริเวณของสมองที่ขาดเลือด⁷ ส่วนใหญ่จะพบอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวในช่วงระยะเวลา 15 นาทีภายหลังจากเริ่มยาละลายลิ่มเลือด โดยระยะเวลาเฉลี่ย 70 นาที และส่วนใหญ่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ภายใน 120 นาที¹⁷ โดยอาการ orolingual angioedema ถ้ามีอาการรุนแรงต่ำ มักจะสามารถหายเองได้ภายในไม่กี่ชั่วโมง แต่สามารถเกิดขึ้นอย่างรุนแรงในผู้ป่วยบางราย ส่งผลให้เกิดภาวะหลอดลมอุดกั้น หรือมีอาการบวมของเนื้อเยื่อบริเวณทางเดินหายใจ ทำให้ระบบหายใจล้มเหลวได้

แนวทางการรักษาภาวะ orolingual angioedema

แนวทางการรักษา AHA/ASA ค.ศ. 2019¹ ได้นำมาจัดการภาวะ orolingual angioedema

จาก alteplase โดยให้การดูแลระบบทางเดินหายใจ (maintain airway) ถ้าผู้ป่วยยังอยู่ระหว่างการให้ยา alteplase และ ACEIs ให้หยุดการให้ยา ต่อจากนั้นเริ่มให้การรักษาด้วยยากลุ่ม corticosteroid, anti-histamine, H2 blocker ขั้นตอนการรักษาแสดงดังตารางที่ 2 สำหรับยาอื่น ๆ ที่มีการใช้เมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน ได้แก่ fresh frozen plasma¹⁸, ecallantide (recombinant plasma kallikrein inhibitor)¹⁹, C1 esterase inhibitors²⁰ และ icatibant (bradykinin 2 receptor antagonist)²¹ โดยยาเหล่านี้มีข้อบ่งใช้รักษาภาวะ angioedema ที่เกิดจากการได้รับยาลดความดันโลหิตกลุ่ม ACEIs และอาจจะเป็นประโยชน์ในการรักษา angioedema ที่เกิดหลังจากได้รับ alteplase ที่เกี่ยวข้องกับ bradykinin mediated ได้เช่นเดียวกัน²²

ตารางที่ 2 การจัดการภาวะ orolingual angioedema ที่สัมพันธ์กับการใช้ยา IV alteplase (COR IIb, LOE C-EO)¹

การดูแลระบบทางเดินหายใจ
• ในกรณีที่มีการบวมลิ้นและริมฝีปากด้านหน้า อาจจะไม่จำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจ • ในกรณีที่มีการบวมกล่องเสียง เพดานปาก บริเวณพื้นช่องปาก คอหอยส่วนปาก (oropharynx) โดยมีอาการอย่างรวดเร็วภายใน 30 นาที ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่จะใส่ท่อช่วยหายใจ • ในกรณีที่ใส่ท่อช่วยหายใจทางปากไม่ได้ อาจพิจารณาการใส่ผ่านทางจมูก แต่อาจส่งผลทำให้เกิดเลือดกำเดาไหลง่าย หรือพิจารณาการผ่าเปิดหลอดลมคอ (cricothyroidotomy) ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้วิธีอื่นได้
หยุดการให้ยา alteplase และ ACEIs
ให้ IV methylprednisolone 125 มิลลิกรัม
ให้ IV diphenhydramine 50 มิลลิกรัม
ให้ IV ranitidine 50 มิลลิกรัม หรือ famotidine 20 มิลลิกรัม
ถ้ายังมีอาการบวมลิ้น ริมฝีปากบวมอย่างต่อเนื่อง พิจารณาให้ epinephrine (0.1%) 0.3 มิลลิลิตร SC หรือ 0.5 มิลลิลิตร nebulizer
สำหรับ icatibant 3 มิลลิลิตร (30 มิลลิกรัม) SC โดยฉีดที่บริเวณหน้าท้อง โดยฉีด 30 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง (โดยฉีดไม่เกิน 3 ครั้ง ภายใน 24 ชั่วโมง) ในกรณีที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม และมีการเกิด angioedema จากยา ACEIs พิจารณาให้ plasma-derived C1 esterase inhibitor (20 IU/kg)

SC = subcutaneous

C1 = complement 1

COR = class of recommendations

LOE C-EO = level of evidence C expert opinion

ข้อมูลการใช้ยา alteplase ข้ำในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ orolingual angioedema

สำหรับการศึกษาการใช้ alteplase ข้ำ ในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะ orolingual angioedema จาก alteplase มีค่อนข้างน้อย ในปัจจุบันการศึกษา Felipe De Rios Rosa²³ เป็นกรณีศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันที่มีประวัติการเกิดภาวะ alteplase induced angioedema โดยผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย alteplase ในครั้งแรก เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงซีกซ้าย ร่วมกับมีผลตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) พบการขาดเลือดที่ตำแหน่ง insular cortex ผู้ป่วยจึงได้รับ alteplase ตามเกณฑ์การประเมินการได้รับ alteplase ภายหลังจากได้รับยานาน 69 นาที ผู้ป่วยเกิดภาวะ angioedema จึงได้รับการรักษาโดยยารูปแบบฉีด methylprednisolone, diphenhydramine, famotidine ต่อจากนั้นที่ระยะเวลาห่างประมาณ 3 ปี ผู้ป่วยรายนี้กลับเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบซ้ำในครั้งที่สอง ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงข้างซ้าย พูดไม่ชัด และพบสมองขาดเลือดที่ตำแหน่ง right pre-central gyri, post-central gyri และ right cerebellum จึงได้รับ alteplase อีกครั้ง โดยผู้ป่วยไม่ได้รับยาในการป้องกันการเกิดภาวะ angioedema ซึ่งเมื่อติดตามอาการของผู้ป่วยภายหลังจากได้รับยาไม่พบการเกิดภาวะ angioedema

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชาย อายุ 55 ปี น้ำหนัก 54 กิโลกรัม ส่งต่อจากโรงพยาบาลชุมชนเพื่อติดตามการรักษาภายหลังจากได้รับ alteplase (rt-PA)

ประวัติความเจ็บป่วยในอดีต

1 ปีก่อน ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง ยังไม่ได้เริ่มรักษาด้วยยา

ประวัติความเจ็บป่วยในปัจจุบัน

3 สัปดาห์ก่อน ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งหลอดอาหาร (esophageal cancer) เดิมช่วยเหลือตัวเองได้ ผู้ป่วยยังคงพูดชัด แต่มีปัญหากลืนลำบาก ยังคงรับประ-

ทานของเหลวทางปากได้ ผู้ป่วยนอนรักษาตัวที่โรงพยาบาลชุมชนเพื่อทำการประเมินระดับความรุนแรงของการเกิดมะเร็งโดยการทำ CT chest with upper abdomen จนถึงปัจจุบัน

ระหว่างนอนโรงพยาบาลชุมชน วันที่ 24 พฤษภาคม 2565 ผู้ป่วยมีค่าระดับความดันโลหิตสูง จึงได้รับ enalapril 5 มิลลิกรัม จำนวน 1 เม็ด รับประทานเวลา 16.08 น. ต่อมาเวลา 18.00 น. ขณะเดินเข้าห้องน้ำผู้ป่วยมีอาการแขนขาซ้ายอ่อนแรง เมื่อผ่านไป 15 นาที ผู้ป่วยกลับเป็นปกติ และเมื่อเวลา 21.20 น. ขณะนอนบนเตียง ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะ แขนขาซ้ายอ่อนแรง มุมปากซ้ายตก พูดไม่ชัด แพทย์ได้ทำการวินิจฉัยเป็น acute ischemic stroke ได้รับยา IV alteplase (rt-PA) เวลา 22.00 น. และส่งตัวมาโรงพยาบาลทั่วไปเพื่อติดตามการรักษาภายหลังจากได้รับ alteplase

ที่โรงพยาบาลทั่วไป ผู้ป่วยได้รับเข้าในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (stroke unit) และได้รับการประเมินจากเภสัชกรประจำหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งมีบทบาทการทำงานบริหารทางเภสัชกรรม โดยส่วนหนึ่งของกระบวนการทำงานจะเป็นการติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับยา IV rt-PA ภายใน 24 ชั่วโมงแรก เช่น การติดตามภาวะเลือดออกที่รุนแรง โดยเฉพาะการเกิดเลือดออกในสมอง โดยติดตามการประเมินสัญญาณชีพ อาการทางด้านระบบประสาท การติดตามภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง เช่น เลือดออกตามไรฟัน เป็นต้น และติดตามอาการแสดงของภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้น (signs of orolingual angioedema)

วันที่ 25 พฤษภาคม 2565 เวลา 09.40 น. (ภายหลังจากได้รับ alteplase 11 ชั่วโมง) เภสัชกรประจำหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง เปิดหน้ากากอนามัยของผู้ป่วยรายนี้ และพบว่าผู้ป่วยมีอาการริมฝีปากล่างบวม ปากเปี้ยว พูดไม่ชัด ไม่มีเหนื่อหอบ ไม่มีภาวะเลือดออกซึ่งเภสัชกรได้ซักประวัติเพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยเริ่มมีอาการตึงบริเวณริมฝีปากล่างภายหลังจากแพทย์ให้ยา alteplase หมด เภสัชกรได้ทำการแจ้งแพทย์ผู้รักษา พบว่าอาการเข้าได้กับภาวะ orolingual angioedema

ประวัติทางสังคม: สูบบุหรี่ 2.25 pack-years ดื่มสุราบางครั้ง

ประวัติการแพ้ยา: ปฏิเสธการแพ้ยาและอาหาร
ตรวจร่างกาย

Vital signs: BP 178/103 mmHg, PR 76 bpm, BT 36.5 °C, RR 20/min

General appearance: good consciousness, left facial palsy, mild dysarthria

Neurological sign: E₄V₅M₆, motor power upper Lt g II / lower g III, Rt g V, decrease sensa-

tion left, NIHSS=7,

ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์: hypodensity lesion at left lentiform nucleus

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Electrolyte: Na 133 mmol/L, K 4.9 mmol/L, Cl 104 mmol/L, HCO₃ 22 mmol/L

Prothrombin time: PT 9.9 sec, INR 0.90

Lipid profile: cholesterol 197 mg/dL, triglyceride 171 mg/dL, HDL 44 mg/dL, LDL 132 mg/dL

FBS: 98 mg/dL

รายการยาที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล :

รายการยา	วิธีการบริหารยา	Day0	Day1	Day2
Enalapril 5 mg	1x2 pc	/ (16.08 น. ก่อนได้รับยา alteplase)	-	-
Alteplase	4.86 mg IV bolus in 1 min then 43.74 mg IV drip in 1 hr.	/ (22.00 น.)	-	-
Chlorpheniramine (CPM 10 mg)	IV q 8 hr. (24 hr)	-	/	-
Chlorpheniramine (CPM 4 mg)	1x3 pc	-	-	/
Atorvastatin 40 mg	1xhs	-	/	/
Aspirin 325 mg	1x1 pc	-	/	/
Omeprazole 20 mg	1x1 ac	-	/	/
Vitamin B complex	1x3 pc	-	/	/
Folic 5 mg	1x1 pc	-	/	/

การวินิจฉัย

แพทย์ทางระบบประสาทวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) และเกิดภาวะบวมที่ริมฝีปากและลิ้น (orolingual angioedema) จาก alteplase เนื่องจากมีอาการแสดงทางคลินิกที่สัมพันธ์กับระยะเวลาการได้รับ alteplase ตามที่ผู้ป่วยแจ้งว่าเกิดภายหลังการได้รับ alteplase และให้

เภสัชกรประเมินหาสาเหตุอีกครั้ง

อภิปราย

ผู้ป่วยชาย อายุ 55 ปี น้ำหนัก 54 กิโลกรัม มีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง และเพิ่งได้รับการรักษาเป็นครั้งแรกด้วย enalapril 5 mg ผู้ป่วยรับประทานยาไป 1 เม็ด เมื่อผ่านไป 5 ชั่วโมง (รับประทาน

enalapril เวลา 16.08 น. เกิดอาการ 21.20 น.) มีอาการปวดศีรษะ แขนขาซ้ายอ่อนแรง มุมปากซ้ายตก พูดไม่ชัด แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลัน ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (IV rt-PA: alteplase) เนื่องจากมีอาการเข้าได้กับโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่ไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง และผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามใช้ยาละลายลิ่มเลือด ผู้ป่วยน้ำหนัก 54 กิโลกรัม ได้รับ alteplase ขนาด 48.6 มิลลิกรัม (0.9 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) แบ่งให้ 4.86 มิลลิกรัม ใน 1 นาที และได้รับส่วนที่เหลือ 43.74 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำจนหมดใน 1 ชั่วโมง ถือว่ามีความเหมาะสม ต่อจากนั้นโรงพยาบาลชุมชนจึงส่งตัวผู้ป่วยมายังโรงพยาบาลทั่วไปเพื่อติดตามการรักษาภายหลังการได้รับ alteplase (rt-PA) ในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง

เภสัชกรประจำหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง

ติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับยา IV rt-PA พบผู้ป่วยมีอาการริมฝีปากล่างบวม ปากเบี้ยว พูดไม่ชัด ไม่มีเหนียวหอบ ไม่มีภาวะเลือดออก แพทย์วินิจฉัยภาวะ orolingual angioedema ที่เกิดจากยา alteplase และให้เภสัชกรประเมินหาสาเหตุอีกครั้ง เภสัชกรได้ประเมิน Naranjo's algorithm ของยาที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่า alteplase และ enalapril สามารถทำให้เกิดภาวะ orolingual angioedema โดยอยู่ในระดับอาจจะใช่ (possible) ทั้งคู่ ดังรูปที่ 2 จากกรณีศึกษาพบอาการไม่พึงประสงค์สามารถเกิดได้ทั้งจาก alteplase หรือ enalapril หรืออาจเกิดจากการใช้ยาาร่วมกันทั้งสองชนิดก็ได้ เมื่อพิจารณาตามระยะเวลาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยแจ้งว่าเกิดภายหลังการได้รับ alteplase ครบ จึงสามารถเข้าได้กับระยะเวลาการเกิดจาก alteplase ที่มักพบเกิดภายใน 15-120 นาที ภายหลังการได้รับยา

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	Alteplase	Enalapril
1. เคยมีสรุปหรือรายงานการเกิดปฏิกิริยานี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0	+1	+1
2. อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังการได้รับยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	+2	+2
3. อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ยาต้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) หรือไม่	+1	0	0	+1	+1
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อเริ่มให้ยาใหม่หรือไม่	+2	-1	0	0	0
5. ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	-1	-1
6. ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0	0	0
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	0	0
8. ปฏิกิริยารุนแรงขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	+1	0	0	0	0
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกิริยาที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน ในการได้รับยาครั้งก่อน ๆ หรือไม่	+1	0	0	0	0
10. อาการไม่พึงประสงค์นี้ ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence) หรือไม่	+1	0	0	+1	+1
รวมคะแนน				4	4

การประเมินความเป็นไปได้สรุปได้ดังนี้

คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9 Definite ใ้แน่

คะแนนเท่ากับ 1-4

Possible

อาจจะใช่

คะแนนเท่ากับ 5-8

Probable ใ้

คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0

Doubtful

น่าสงสัย

รูปที่ 2 แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's algorithm)

ในขณะที่การเกิดจาก enalapril พบรายงาน ACEIs induced angioedema (ร้อยละ 0.1-0.7) บริเวณที่พบบ่อยจะเป็นลิ้นและริมฝีปากซึ่งระยะเวลาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวภายหลังจากรับ-ประทาน ยามีรายงานค่อนข้างกว้างตั้งแต่ 30 นาที จนถึง 2 ปี²⁴ ส่วนใหญ่ร้อยละ 20 พบการเกิด ACEIs induced angioedema เมื่อใช้ยาเป็นระยะเวลานานมากกว่า 6 สัปดาห์ โดยการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้ภายใน 1 สัปดาห์แรกจะพบได้ 1 คน ในผู้ที่ใช้จำนวน 1,000 คน²⁵ ดังนั้นจากกรณีศึกษานี้มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก alteplase มากที่สุด เนื่องจากระยะเวลาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์สัมพันธ์กับรูปแบบการเกิดจาก alteplase แต่เนื่องจากผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม ACEIs ด้วย จึงควรมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิดเช่นกัน โดยผู้ป่วยรายนี้ได้รับยากลับบ้านเป็น amlodipine ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง และเภสัชกรได้ลงบันทึกการเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยา alteplase และ enalapril ในฐานข้อมูลประวัติของผู้ป่วย

การรักษาที่ได้รับเนื่องจากอาการของผู้ป่วยรายนี้มีระดับความรุนแรงต่ำ โดยมีอาการริมฝีปากบวม ตึง ผิดจากปกติ แต่ระบบการหายใจเป็นปกติ จึงได้รับการรักษาตามมาตรฐานด้วยยา antihistamine เพียงชนิดเดียว คือ chlorpheniramine (CPM) 10 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง ตามด้วย CPM 4 มิลลิกรัม รับประทาน 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร (2 วัน) หลังจากได้ CPM ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ครบ 24 ชั่วโมง อาการบวมบริเวณริมฝีปากข้างดีขึ้นและไม่มีภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ

มีประเด็นที่พึงตระหนักจากกรณีศึกษานี้ คือ การพบอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวภายหลังจากการได้

รับ alteplase เป็นระยะเวลาเกือบ 12 ชั่วโมง ซึ่งมีความล่าช้าของเวลาที่พบ แต่วิเคราะห์ได้ว่าเนื่องจากในสถานการณ์การระบาด COVID-19 ผู้ป่วยทุกคนจะต้องใส่หน้ากากอนามัยตลอดเวลาที่อยู่ที่โรงพยาบาล ทำให้การพบอาการไม่พึงประสงค์ค่อนข้างล่าช้า แต่ยังเป็นความโชคดีที่ผู้ป่วยมีอาการที่รุนแรงต่ำ ดังนั้น จากสถานการณ์ปัจจุบันที่ยังคงมีการระบาดของ COVID-19 จึงแนะนำให้มีการติดตามภาวะดังกล่าวร่วมอยู่ในการติดตามตามมาตรฐานของการประเมินอาการทางคลินิก สัญญาณชีพและประเมินอาการทางระบบประสาทตามคำแนะนำ ได้แก่ การติดตามทุก 15 นาที เป็นระยะเวลานาน 2 ชั่วโมงแรกภายหลังจากที่ได้รับยา และให้คำแนะนำผู้ป่วยให้สังเกตตัวเองเพื่อเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

Orolingual angioedema เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อยจาก alteplase โดยอาการที่พบสามารถเกิดได้ตั้งแต่ระดับความรุนแรงต่ำจนถึงเสียชีวิตได้ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้มักเกิดระหว่างการได้รับยาจนกระทั่งภายหลังจากรับยาไปแล้ว 120 นาที ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ได้แก่ antihistamine, corticosteroid และ adrenaline จากรายงานกรณีศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าเภสัชกรและบุคลากรทางการแพทย์ ควรเฝ้าระวังติดตามอาการไม่พึงประสงค์นี้โดยสังเกตช่องปากและลิ้นทุก 15 นาทีเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคความดันโลหิตสูงด้วยยากลุ่ม ACEIs รวมทั้งแจ้งให้ผู้ป่วยและญาติทราบเกี่ยวกับอาการของภาวะ orolingual angioedema เพื่อร่วมสังเกตอาการ

เอกสารอ้างอิง

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
2. Neurological Institute of Thailand. Clinical practice guidelines for ischemic stroke. 1st ed. Bangkok: Tana-press Publishers; 2019.
3. Haire WD. Pharmacology of fibrinolysis. *Chest*. 1992; 101(4 Suppl):91S-7S.
4. Bivard A, Lin L, Parsons MW. Review of stroke thrombolytics. *J Stroke*. 2013;15(2):90-8.
5. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-7.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-29.
7. Correia AS, Matias G, Calado S, Lourenco A, Viana-Baptista M. Orolingual angioedema associated with alteplase treatment of acute stroke: a reappraisal. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(1):31-40.
8. Hill MD, Barber PA, Takahashi J, Demchuk AM, Feasby TE, Buchan AM. Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischemic stroke. *CMAJ*. 2000;162(9):1281.
9. Shirazy M, Chaari A, Hakim K, Bousselmi K, Kauts V. A case of oropharyngeal angioedema following intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) and mechanical thrombectomy. *Drug Saf Case Rep*. 2019;6(1):10.
10. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy* Asthma Immunol. 2012;109(6):395-402.
11. Wang YX, Li YQ, Chen Y, Zhang CH, Dong Z, Wang Z, et al. Analysis of related factors of orolingual angioedema after rt-PA intravenous thrombolytic therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(5):1478-84.
12. Reed BR, Chen AB, Tanswell P, Prince WS, Wert RM, Jr., Glaesle-Schwarz L, et al. Low incidence of antibodies to recombinant human tissue-type plasminogen activator in treated patients. *Thromb Haemost*. 1990;64(2):276-80.
13. Tom B, Dendorfer A, de Vries R, Saxena PR, Jan Danser AH. Bradykinin potentiation by ACE inhibitors: a matter of metabolism. *Br J Pharmacol*. 2002;137(2):276-84.
14. Hill MD, Lye T, Moss H, Barber PA, Demchuk AM, Newcommon NJ, et al. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology*. 2003;60(9):1525-7.
15. Siragy HM, de Gasparo M, El-Kersh M, Carey RM. Angiotensin-converting enzyme inhibition potentiates angiotensin II type 1 receptor effects on renal bradykinin and cGMP. *Hypertension*. 2001;38(2):183-6.
16. Groger M, Lebesgue D, Pruneau D, Relton J, Kim SW, Nussberger J, et al. Release of bradykinin and expression of kinin B2 receptors in the brain: role for cell death and brain edema formation after focal cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25(8):978-89.
17. Myslimi F, Caparros F, Dequatre-Ponchelle N, Moulin S, Gautier S, Girardie P, et al. Orolingual angioedema during or after thrombolysis for cerebral ischemia. *Stroke*. 2016;47(7):1825-30.
18. Narjes M, Sana K, Neveen F, Bashir I, Hani K, Hassen M, et al. Bradykinin-mediated angioedema related to alteplase successfully treated by frozen fresh plasma (FFP) in Saudi Arabia: a first case report and literature review. *J Neurol Neurosci*. 2021;12:1-3.
19. Lewis LM, Graffeo C, Crosley P, Klausner HA, Clark CL, Frank A, et al. Ecallantide for the acute treatment

- of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2015;65(2):204-13.
20. Pahs L, Droegge C, Kneale H, Pancioli A. A novel approach to the treatment of orolingual angioedema after tissue plasminogen activator administration. *Ann Emerg Med.* 2016;68(3):345-8.
21. Cheong E, Dodd L, Smith W, Kleinig T. Icatibant as a potential treatment of life-threatening alteplase-induced angioedema. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(2):e36-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis. 2017.09.039.
22. Riha HM, Summers BB, Rivera JV, Van Berkel MA. Novel therapies for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a systematic review of current evidence. *J Emerg Med.* 2017;53(5):662-79.
23. De Los Rios La Rosa F, Starosciak AK, Wolf B. Thrombolysis of a stroke patient with history of rtPA-associated angioedema. *Neurol Clin Pract.* 2017;7(6):541-3.
24. Sanchez-Borges M, Gonzalez-Aveledo LA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angioedema. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2(3):195-8.
25. Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a review of the literature. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(12):1377-82.

Tixagevimab/Cilgavimab: โมโนโคลนอลแอนติบอดี ในโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19)

Tixagevimab/Cilgavimab: Monoclonal Antibodies in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

สรารัฐ กิตติเกษมสุข ภ.บ.
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
e-mail: sarawut.k@chulahospital.org

Sarawut Kittikasemsook, B.Pharm.
Pharmacy Department,
King Chulalongkorn Memorial Hospital
e-mail: sarawut.k@chulahospital.org

บทคัดย่อ

การให้โมโนโคลนอลแอนติบอดีเป็นการให้ภูมิคุ้มกันโดยตรงเพื่อต้านเชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ทำให้สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อได้ทันทีโดยไม่ต้องกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย จึงเป็นทางเลือกสำหรับผู้ที่ไม่สามารถรับวัคซีน เช่น ผู้ป่วยที่แพ้วัคซีน หรือผู้ป่วยที่อาจเกิดภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อวัคซีนในระดับต่ำ ได้แก่ ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงที่เมื่อติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 แล้วจะมีอาการรุนแรง โมโนโคลนอลแอนติบอดีออกฤทธิ์โดยจับกับโปรตีนตรงส่วนหนามที่ผิวของอนุภาคไวรัส ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์ได้บ่อย ในปัจจุบันเชื้อไวรัสสายพันธุ์หลักที่มีการระบาดมากกว่าร้อยละ 80 คือ สายพันธุ์โอมิครอนสายพันธุ์ย่อย BA.4 และ BA.5 จึงนำมาสู่การใช้ tixagevimab/cilgavimab ซึ่งเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีแบบผสมที่มีฤทธิ์ยาว ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 สายพันธุ์โอมิครอนสายพันธุ์ย่อย BA.4 และ BA.5 ได้ดี ได้รับการขึ้นทะเบียนภาวะฉุกเฉินในสหรัฐอเมริกาสำหรับป้องกันก่อนการสัมผัสโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เมื่อติดตามประสิทธิผลที่ 6 เดือนหลังจากที่ได้รับยา พบว่าสามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ยังคงต้องมีการติดตามข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระยะยาวเพิ่มเติมต่อไป

Abstract

Monoclonal antibodies administration provides passive immunity against the virus that causes coronavirus disease 2019, allowing immediate antibody action without stimulating the body's immune system. It is therefore an alternative for those who cannot be vaccinated, such as patients who are allergic to vaccines, or those who may have low immune response to the vaccine, such as organ transplant patients, cancer patients, and immunocompromised patients. This group of patients is at high risk of severe symptoms after being infected with the novel coronavirus 2019. These monoclonal antibodies act by binding to proteins on the surface spikes of viral particles, which are locations where mutations are common. At present, the main virus strains that account for more than 80% of the outbreak are Omicron subvariants BA.4 and BA.5, leading to the use of tixagevimab/cilgavimab, which is a combination of long-acting monoclonal antibodies effective against the novel coronavirus 2019 subvariants Omicron BA.4 and BA.5. The drug has been approved for emergency use for pre-exposure

รับบทความ: 30 กันยายน 2565

แก้ไข: 14 กุมภาพันธ์ 2566

ตอบรับ: 7 มีนาคม 2566

prophylaxis of coronavirus disease 2019 in the United States. When drug efficacy was evaluated at 6 months after drug administration, it was found to be able to prevent infection with the novel coronavirus 2019 better than in placebo group. However, further investigations on long-term adverse events are still needed.

คำสำคัญ: โมโนโคลนอลแอนติบอดี; เชื้อไวรัสโคโรนา 2019; โปรตีนหนาม; tixagevimab; cilgavimab

Keyword: monoclonal antibodies; novel coronavirus 2019; spike protein; tixagevimab; cilgavimab

การอ้างอิงบทความ:

สรารุช กิตติเกษมสุข. Tixagevimab/cilgavimab: โมโนโคลนอลแอนติบอดีในโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19). วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(1):78-92.

Citation:

Kittikasemsook S. Tixagevimab/cilgavimab: monoclonal antibodies in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Thai J Hosp Pharm. 2023;33(1):78-92.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับ tixagevimab/cilgavimab ในด้านเภสัชวิทยาและด้านการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิก
2. สามารถนำข้อมูลการใช้ยา tixagevimab/cilgavimab ไปประยุกต์ใช้ในทางเวชปฏิบัติ

บทนำ

ข้อมูลรายงานสถานการณ์โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 จากศูนย์บริหารสถานการณ์ โควิด-19 (ศบค.) เมื่อวันที่ 11 กันยายน 2565 แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่มีอาการรุนแรงและเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้แก่ กลุ่ม 608 (สูงอายุ 60 ปีขึ้นไป ผู้มีโรคประจำตัว 7 โรค ได้แก่ โรคทางเดินหายใจเรื้อรัง โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไตวายเรื้อรัง โรคหลอดเลือดสมอง โรคอ้วน โรคเบาหวาน และหญิงตั้งครรภ์) และผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (booster dose) ดังนั้น การฉีดวัคซีนโควิด 19 เข็มกระตุ้น เพื่อป้องกันการติดเชื้อและลดความรุนแรงจากโรคยังคงมีความจำเป็น แต่ในผู้ป่วยบางกลุ่มที่ไม่สามารถฉีดวัคซีนได้หรือมีภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อวัคซีนต่ำแม้ว่าจะได้รับวัคซีนครบตามเกณฑ์¹⁻⁵ ได้แก่ ผู้ป่วยแพ้วัคซีน ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิต ผู้ป่วยลำไส้ ผู้ป่วยที่มี

ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ การให้ monoclonal antibodies แก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงเป็นทางเลือกในการช่วยลดความเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 จึงนำมาสู่การใช้ยาสูตรผสมของ tixagevimab และ cilgavimab (tixagevimab/cilgavimab) ซึ่งยาทั้ง 2 ชนิดเป็นแอนติบอดีออกฤทธิ์ยาว (long acting antibody) ที่มีข้อบ่งใช้ในการป้องกันก่อนการสัมผัสเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

พยาธิสรีรวิทยาของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือ coronavirus disease 2019; COVID-19 คือ โรคที่เกิดจากการติดเชื้อ severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV 2) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคปอดอักเสบโดยมีอาการตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงรุนแรง สามารถแพร่กระจายจากคนสู่คนผ่านทาง การสัมผัส ไอ จาม น้ำมูก น้ำลาย อย่างไรก็ตามโรคนี้ถือเป็นโรคระบาดอุบัติ

ใหม่ สำหรับแนวทางการรักษาโดยเฉพาะยาที่ใช้ในการรักษายังมีข้อมูลจำกัด เชื้อ SARS-CoV 2 เป็นไวรัสที่มีสารพันธุกรรมแบบอาร์เอ็นเอสายเดี่ยว (single-stranded RNA)⁶ และเป็นไวรัสที่มีเปลือกชั้นนอกหุ้ม (enveloped virus) สามารถกระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันของเจ้าบ้านเกิดการตอบสนองและเกิดการอักเสบตามมา ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ลายระบบทางเดินหายใจและนำมาสู่การเกิดอาการและอาการแสดงที่รุนแรง ในกระบวนการติดเชื้อนั้นไวรัส SARS-CoV 2 จะอาศัยโปรตีนส่วนหนาม (spike protein หรือ S protein) ซึ่งเป็น glycoprotein ที่ยื่นออกมาจากผิวเซลล์ของเชื้อ ไปจับกับตัวรับของเซลล์เจ้าบ้าน บริเวณทางเดินหายใจ ได้แก่ angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) และ type 2 transmembrane serine protease (TMPRSS2) S protein ประกอบด้วย 2 หน่วยย่อย (subunit) คือ S1 ที่ประกอบด้วย N-terminal domain (NTD), subdomain 1 (SD1), subdomain 2 (SD2) และ receptor-binding domain (RBD) และ S2 ที่ประกอบด้วย fusion peptide (FP), heptad repeat 1 (HR1) และ heptad repeat 2 (HR2) ซึ่งจะถูกตัดออกจากกันด้วยเอนไซม์ protease และใช้ S1 ในการจับกับตัวรับและเข้าหลอมรวม (membrane fusion)^{7,8} กับเซลล์เจ้าบ้าน เกิดกระบวนการ endocytosis เป็น endosome โดยจะมีเอนไซม์ protease ตัดสายโปรตีนต่าง ๆ และส่งไวรัสเข้าสู่เซลล์ จากนั้นเชื้อไวรัสจะปล่อย ribonucleic acid (RNA) ออกมาอยู่ในไซโตพลาสซึมของเซลล์เจ้าบ้าน และเกิดการสร้างโปรตีนสายยาวโดยการถอดรหัสจาก RNA เพื่อนำไปประกอบเป็นโครงสร้างของไวรัส ได้แก่ S (spike) protein, E (envelope) protein, M (membrane) protein, และ N (nucleo-) protein⁹ ดังรูปที่ 1 และยังมีการสังเคราะห์โปรตีนที่ไม่ใช่ส่วนประกอบของโครงสร้างไวรัส เช่น เอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) โปรตีนสายยาวจะถูกตัดโดยเอนไซม์ 3-chymotrypsin-like protease เพื่อนำไปใช้ในกระบวนการต่อไป สำหรับเอนไซม์ RdRp มีหน้าที่ในการสร้าง RNA สายใหม่ของไวรัส RNA สายใหม่และ

โปรตีนที่ถูกสร้างขึ้นจะรวมกันเพื่อเป็นไวรัสที่สมบูรณ์และออกจากเซลล์เจ้าบ้าน^{6,10-15} ซึ่งกระบวนการนี้จะทำให้เซลล์เจ้าบ้านถูกทำลาย การติดเชื้อ SARS-CoV 2 จะกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวของเจ้าบ้านที่อยู่บริเวณนั้น ได้แก่ macrophage และ monocyte ให้หลั่ง cytokine และกระตุ้น adaptive T cell และ B cell

กรณีที่เกิดการตอบสนองเกิดขึ้นมากกว่าปกติทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคที่รุนแรงที่ปอดและระบบอื่น ๆ ของร่างกายนั้นจะพบว่า cytokine มีปริมาณสูงมาก ได้แก่ interleukin-6 (IL-6), interleukin-7 (IL-7), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) และ tumour necrosis factor (TNF)¹⁰ เป็นต้น

เหตุผลในการใช้โมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ใช้สำหรับโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

โมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody; mAb) คือ แอนติบอดีที่สร้างจาก memory B cell ของผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อ SAR-CoV 2⁷ โดย mAb ที่มีประสิทธิภาพดีควรมีคุณสมบัติคือ ส่วนที่จับกับแอนติเจน (antigen-binding fragment; Fab) ต้องจับกับเป้าหมายอย่างจำเพาะเจาะจง และส่วนของ crystallizable fragment (Fc) สามารถจดจำและกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันอย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ควรมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดี⁷ โมโนโคลนอลแอนติบอดีออกฤทธิ์โดยตรงต่อเชื้อไวรัสโดยการป้องกันไม่ให้เชื้อไวรัสเข้าเซลล์ เรียกว่าการเกิด neutralization นอกจากนี้ยังมีการออกฤทธิ์ทางอ้อมโดยการกระตุ้นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันและทำให้เกิดการกลืนกินของเซลล์ (phagocytosis)^{7,16}

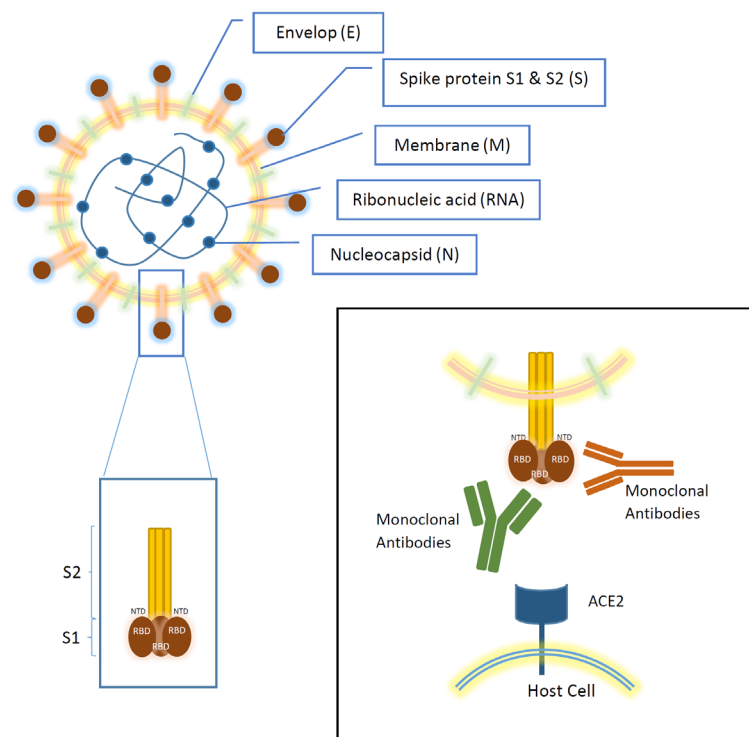
โมโนโคลนอลแอนติบอดีเกือบทั้งหมดมีเป้าหมายการออกฤทธิ์โดยจับกับ S1 ที่ receptor-binding domain (RBD) บน spike protein ดังรูปที่ 1 ซึ่งจะเกิดจากการทำงานของทั้ง 2 ส่วน คือ Fab และ Fc โดย Fab จะจับกับ S1 ทำให้เชื้อไวรัสไม่สามารถจับกับ ACE2 ที่ผิวเซลล์เจ้าบ้านได้ ในส่วน Fc จะจับกับ complement หรือ Fc gamma receptors (FcγRs) ทำให้เกิดการนำ

เสนอแอนติเจนเพื่อไปกระตุ้น CD8+ T cell มาทำลายเชื้อไวรัส การจับกันของ Fc-FcγRs เป็นกระบวนการสำคัญในการยับยั้งเชื้อไวรัส ดังนั้นโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ขาด Fc domain จะมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อไวรัสลดลง สำหรับ AZD7442 (tixagevimab/cilgavimab) ซึ่งเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีสูตรผสม (mAb cocktail) ระหว่าง tixagevimab (COV2-2196 หรือ AZD8895) และ cilgavimab (COV2-2130 หรือ AZD1061) ที่ออกฤทธิ์ยาว มีเป้าหมายจับกับ S1 subunit แบบเสริมฤทธิ์กัน เนื่องจากทั้งยาเดี่ยวและสูตรผสมสามารถ neutralized เชื้อไวรัส SARS-CoV 2 ได้ในหลอดทดลอง และมีฤทธิ์ป้องกันการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 ในหนูและลิง ปัจจุบันมีการศึกษาทางคลินิก NCT04625725 (PROVENT trial)¹⁷ ที่มีอาสาสมัครมากกว่า 5,000 ราย เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับสูตรผสม AZD7442 (AZD8895 150 มิลลิกรัม และ AZD1061 150 มิลลิกรัม) กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก วัดผลโดยดูอุบัติการณ์ของผู้ติดเชื้อไวรัส SARS-

CoV 2 แบบมีอาการ (ยืนยันผลด้วย RT-PCR) ภายใน 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่าทำให้ AZD7442 สามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้¹⁷ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ทำให้องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา รับรองให้ใช้ AZD7442 ในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019⁷

คุณสมบัติและเภสัชวิทยาของ tixagevimab และ cilgavimab

Tixagevimab และ cilgavimab เป็น recombinant human IgG1K monoclonal antibodies ที่มีการแทนที่ลำดับของกรดอะมิโน ในส่วนของ YTE* 3 ตำแหน่ง (ตำแหน่ง M252Y/S254T/T256E) ได้แก่ เมไทโอนีนเป็นไทโรซีน เซอรีนเป็นทรีโอนีน และทรีโอนีนเป็นกรดกลูตามิก เพื่อขยายค่าครึ่งชีวิตให้ยาวขึ้น ในส่วนของ TM** 3 ตำแหน่ง (ตำแหน่ง L234F/L2335E/P331S) ได้แก่ ลิวซีนเป็นฟีนิลอะลานีน ลิวซีนเป็นกรด



รูปที่ 1 องค์ประกอบของเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 และตำแหน่งการออกฤทธิ์ของโมโนโคลนอลแอนติบอดี
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 7,9)

กลูตามิกและโปรลีนเป็นเซอริน เพื่อลดการกระตุ้นการตอบสนองของแอนติบอดี (antibody-dependent enhancement-ADE) ซึ่งอาจทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะการติดเชื้อที่รุนแรง¹⁸ โดย tixagevimab และ cilgavimab สามารถจับกับตัวรับบน spike protein ที่ผิวของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ได้พร้อมกัน ในตำแหน่งที่แตกต่างกัน ทั้ง tixagevimab, cilgavimab และยาสูตรผสมสามารถจับกับ spike protein โดยมีค่าคงที่ของการแตกตัว (dissociation constant; KD) เท่ากับ 2.76 pM, 13.0 pM และ 13.7 pM ตามลำดับ จึงยับยั้งการจับของ spike protein ต่อ ACE2 receptor ของมนุษย์ ส่งผลให้ไวรัสไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ นอกจากนี้ ยังพบว่า tixagevimab, cilgavimab และยาสูตรผสม สามารถยับยั้งการจับกันของ receptor binding domain (RBD) กับ ACE2 receptor โดยมีค่า median inhibitory concentration (IC₅₀) เท่ากับ 0.32 nM (48 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) 0.53 nM (80 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) และ 0.43 nM (65 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ตามลำดับ¹⁹

Tixagevimab/cilgavimab ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาแบบฉุกเฉิน เมื่อเดือนธันวาคม พ.ศ. 2564 ในข้อบ่งใช้สำหรับฉีดเพื่อป้องกันก่อนการสัมผัสโรคที่เกิดจากเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปและมีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 40 กิโลกรัม รูปแบบเป็นสารละลายสำหรับฉีด ใน 1 กล่องบรรจุยาจำนวน 2 ขวด คือ tixagevimab 150 มิลลิกรัม 1 ขวด และ cilgavimab 150 มิลลิกรัม 1 ขวด สำหรับประเทศไทย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ได้อนุมัติขึ้นทะเบียนยาภายใต้การอนุญาตแบบมีเงื่อนไขในสถานการณ์ฉุกเฉิน เมื่อวันที่ 27 มิถุนายน พ.ศ. 2565²⁰

เภสัชจลนศาสตร์ของ tixagevimab และ cilgavimab¹⁹

การดูดซึมยา

หลังจากการให้ยาหนึ่งโดสขนาด 600 มิลลิกรัม (ชนิดละ 300 มิลลิกรัม) เข้าทางกล้ามเนื้อในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่ามีค่าความเข้มข้นในเลือดสูงสุด (C_{max})

ที่ 21.9 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (ร้อยละ 61.7) และ 20.3 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (ร้อยละ 63.6) สำหรับ tixagevimab และ cilgavimab ตามลำดับ โดยค่ามัธยฐานของเวลาที่ระดับความเข้มข้นสูงสุด (maximum concentration; T_{max}) คือ 15 วัน ค่าชีวประสิทธิผล อ้างอิงจากการได้รับยาหนึ่งโดส ขนาด 150 มิลลิกรัมของ tixagevimab/150 มิลลิกรัมของ cilgavimab เข้าทางกล้ามเนื้อ อยู่ที่ร้อยละ 68.5 สำหรับ tixagevimab และร้อยละ 65.8 สำหรับ cilgavimab

การกระจายตัวของยา

ปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) มีค่า 7.7 ลิตรสำหรับ tixagevimab และ 8.7 ลิตรสำหรับ cilgavimab

เมแทบอลิซึม

ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่า tixagevimab และ cilgavimab จะสลายตัวเป็นเปปไทด์ขนาดเล็กและกรดอะมิโน ในลักษณะเดียวกันกับ IgG antibody ที่มีอยู่ในร่างกาย

การกำจัดยา

การกำจัดยา อยู่ที่อัตรา 0.062 ลิตรต่อวันสำหรับ tixagevimab และ 0.074 ลิตรต่อวันสำหรับ cilgavimab ค่าครึ่งชีวิตอ้างอิงจากการได้ยาหนึ่งโดสขนาด 150 มิลลิกรัมของ tixagevimab และ 150 มิลลิกรัมของ cilgavimab เท่ากับ 87.9 วันและ 82.9 วัน ตามลำดับ

การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ¹⁹

สตรีตั้งครรภ์

Tixagevimab และ cilgavimab สามารถผ่านรกจากแม่ไปยังทารกในครรภ์ได้ ยังไม่มีการศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ และปัจจุบันยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะประเมินความเสี่ยงเกี่ยวกับความพิการแต่กำเนิด การแท้งบุตร หรือเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของมารดาหรือทารกในครรภ์ จึงควรใช้ tixagevimab/cilgavimab ในช่วงระหว่างตั้งครรภ์หากประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับมารดาและทารกในครรภ์

มารดาระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับยา tixagevimab และ cilgavimab ว่าถูกขับออกทางน้ำนมของมนุษย์หรือไม่
เด็ก

Tixagevimab/cilgavimab ยังไม่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 12 ปีหรือมีน้ำหนักน้อยกว่า 40 กิโลกรัม เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพในเด็ก

ผู้สูงอายุ

จากข้อมูลของอาสาสมัครทั้งหมด 2,555 คนในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์แบบรวมกลุ่ม (การศึกษาครั้งที่ 1 และครั้งที่ 3) ผู้ที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป 533 ราย (ร้อยละ 21) และผู้ที่มีอายุ 75 ปีขึ้นไป 81 ราย (ร้อยละ 3) ไม่มีความแตกต่างทางคลินิกของเภสัชจลนศาสตร์ของ tixagevimab และ cilgavimab ในผู้สูงอายุ (≥ 65 ปี) เมื่อเทียบกับผู้ที่มีอายุน้อยกว่า

ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

เนื่องจาก tixagevimab และ cilgavimab ไม่ได้ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ ดังนั้นการทำงานของไตบกพร่องและการฟอกไตจึงไม่ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tixagevimab และ cilgavimab

ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่าการทำงานของตับบกพร่องส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tixagevimab และ cilgavimab หรือไม่ อย่างไร

ข้อมูลความปลอดภัยของยา

ในการศึกษา PROVENT^{17,19} มีรายงานเหตุการณ์

ไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab 1,221 ราย (ร้อยละ 35) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 593 ราย (ร้อยละ 34) อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 3 ในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab หรือกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แสดงไว้ในตารางที่ 1 มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 1 รายในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab เกิดภูมิแพ้รุนแรงเฉียบพลัน (anaphylaxis) ภายใน 1 นาทีหลังจากการบริหารยา

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงต่อหัวใจ (cardiac serious adverse events; cardiac SAEs) แสดงในตารางที่ 2 โดยอาสาสมัครทุกคนในการศึกษานี้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและ/หรือมีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด จะมีการติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับ tixagevimab/cilgavimab จนถึงสิ้นสุดการศึกษา

ในการศึกษา STORM CHASER^{19,21} มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab 162 ราย จาก 749 ราย (ร้อยละ 22) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 111 ราย จาก 372 ราย (ร้อยละ 30) มีรายงาน SAE ในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab 5 ราย น้อยกว่าร้อยละ 1 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 3 ราย น้อยกว่าร้อยละ 1 โดยในอาสาสมัครทั้ง 1,121 รายนี้ไม่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง เมื่อเปรียบเทียบกับ PROVENT trial อาสาสมัครใน STORM CHASER มีอายุน้อยกว่า (อายุเฉลี่ย 48 และ 57 ปี) และมีปัจจัยเสี่ยงโรคหัวใจพื้นฐานน้อยกว่า (ร้อยละ 24 และ 36 มีความดันโลหิตสูง, ร้อยละ 11 และ 14 เป็นผู้ป่วยเบาหวาน และร้อยละ 3 และ 8 เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดใน

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของ tixagevimab/cilgavimab¹⁹

อาการไม่พึงประสงค์	ร้อยละของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์	
	Tixagevimab/cilgavimab (N=3,461)	ยาหลอก (N=1,736)
ปวดศีรษะ	6	5
อ่อนเพลีย	4	3
ไอ	3	3

ตารางที่ 2 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงต่อหัวใจที่พบของ tixagevimab/cilgavimab¹⁹

อาการไม่พึงประสงค์	ร้อยละของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์	
	Tixagevimab/cilgavimab (N=3,461)	ยาหลอก (N=1,736)
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับหัวใจ	0.6	0.2
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดหัวใจหรือ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด	0.3	0.1
กล้ามเนื้อหัวใจตาย	0.2	0.1
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับหัวใจล้มเหลว	0.2	0.1
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับหัวใจเต้นผิดจังหวะ	0.1	0.1
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับหัวใจอื่น ๆ (หัวใจโต กล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ หัวใจหยุดเต้น)	0.1	0

การศึกษา STORM CHASER กับ PROVENT ตามลำดับ)
ควรพิจารณาความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับ
ก่อนที่จะเริ่มใช้ tixagevimab/cilgavimab ในผู้ที่มี
ความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และ
แนะนำให้ผู้ป่วยรีบไปพบแพทย์ทันทีหากพบอาการใด ๆ
ที่บ่งบอกถึงอาการทางหัวใจและหลอดเลือด

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา¹⁹

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาการเกิดปฏิกิริยา
ระหว่าง tixagevimab/cilgavimab กับยาชนิดอื่น

Tixagevimab/cilgavimab ไม่ถูกเมแทบอลิซึม
ผ่านระบบเอนไซม์ cytochrome P450 ดังนั้นการใช้
tixagevimab/cilgavimab ร่วมกับยาที่ถูกขับออกทาง
ไต หรือยาที่มีผลกับระบบเอนไซม์ cytochrome P450
จึงไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา

ข้อมูลการศึกษาของ tixagevimab/cilgavimab

การศึกษาที่สำคัญของ tixagevimab/cilgavi-
mab แสดงในตารางที่ 3 มีรายละเอียดโดยสรุป ดังนี้

**การศึกษา phase 3 ของ tixagevimab/cilga-
vimab**

การศึกษา PROVENT¹⁷ เป็นการศึกษา random-
ized, double-blind, placebo-controlled, paral-
lel-group เพื่อดูประสิทธิภาพของ tixagevimab/cilga-
vimab สำหรับการป้องกันก่อนการสัมผัสเชื้อ SARS-
CoV 2 ในผู้ใหญ่ อายุ 18 ปีขึ้นไป การศึกษาแบ่งผู้ป่วย
ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cil-
gavimab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ติดตามผลการศึกษา
หลังจากที่อาสาสมัครได้รับยาจนถึง 183 วัน จากผู้ป่วยที่
ได้รับยาทั้งหมด 5,172 ราย เป็นผู้ที่ได้รับ tixagevimab/
cilgavimab 3,441 ราย ผู้ที่ได้รับยาหลอก 1,731 ราย
การวิเคราะห์ปฐมภูมิ (primary analysis) พบจำนวน
ผู้ติดเชื้อ SARS-CoV 2 แบบมีอาการ ซึ่งยืนยันผลด้วย
RT-PCR ในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab
8 ราย (ร้อยละ 0.2) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 17 ราย
(ร้อยละ 1) สรุปได้ว่า tixagevimab/cilgavimab
สามารถลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการติดเชื้อไวรัส SARS-
CoV 2 ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมี
relative risk reduction (RRR) 77% (95% CI 46-90;
p-value < 0.001) มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการติด-
ตามหลังได้ยา 83 วัน (พิสัย 3 ถึง 166 วัน)

การวิเคราะห์ผลเพิ่มเติม โดยมีค่ามัธยฐานของ

ตารางที่ 3 ข้อมูลการศึกษาของ tixagevimab/cilgavimab

การศึกษา	ผู้เข้าร่วมการศึกษา	กลุ่มเปรียบเทียบ	การวัดผล	ผลลัพธ์การศึกษา
PROVENT ¹⁷	ผู้ใหญ่ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป อาสาสมัคร ที่อาสาสมัครเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงที่อาจมีภูมิคุ้มกันตอบสนองไม่เพียงพอต่อการรับวัคซีน (สาเหตุจากอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป โรคร่วม โรคเรื้อรังที่มีอยู่เดิม ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือไม่สามารถทนต่อการรับวัคซีนได้) หรือเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV 2	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม • Tixagevimab/cilgavimab หนึ่งโดส (โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง) ในขนาด 300 มิลลิกรัม (tixagevimab 150 มิลลิกรัม และ cilgavimab 150 มิลลิกรัม) โดยให้ยาแยกกัน • ยาหลอก	จำนวนผู้ติดเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 ที่ตรวจยืนยันด้วยวิธี RT-PCR หลังจากได้รับยาจนถึงก่อนวันที่ 183	การวิเคราะห์ปฐมภูมิในอาสาสมัคร 5,172 ราย อาสาสมัครได้รับ tixagevimab/cilgavimab จำนวน 3,441 ราย และได้รับยาหลอกจำนวน 1,731 ราย ผลลัพธ์การศึกษาพบว่า tixagevimab/cilgavimab สามารถลดความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสโควิด-19 SARS-CoV 2 ทั้งการวิเคราะห์ปฐมภูมิและการวิเคราะห์เพิ่มเติม โดยมี relative risk reduction 77% (95% CI 46-90; p-value < 0.001) และ relative risk reduction 83% (95% CI 66-91) ตามลำดับ
STORM CHASER ²¹	ผู้ใหญ่ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป มีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อโควิด-19 หลังจากการมีประวัติสัมผัสเสี่ยงสูง (ภายใน 8 วัน) จากผู้ที่ได้รับการยืนยันทาง RT-PCR แล้วว่าตรวจพบเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 (มีอาการหรือไม่มีอาการ)	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม • Tixagevimab/cilgavimab หนึ่งโดส (โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง) ในขนาด 300 มิลลิกรัม (tixagevimab 150 มิลลิกรัม และ cilgavimab 150 มิลลิกรัม) โดยให้ยาแยกกัน • ยาหลอก	จำนวนผู้ติดเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 ที่ตรวจยืนยันด้วยวิธี RT-PCR หลังจากได้รับยาจนถึงก่อนวันที่ 183	จุดยุติปฐมภูมิของการศึกษาคืออุบัติการณ์ของอาสาสมัครที่ตรวจพบผลบวกครั้งแรกจากการตรวจหาเชื้อ SARS-CoV 2 ด้วยวิธี RT-PCR และมีอาการ หลังจากได้รับยาจนถึงก่อนวันที่ 183 ซึ่งการศึกษานี้ไม่สามารถถึงจุดยุติ จากอาสาสมัครทั้งหมด ผลลัพธ์การศึกษาพบว่า tixagevimab/cilgavimab ลดความเสี่ยงในการเกิดโรคโควิด-19 แบบมีอาการได้ร้อยละ 33 (95% CI: -26, 65) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
TACKLE ²²	ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 ยืนยันด้วย RT-PCR ที่ไม่จำเป็นต้องนอนโรงพยาบาล อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และมีอาการไม่เกิน 7 วัน	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม • Tixagevimab/cilgavimab หนึ่งโดส (โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง) ในขนาด 600 มิลลิกรัม (tixagevimab 300 มิลลิกรัม และ cilgavimab 300 มิลลิกรัม) โดยให้ยาแยกกัน • ยาหลอก	ผลการศึกษาหลัก: จำนวนผู้ป่วยมีอาการของการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 ที่รุนแรงหรือตายภายใน 29 วัน ผลการศึกษารอง: จำนวนผู้ป่วยที่เกิด respiratory failure	- ผู้ป่วยที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab สามารถลดความเสี่ยงการดำเนินของโรคที่รุนแรงและลดอัตราการตายเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก relative risk reduction 50.5% (95% CI 14.6-71.3, p-value=0.096) - ผู้ป่วยที่ได้รับ tixagevimab และ cilgavimab สามารถลดความเสี่ยงการเกิด respiratory failure เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก relative risk reduction 71.9% (95% CI 0.3-92.1, p-value=0.036)

ระยะเวลาการติดตาม 6.5 เดือน พบจำนวนผู้ติดเชื้อ SARS-CoV 2 แบบมีอาการ (ยืนยันผลด้วย RT-PCR) ในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab 11 ราย (ร้อยละ 0.3) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 31 ราย (ร้อยละ 1.8) สรุปว่ากลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab มีความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 แบบมีอาการ (ยืนยันด้วย RT-PCR) ลดลงร้อยละ 83 (เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยมี RRR 83% (95% CI; 66-91) การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า tixagevimab/cilgavimab มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 ก่อนการสัมผัสโรค

การศึกษา STORM CHASER²¹ เป็นการศึกษา phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group สำหรับการนำ tixagevimab/cilgavimab มาใช้ในการป้องกันหลังการสัมผัสเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไป ซึ่งไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโควิด-19 มาก่อน อาสาสมัครที่เข้าร่วมมีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หลังจากมีประวัติสัมผัสเสี่ยงสูง (ภายใน 8 วัน) กับบุคคลที่ระบุได้ว่าติดเชื้อ SARS-CoV-2 ที่ได้รับการยืนยันจากห้องปฏิบัติการ (อาจมีอาการหรือไม่แสดงอาการ) การศึกษาแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ฉีดเข้ากล้ามเนื้อสองครั้ง) จากอาสาสมัคร 1,121 ราย ที่ได้รับการสุ่ม ผู้ที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab 749 ราย และผู้ที่ได้รับยาหลอก 372 ราย การวิเคราะห์ปฐมภูมิ พบอุบัติการณ์ผู้ที่ตรวจพบเชื้อ SARS-CoV-2 ยืนยันผลด้วย RT-PCR ในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab จำนวน 23 ราย ร้อยละ 3.1 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 17 ราย ร้อยละ 4.6 สรุปว่า tixagevimab/cilgavimab สามารถลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ได้ร้อยละ 33 โดยมี RRR 33% (95% CI; -26, 65) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ค่ามัธยฐานการติดตาม 49 วัน (พิสัย 5 ถึง 115 วัน) ซึ่งไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากผลการศึกษานี้ทำให้ tixagevimab/cilgavimab ไม่ถูกแนะนำให้ใช้สำหรับการป้องกันภายหลังการสัมผัสผู้ติดเชื้อไวรัส

โคโรนา 2019

การศึกษา TACKLE²² เป็นการศึกษา phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group อาสาสมัครเป็นผู้ติดเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 ที่ได้รับการยืนยันด้วย RT-PCR และเป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป มีคะแนน WHO Clinical Progression scale²³ ตั้งแต่ 1 ถึง 4 ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางและต้องได้รับยาภายใน 7 วัน นับจากวันที่เริ่มมีอาการ แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab 600 มิลลิกรัม (ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง tixagevimab ครั้งละ 300 มิลลิกรัม และ cilgavimab 300 มิลลิกรัม) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก การวิเคราะห์ปฐมภูมิ คือ อาการของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่รุนแรงหรือเสียชีวิตจากสาเหตุใด ๆ จนถึงวันที่ 29 หลังจากได้รับยาและความปลอดภัยจากยา จากจำนวนอาสาสมัคร 1,014 ราย ผ่านเกณฑ์คัดกรองจำนวน 910 ราย ถูกสุ่มเป็นผู้ที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab จำนวน 456 ราย และผู้ที่ได้รับยาหลอกจำนวน 454 ราย ผลการศึกษาพบผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่มีอาการรุนแรงหรือเสียชีวิต ในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab 18 ราย (ร้อยละ 4) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 37 ราย (ร้อยละ 9) สรุปว่า tixagevimab/cilgavimab ลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการมีอาการรุนแรงหรือเสียชีวิตจากการติดเชื้อได้ร้อยละ 50.5 (95% CI; 14.6 -71.3, p -value=0.0096) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและลดความเสี่ยงสัมบูรณ์ (absolute risk reduction; ARR) ได้ร้อยละ 4.5 (95% CI; 1.1-8.0, p -value<0.0001) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นในกลุ่ม tixagevimab/cilgavimab 132 ราย (ร้อยละ 29) จากผู้เข้าร่วมการศึกษา 452 ราย และในกลุ่มยาหลอก 163 ราย (ร้อยละ 36) จากผู้เข้าร่วมการศึกษา 451 ราย จากการศึกษาสรุปได้ว่าการให้ tixagevimab/cilgavimab ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ไม่ได้รับวัคซีน มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางภายใน 7 วัน สามารถป้องกันการลุกลามของ COVID-19 อย่างรุนแรงหรือการเสียชีวิต เมื่อเปรียบเทียบกับยา-

หลอก และมีความปลอดภัย

ข้อบ่งใช้และขนาดยาที่แนะนำ

Tixagevimab/cilgavimab ได้รับการรับรองในภาวะฉุกเฉินจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้สำหรับการป้องกันก่อนสัมผัสเชื้อ SARS-CoV 2 (pre-exposure prophylaxis) ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปี และมีน้ำหนัก 40 กิโลกรัมขึ้นไป เป็นผู้ที่ไม่ได้กำลังติดเชื้อ SARS-CoV 2 และไม่ได้เป็นผู้สัมผัสเสี่ยงสูงต่อผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือเป็นผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องจากสาเหตุบางประการ เช่น ได้รับยากดภูมิ เป็นผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกันหลังการฉีดวัคซีน COVID-19 หรือ ไม่สามารถฉีดวัคซีน COVID-19 ได้ด้วยเหตุผลบางประการ เช่น แพ้วัคซีน¹⁹ ขนาดยาที่แนะนำดังตารางที่ 4

สำหรับ ข้อบ่งใช้ของยา tixagevimab/cilgavimab จากการประชุมร่วมกันระหว่างกระทรวงสาธารณสุข สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย และ UHosNet ในการพิจารณาแนวทางการใช้ long acting antibody (LAAB) ในประเทศไทย วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2565 มีข้อบ่งใช้²⁰ ดังนี้

1. โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการปลูกถ่ายไต (end stage renal disease (ESRD) with kidney transplant) และรับยากดภูมิคุ้มกัน
2. โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (ESRD on hemodialysis)
3. โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง (ESRD on peritoneal dialysis)

4. ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ (organ-transplant) และรับยากดภูมิคุ้มกัน

5. ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก (bone marrow transplant) และรับยากดภูมิคุ้มกัน

ทั้งนี้ ให้คณะกรรมการโรคติดต่อจังหวัด/คณะกรรมการโรคติดต่อกรุงเทพมหานคร พิจารณาฉีดให้กับผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิด-19 ครบตามเกณฑ์ (3 เข็ม) และตรวจระดับภูมิคุ้มกันไม่ขึ้น (anti-spike IgG < 264 BAU/mL หรือเทียบเคียง) ในกรณีอื่น ๆ ให้พิจารณาตามความเสี่ยงและดุลยพินิจของอายุรแพทย์/กุมารแพทย์/แพทย์เจ้าของไข้ โดยคำนึงถึงประโยชน์ ความเสมอภาค และความเป็นไปได้ เป็นสำคัญ ขนาดยาที่กำหนดให้ใช้ LAAB จำนวน 1 ครั้ง ครั้งละ 2 เข็ม โดยใช้เข็มขนาด 23 - 25G ความยาว 1 - 1.5 นิ้ว แนะนำให้แยกฉีด tixagevimab 150 mg และ cilgavimab 150 เข้ากล้ามเนื้อบริเวณ สะโพก (gluteal muscle) ชนิดละข้าง ข้างละ 1.5 มิลลิ-ลิตร และให้เฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์หลังการฉีดเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ชั่วโมง

ข้อห้ามใช้¹⁹

ห้ามใช้ในผู้ที่มีประวัติภูมิไวเกิน รวมถึงการแพ้แบบรุนแรง (anaphylaxis) ต่อ tixagevimab และ cilgavimab

คำเตือนและข้อควรระวัง¹⁹

- ผู้ที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab ควรได้รับการติดตามสังเกตอาการภูมิไวเกินและอาการแพ้รุนแรงหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ชั่วโมง

ตารางที่ 4 ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำของ tixagevimab/cilgavimab¹⁹

ขนาดยาเริ่มต้น	Tixagevimab 300 มิลลิกรัม/cilgavimab 300 มิลลิกรัม
ขนาดยาให้ซ้ำ ทุก 6 เดือน	Tixagevimab 300 มิลลิกรัม/cilgavimab 300 มิลลิกรัม
สำหรับผู้ที่เริ่มต้นด้วยขนาดยา tixagevimab 150 มิลลิกรัม/cilgavimab 150 มิลลิกรัม	
ถ้าได้รับขนาดยาเริ่มต้นมาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือน	Tixagevimab 150 มิลลิกรัม/cilgavimab 150 มิลลิกรัม
ถ้าได้รับขนาดยาเริ่มต้นมามากกว่า 3 เดือน	Tixagevimab 300 มิลลิกรัม/cilgavimab 300 มิลลิกรัม

- Tixagevimab/cilgavimab มีส่วนประกอบของ polysorbate 80 ที่มีโครงสร้างคล้าย polyethylene glycol (PEG) ซึ่งเป็นส่วนผสมในวัคซีนโควิด-19 ผู้ที่มีประวัติแพ้วัคซีนควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญก่อนให้ยา

- Tixagevimab/cilgavimab เป็นยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ควรให้อย่างระมัดระวังในผู้ที่มีเกล็ดเลือดต่ำหรือมีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด

- พิจารณาถึงความเสี่ยงและประโยชน์ที่จะได้รับจาก tixagevimab/cilgavimab ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเกิดอาการทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular event) และแนะนำผู้ป่วยที่ได้รับยา ถ้ามีอาการทางหัวใจและหลอดเลือดให้แจ้งแพทย์ทันที

การจัดเตรียมยา^{19,20}

1. ต้องจัดเตรียมโดยบุคลากรทางการแพทย์ที่มีคุณสมบัติเหมาะสม

2. ควรตรวจสอบขวดยา tixagevimab/cilgavimab ด้วยตาเปล่าเพื่อหาอนุภาคปนเปื้อนและสีที่เปลี่ยนไป สารละลาย tixagevimab/cilgavimab มีความใสถึงขุ่น ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน หากพบว่าสารละลายมีความขุ่นมาก เปลี่ยนสีหรือมีอนุภาคปนเปื้อนที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า ให้ทิ้งขวดยานั้นไป ห้ามเขย่าขวดยา

3. ฉีด tixagevimab 150 มิลลิกรัม/cilgavimab 150 มิลลิกรัม เข้ากล้ามเนื้อบริเวณสะโพก (gluteal muscle) ชนิดละข้าง ข้างละ 1.5 มิลลิลิตร

4. ผลิตรัณฑ์นี้ไม่มีสารกันบูด ดังนั้น ควรฉีดยาที่เตรียมไว้ทันที หากไม่สามารถฉีดได้ในทันที ต้องเก็บยาในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2°C ถึง 8°C (36°F ถึง 46°F) หรือที่อุณหภูมิห้องไม่เกิน 25°C (77°F) โดยระยะเวลารวมทั้งหมดตั้งแต่การเจาะขวดยาไปจนถึงการบริหารยาไม่ควรเกิน 4 ชั่วโมง

การเก็บรักษา^{19,20}

ขวดยาที่ยังไม่เปิดใช้เก็บในตู้เย็น (2-8°C) ห้ามแช่แข็ง ห้ามเขย่า เก็บขวดยาในกล่องบรรจุยาเดิม เพื่อป้องกันแสง

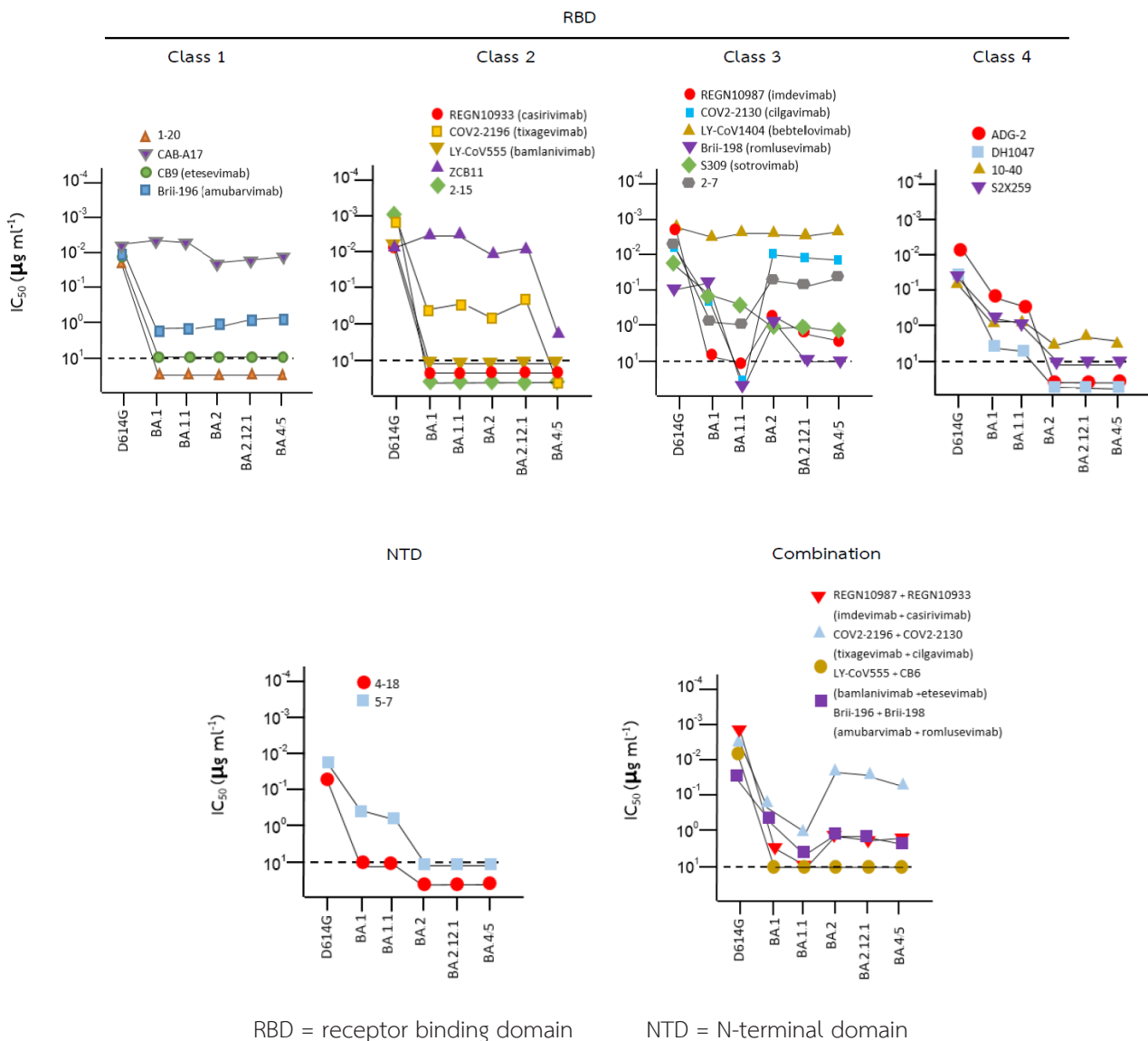
อภิปราย

ปัจจุบันมีผู้ป่วยที่แพ้วัคซีนหรือผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อวัคซีนไม่เพียงพอ ได้แก่ ผู้ป่วยล้างไต ผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงที่จะมีอาการรุนแรงและเสียชีวิตจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 การให้โมโนโคลนอลแอนติบอดีจึงเข้ามามีบทบาทสำคัญ ยา tixagevimab/cilgavimab เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีสูตรผสมออกฤทธิ์ยาว สามารถป้องกันการติดเชื้อ ลดความรุนแรงและอัตราการเสียชีวิตจากโรคโควิด 19 โดยการฉีด 1 ครั้ง สามารถป้องกันการติดเชื้อได้อย่างน้อย 6 เดือน แต่ด้วยปัจจุบันราคา tixagevimab/cilgavimab อยู่ที่ 25,000-29,000 บาทต่อราย²⁴ ทำให้ต้องพิจารณา กลุ่มผู้ป่วยที่จะได้รับยา ตามประกาศแนวทางการให้ LAAB เมื่อวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2565 ได้เลือกให้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่หากติดเชื้อแล้วต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและมีค่าใช้จ่ายในการดูแลสูง ได้แก่ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน หากในอนาคตราคายาลดลงอาจจะขยายเพิ่มเติมไปให้ในผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ได้

จากผลการศึกษา PROVENT¹⁷ โมโนโคลนอลแอนติบอดีสูตรผสม tixagevimab/cilgavimab มีประสิทธิภาพในการป้องกันก่อนการสัมผัสเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้นานอย่างน้อย 6 เดือนต่อการให้ 1 ครั้ง สามารถนำมาใช้ในผู้ที่ภูมิคุ้มกันตอบสนองไม่เพียงพอต่อการรับวัคซีนหรือให้วัคซีนไม่ได้ ทำให้ลดจำนวนผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิต ขนาดยาที่ใช้ คือ tixagevimab 150 มิลลิกรัม และ cilgavimab 150 มิลลิกรัม แต่เนื่องจากมีการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสเป็นสายพันธุ์ BA.1 ทำให้ประสิทธิภาพของยาลดลง องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้ปรับขนาดยาแนะนำเพิ่มขึ้นเป็น tixagevimab 300 มิลลิกรัม และ cilgavimab 300 มิลลิกรัม^{19,25} ในปัจจุบันมีการระบาดของเชื้อไวรัสสายพันธุ์ BA.4 และ BA.5 รวมกันมากกว่าร้อยละ 80 ของสายพันธุ์ทั้งหมด การกลายพันธุ์นี้ทำให้ประสิทธิภาพของโมโนโคลนอลแอนติบอดีหลายตัว

ลดลง²⁶ และสถาบันสุขภาพของสหรัฐอเมริกา (National Institutes of Health; NIH) ไม่แนะนำให้ใช้โมโนโคลนอลแอนติบอดีต่อไปนี้สำหรับโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้แก่ bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab และ sotrovimab^{27,28} สำหรับโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ยังมีประสิทธิภาพดีในการยับยั้งเชื้อไวรัสสายพันธุ์ BA.4 และ BA.5 คือ bebtelovimab และ

tixagevimab/cilgavimab²⁷ สำหรับประเทศไทยขนาดยาที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อ คือ tixagevimab 150 มิลลิกรัม และ cilgavimab 150 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นขนาดยาต่ำกว่าคำแนะนำ แต่ยังมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อไวรัสสายพันธุ์ BA.4 และ BA.5 ได้ดี²⁷ ดังรูปที่ 2 อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของขนาดยานี้และติดตามการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสในอนาคต



รูปที่ 2 ค่า IC₅₀ ในการ neutralizing ของ monoclonal antibodies ต่อสายพันธุ์ D614G และ Omicron (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 27)

บทสรุป

Tixagevimab/cilgavimab เป็นยาฉีดโมโนโคลนอลแอนติบอดีออกฤทธิ์ยาว สูตรผสม ได้รับการรับรองสถานะฉุกเฉิน จากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันก่อนสัมผัส (pre-exposure prophylaxis) โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19) ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปและมีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 40 กิโลกรัม สำหรับประเทศไทย ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ คือ tixagevimab 150 มิลลิกรัม/

cilgavimab 150 มิลลิกรัม และเนื่องจากยาที่นำเข้ามาในช่วงแรกยังมีปริมาณจำกัดจึงควรเลือกกลุ่มเป้าหมายที่เหมาะสมและจำเป็นที่จะได้รับยาเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีด (ปวด ผื่นแดง คัน) ปวดหัว อ่อนเพลีย ไอ ในอนาคตหากมีการระบาดสายพันธุ์ใหม่ ควรมีการตรวจสอบความไวของเชื้อต่อยาเสมอ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ระยะยาว ควรสังเกตและติดตามต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2021;325(21):2204-6. doi: 10.1001/jama.2021.7489.
2. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three doses of an mRNA covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2021;385(7):661-2. doi: 10.1056/NEJMc2108861.
3. Agha ME, Blake M, Chilleo C, Wells A, Haidar G. Sub-optimal response to coronavirus disease 2019 messenger RNA vaccines in patients with hematologic malignancies: a need for vigilance in the postmasking era. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(7):ofab353. doi: 10.1093/ofid/ofab353.
4. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(23):3165-73. doi: 10.1182/blood.2021011568.
5. Chan L, Fuca N, Zeldis E, Campbell KN, Shaikh A. Antibody response to mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in hemodialysis patients with and without prior COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(8):1258-60. doi: 10.2215/CJN.04080321.
6. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(6):105948. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948.
7. Quiros-Roldan E, Amadasi S, Zanella I, Degli Antoni M, Storti S, Tiecco G, et al. Monoclonal antibodies against SARS-CoV-2: current scenario and future perspectives. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(12):1272. doi: 10.3390/ph14121272.
8. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41(9):1141-9. doi: 10.1038/s41401-020-0485-4.
9. Holmes KV. SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1948-51. doi: 10.1056/NEJMp030078.
10. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
11. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-36. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
12. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: what we know? *J Med Virol*. 2020;92(7):719-25. doi: 10.

- 1002/jmv.25766.
13. Millet JK, Whittaker GR. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology*. 2018;517:3-8. doi: 10.1016/j.virol.2017.12.015.
 14. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
 15. Ciottia M, Angelettib S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S, et al. COVID-19 outbreak: an overview. *Chemotherapy*. 2019;64(5-6):215-23. doi: 10.1159/000507423.
 16. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(6):382-93. doi: 10.1038/s41577-021-00542-x.
 17. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) for prevention of covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188-200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620.
 18. AstraZeneca. Evusheld®: summary of product characteristics. In: European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2022 [cited 2023 Jan 26]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evusheld>
 19. AstraZeneca. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Evusheld™ [Internet]. Silver Spring, Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2021 [cited 2022 Sep 16]. Available from: <https://www.fda.gov/media/154701/download>
 20. กรมควบคุมโรค. แนวทางการให้ long acting antibody (LAAB) ในประเทศไทย พ.ศ. 2565 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. 2565 [สืบค้นเมื่อ 10 กันยายน 2565]. สืบค้นจาก: <https://ddc.moph.go.th/uploads/publish/1294120220722013551.pdf>
 21. AstraZeneca. Update on AZD7442 STORM CHASER trial in post-exposure prevention of symptomatic COVID-19 [Internet]. Cambridge: AstraZeneca; 2021 [cited 2022 Sep 16]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/update-on-azd7442-storm-chaser-trial.html>
 22. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(10):985-96. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00180-1.
 23. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):e192-7. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30483-7.
 24. สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สธ.เผยผลศึกษาแอนติบอดี “Evusheld” ป้องกันโควิดในผู้มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง มีความคุ้มค่าในผู้ป่วยล้างไต เตรียมนำมาใช้เพื่อลดการเสียชีวิต [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานนิเทศ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2565 [สืบค้นเมื่อ 28 มกราคม 2566]. สืบค้นจาก: <https://pr.moph.go.th/?url=pr/detail/2/04/175291/>
 25. Tao K, Tzou PL, Kosakovsky Pond SL, Ioannidis JPA, Shafer RW. Susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron variants to therapeutic monoclonal antibodies: systematic review and meta-analysis. *Microbiol Spectr*. 2022;10(4):e0092622. doi: 10.1128/spectrum.00926-22.
 26. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo EM, Pekosz A, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 subvariants. *N Engl J Med*. 2022;387(5):468-70. doi: 10.1056/NEJMc2207519.
 27. Wang Q, Guo Y, Iketani S, Nair MS, Li Z, Mohri H, et al. Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4 and BA.5. *Nature*. 2022; 608(7923):603-8. doi: 10.1038/s41586-022-05053-w.
 28. National Institutes of Health. Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies. In: NIH COVID-19 Treat-

ment Guidelines [Internet]. Bethesda, Maryland:
National Institutes of Health; 2022 [cited 2022 Sep
16]. Available from: <https://www.covid19treatment->

[guidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/](https://www.covid19treatment-guidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/)

Daridorexant: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคนอนไม่หลับ

Daridorexant: A New Approach for Insomnia



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-03-2566

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 มีนาคม 2566

วันที่หมดอายุ : 29 กุมภาพันธ์ 2567

สุวิชา สเวกกุลชล ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

e-mail: dsb35833@gmail.com

Suwitcha Sawekkulchol, B.Sc. in Pharm.

Pharmacy Department,

King Chulalongkorn Memorial Hospital

e-mail: dsb35833@gmail.com

บทคัดย่อ

Daridorexant เป็นยาลำดับที่ 3 ในกลุ่ม selective dual orexin receptor antagonist ถัดจากยา suvorexant และ lemborexant โดย daridorexant ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในวันที่ 7 มกราคม พ.ศ. 2565 และจากองค์การยาแห่งสหภาพยุโรปในวันที่ 29 เมษายน พ.ศ. 2565 ให้เป็นยาสำหรับการรักษาโรคนอนไม่หลับในผู้ป่วยที่เริ่มหลับยากหรือไม่สามารถนอนหลับได้นาน ยาออกฤทธิ์โดยไปยับยั้ง orexin A และ orexin B ในการจับกับ orexin type 1 receptor และ orexin type 2 receptor ทำให้สามารถนอนหลับได้ดีขึ้นโดยลดเวลาในการเข้าสู่การหลับและลดการตื่นในช่วงของการนอนหลับ จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า ในผู้ป่วยทั้งผู้ใหญ่และผู้สูงอายุสามารถทนต่อยาได้ดีและยามีข้อมูลความปลอดภัยสูง รวมทั้งยายังมีประสิทธิภาพในการช่วยทำให้หลับได้ในผู้ป่วยที่นอนไม่หลับโดยยังคงรักษาโครงสร้างของการนอนได้และไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดในเช้าวันถัดมาหลังจากรับประทานยา จากที่กล่าวมาจึงทำให้ daridorexant มีความแตกต่างจากยานอนหลับกลุ่มอื่น ๆ เช่น benzodiazepines, tricyclic antidepressant และ antihistamines

Abstract

Daridorexant is the third selective dual orexin receptor antagonist after suvorexant and lemborexant. It was approved by the U.S. Food and Drug Administration on 7th January 2022 and the European Medicines Agency on 29th April 2022 for treatment of insomnia characterized by difficulties with sleep onset and/or sleep maintenance. Daridorexant blocks the binding of orexin A and orexin B to orexin type 1 receptor and orexin type 2 receptor, presumed to suppress wake drive including improving sleep onset and sleep maintenance. Systematic review showed that daridorexant was well tolerated with a favorable safety profile in adult and elderly patients. It promotes sleep with preserved sleep-architecture and its action leaves no next-morning side effects, which sets it apart from other hypnotic agents such as benzodiazepines, tricyclic antidepressant and antihistamines.

รับบทความ: 14 ตุลาคม 2565

แก้ไข: 11 กุมภาพันธ์ 2566

ตอบรับ: 12 มีนาคม 2566

คำสำคัญ: daridorexant; dual orexin receptor antagonist; โรคนอนไม่หลับ

Keyword: daridorexant; dual orexin receptor antagonist; insomnia

การอ้างอิงบทความ:

สุวิชา สวกกุลชล. Daridorexant: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคนอนไม่หลับ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(1):93-100.

Citation:

Sawekkulchol S. Daridorexant: a new approach for insomnia. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(1):93-100.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายเกี่ยวกับ daridorexant ยาใหม่สำหรับโรคนอนไม่หลับ
2. พิจารณาเลือกใช้ daridorexant ตรงตามข้อบ่งใช้ของผู้ป่วย
3. พิจารณาหยุดยา หรือลดขนาดยา daridorexant ได้

บทนำ

โรคนอนไม่หลับ (insomnia) คือ โรคที่ใช้ระยะเวลาในการนอนตั้งแต่เข้านอนจนถึงหลับ (sleep latency) นานมากกว่า 30 นาที มีการตื่นระหว่างคืนหลังจากหลับไปแล้วและไม่สามารถหลับต่อได้ภายใน 30 นาที มีตื่นนอนเร็วกว่าปกติ โดยมีอาการอย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ประเภทของการนอนไม่หลับแบ่งตาม International Classification of Sleep Disorder ได้ 3 ประเภท คือ (1) การนอนไม่หลับระยะสั้น มีอาการนอนไม่หลับ 3 ครั้งต่อสัปดาห์น้อยกว่า 3 เดือน (2) การนอนไม่หลับเรื้อรัง มีอาการนอนไม่หลับ 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นระยะเวลา 3 เดือนขึ้นไป และ (3) การนอนไม่หลับชนิดอื่น ๆ ที่ไม่สามารถเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคนอนไม่หลับเรื้อรังระยะสั้นได้¹ นอกจากนี้การนอนไม่หลับยังสามารถแบ่งตามสาเหตุได้เป็น การนอนไม่หลับปฐมภูมิ (primary insomnia) และการนอนไม่หลับทุติยภูมิ (secondary insomnia) โดยการนอนไม่หลับปฐมภูมิ จะมีอาการนอนไม่หลับที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคอื่น ๆ รวมถึงการใช้ยาหรือสารต่าง ๆ ส่วนการนอนไม่หลับทุติยภูมิ จะมีอาการนอนไม่หลับที่เกี่ยวข้องกับโรคอื่น ๆ เช่น โรคซึมเศร้า หรือมีความเกี่ยวข้องกับยาหรือสารต่าง ๆ¹ ประชากร 1 ใน 3 ที่นอนไม่หลับ จำนวนร้อยละ 10-15 มีการรายงานการทํากิจกรรมระหว่างวันที่สำคัญบกพร่อง² ดังนั้นปัญหาการนอนไม่หลับหากเกิดขึ้นเป็นระยะเวลา

นานอาจส่งผลกระทบต่อชีวิตประจำวันรวมทั้งมีผลต่อเรื่องสุขภาพ ความสัมพันธ์ส่วนตัว อาชีพ การศึกษา และการเข้าสังคมได้

เป้าหมายของการรักษาการนอนไม่หลับคือ การเพิ่มคุณภาพและจำนวนชั่วโมงในการนอน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการทำกิจกรรมระหว่างวัน และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย คำแนะนำโดยสมาคมเวชศาสตร์การนอนหลับของประเทศสหรัฐอเมริกา (American Academy of Sleep Medicine; AASM) แนะนำให้ใช้วิธีการบำบัดทางความคิดและพฤติกรรม (cognitive-behavioural therapy; CBT) ซึ่งเป็นการรักษาทางเลือกแรกเนื่องจากมีหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์³ แต่อย่างไรก็ตามก็ยังมีผู้ป่วยเป็นจำนวนมากที่ไม่สามารถนอนหลับได้และผู้ป่วยบางส่วนก็ไม่สามารถทำ CBT ได้อย่างสม่ำเสมอ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่ต้องใช้ยานอนหลับในการรักษาโดยยานอนหลับที่มีในปัจจุบัน ได้แก่ ยาในกลุ่ม benzodiazepines, non-benzodiazepines, tricyclic antidepressant, melatonin agonist, antihistamine และ muscle relaxant ส่วนยานอนหลับกลุ่มใหม่คือ selective dual orexin receptor antagonist (DORA) ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) ยาชนิดแรกในกลุ่มคือ suvorexant (Belsomra®) ได้รับการขึ้นทะเบียนในปี พ.ศ. 2557⁴ และยาชนิดที่สองคือ lemborexant

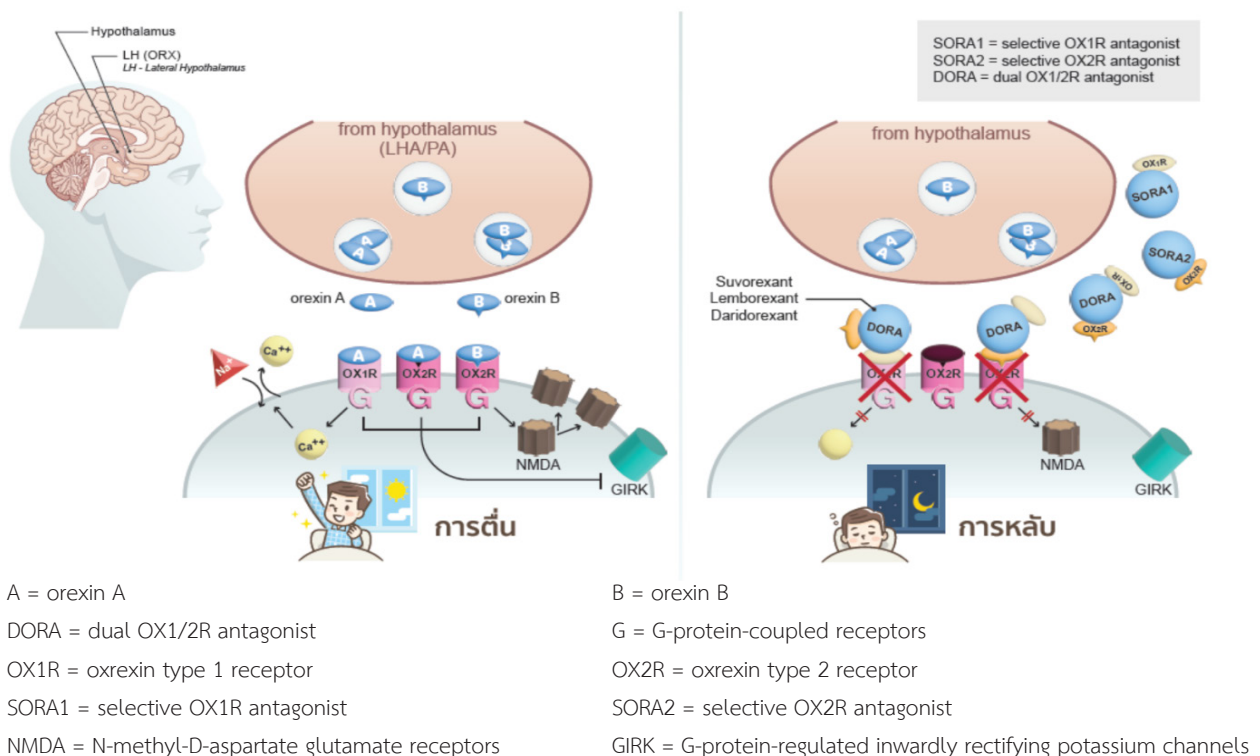
(Dayvigo®) ได้รับการขึ้นทะเบียนในปี พ.ศ. 2562⁵ สำหรับ daridorexant (Quviviq®) เป็นยาลำดับที่สามในกลุ่มนี้ และได้รับการขึ้นทะเบียนจาก U.S. FDA ในวันที่ 7 มกราคม พ.ศ. 2565⁶ และได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (EMA) ในวันที่ 29 เมษายน พ.ศ. 2565⁷

สารสื่อประสาท orexin (hypocretin) ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1998 และพบว่ามีอยู่ 2 ชนิดคือ orexin A (hypocretin-1) และ orexin B (hypocretin-2) โดย orexin ถูกสร้างจากเซลล์ประสาทของสมองส่วน hypothalamus ซึ่งจะส่งสัญญาณผ่าน orexin type 1 receptors (OX1R) และ orexin type 2 receptors (OX2R) โดยทั้ง 2 receptors นี้เป็น G-protein coupled receptors⁸⁻⁹ orexin A จะไปจับกับ OX1R ได้ดีกว่า ในขณะที่ OX2R สามารถจับได้ทั้ง orexin A และ orexin B สารสื่อประสาท orexin จะอยู่ในสมองส่วน lateral, dorsomedial และ peripheral lateral hypothalamus เซลล์ประสาท orexin มีอยู่ประมาณ 70,000

เซลล์ ส่งสัญญาณทั่วสมองและไขสันหลังผ่านก้านสมองสมองส่วน cortical และสมองส่วน limbic ซึ่งจะไปกระตุ้นการส่งสัญญาณประสาทผ่านระบบ cholinergic และ monoaminergic ของ ascending arousal system โดยรูปแบบการกระจายตัวของเซลล์ประสาทเหล่านี้มีความเกี่ยวข้องกับการทำหน้าที่ต่าง ๆ ได้แก่ การควบคุมความอยากอาหาร, metabolism, ระบบการให้รางวัล ความเครียด ระบบการทำงานอัตโนมัติ รวมทั้งควบคุมการตื่นและการนอนหลับ บทบาทของเซลล์ประสาท orexin ในการควบคุมวงจรการหลับและตื่น นำไปสู่การพัฒนาในกลุ่ม dual orexin receptor antagonist สำหรับรักษาโรคนอนไม่หลับ¹⁰ ได้แก่ suvorexant, lemborexant และ daridorexant

กลไกการออกฤทธิ์ของยา

Daridorexant ยับยั้งสารสื่อประสาท orexin A และ orexin B ในการจับกับ OX1R และ OX2R ดังแสดงในรูปที่ 1 ซึ่งผลของยาที่ไปจับกับ OX1R และ OX2R ทำให้



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 11

นอนหลับได้เร็วและนานขึ้น รวมทั้งยับยั้งการกระตุ้นการตื่นตัว¹⁰ นอกจากนั้นยา ยังไม่มีผลกับ neural pathways ที่ส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยในการกระตุ้นระบบประสาท GABA กล่าวคือ ยาไม่ทำให้เกิดอาการนอนไม่หลับที่รุนแรงกว่าตอนที่ยังไม่ได้ใช้ยานอนหลับ (rebound insomnia)

เภสัชพลศาสตร์

Daridorexant มีค่า inhibition constant (Ki) สำหรับ OX1R และ OX2R เท่ากับ 0.47 และ 0.93 nM ตามลำดับ⁶

ผลต่อหัวใจ: การให้ daridorexant ในขนาดแนะนำและขนาดยา 4 เท่าของขนาดสูงสุดที่แนะนำ คือ 200 mg ในอาสาสมัคร พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ทางคลินิกกับการเกิด QT interval ที่นานขึ้น⁶

แอลกอฮอล์: การให้ daridorexant ขนาด 50 mg ครั้งเดียวร่วมกับแอลกอฮอล์ โดยระดับเลือดของยาอยู่ที่ 0.6 g/L จะทำให้เกิดความบกพร่องของการเคลื่อนไหวและความตื่นตัวเพิ่มมากขึ้นได้⁶

Citalopram: การให้ daridorexant ขนาด 50 mg ร่วมกับ citalopram ขนาด 20 mg ในอาสาสมัคร สุขภาพดี ไม่พบความบกพร่องของการเคลื่อนไหวและความตื่นตัวอย่างมีนัยสำคัญ⁶

เภสัชจลนศาสตร์

ระดับยา daridorexant ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างเป็นสัดส่วนเมื่อให้ยาขนาด 25 และ 50 mg ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยาใกล้เคียงกันเมื่อให้ยาหลายครั้งและให้ยาครั้งเดียว โดยยาไม่มีการสะสมในเลือด⁶

การดูดซึมยา

Daridorexant จะถึงระดับความเข้มข้นของยาสูงสุด (Cmax) ภายใน 1-2 ชั่วโมง โดยยามีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 62 ในอาสาสมัคร สุขภาพดี อาหารไขมันและแคลอรีสูงจะทำให้ Tmax นานขึ้นกว่าปกติประมาณ 1.3 ชั่วโมง และลดค่า Cmax ได้ร้อยละ 16⁶

การกระจายตัวของยา

ค่าปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) อยู่ที่ 31 ลิตร ค่า protein binding ร้อยละ 99.7 และ blood to plasma ratio เท่ากับ 0.64⁶

การกำจัดยา

ค่าครึ่งชีวิต (half-life; $t_{1/2}$) อยู่ที่ประมาณ 8 ชั่วโมง⁶

การเปลี่ยนแปลงสภาพยา

ยาส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพผ่านเอนไซม์ CYP3A4 ประมาณร้อยละ 89 ซึ่งส่วนใหญ่ผ่านกระบวนการ oxidative transformations มีประมาณน้อยกว่าร้อยละ 3 ที่ยาถูกเปลี่ยนแปลงสภาพผ่านเอนไซม์ CYP ตัวอื่น⁶

การขจัดยา

ยาถูกขจัดออกจากร่างกายทางอุจจาระเป็นหลัก ประมาณร้อยละ 57 ส่วนยาอีกประมาณร้อยละ 28 ถูกขจัดออกทางปัสสาวะในรูปของ metabolites และมียาในรูป parent drug น้อยมากที่ถูกพบในอุจจาระและปัสสาวะ⁶

ปฏิกิริยาระหว่างยา

เนื่องจากยาถูกเปลี่ยนแปลงสภาพผ่านเอนไซม์ CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้รับประทาน daridorexant ร่วมกับยาในกลุ่ม strong CYP3A4 inhibitors เช่น itraconazole, clarithromycin และยาในกลุ่ม strong CYP3A4 inducers เช่น rifampicin, carbamazepine สำหรับยาในกลุ่ม moderate CYP3A4 inhibitors เช่น fluconazole, verapamil แนะนำให้ลดขนาดยาเป็น 25 mg วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน⁶

Daridorexant เป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นที่สุดในกลุ่ม selective dual orexin receptor antagonist คือ 8 ชั่วโมง⁶ และยาทั้ง 3 ตัวในกลุ่มนี้ ส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดยเอนไซม์ CYP3A4 โดยมีข้อมูลแสดงตามตารางที่ 1

การศึกษาทางคลินิก

จากการศึกษาในหนูทดลอง การให้ daridorexant ที่ขนาด 30 mg/kg ช่วยลดการใช้เวลาในการตื่นตัวร้อยละ

ตารางที่ 1 ข้อมูลเปรียบเทียบของยาในกลุ่ม selective dual orexin receptor antagonist⁴⁻⁶

รายการยา	ขนาดยาที่ แนะนำ	ค่าครึ่งชีวิต	การเปลี่ยน สภาพยา	ปฏิกิริยาระหว่างยา
Suvorexant	10–20 mg	12 ชั่วโมง	เอนไซม์ CYP3A4	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ strong CYP3A4 inhibitors หรือ inducers
Lemborexant	5–10 mg	17–19 ชั่วโมง	เอนไซม์ CYP3A4	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ strong CYP3A4 inhibitors หรือ inducers
Daridorexant	25–50 mg	8 ชั่วโมง	เอนไซม์ CYP3A4	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ strong CYP3A4 inhibitors หรือ inducers

ละ 22 รวมทั้งช่วยเพิ่มการใช้เวลาสำหรับ non-REM sleep ร้อยละ 29 และ REM sleep ร้อยละ 84 โดยเมื่อเปรียบเทียบกับหนุทดลองที่ไม่ได้รับยา สัดส่วนของ non-REM sleep และ REM sleep ในช่วงเวลานอนทั้งหมดของหนุที่ได้รับยาจะมากกว่า นอกจากนี้ยายังลดระยะเวลาก่อนเข้าสู่การนอนแบบ non-REM sleep และ REM sleep อย่างมีนัยสำคัญด้วย¹²

จากการศึกษาประสิทธิภาพของ daridorexant ในผู้ป่วยโรคนอนไม่หลับจำนวน 2 การศึกษา¹³ ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยรวมทั้งหมด 1,854 คน ในการศึกษาที่ 1 มีผู้ป่วย 930 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ daridorexant ในขนาด 25 mg จำนวน 310 คน และขนาด 50 mg จำนวน 310 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวน 310 คน ซึ่งให้รับประทานยาวันละ 1 ครั้งในตอนเย็น และในการศึกษาที่ 2 มีผู้ป่วย 924 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ daridorexant ในขนาด 25 mg จำนวน 309 คน และขนาด 10 mg จำนวน 307 คน (ขนาด 10 mg เป็นขนาดที่ไม่ได้แนะนำในการรักษา) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวน 308 คน ซึ่งให้รับประทานยาวันละ 1 ครั้ง ในตอนเย็น โดยทั้ง 2 การศึกษาให้ยาเป็นระยะเวลา 3 เดือน ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ผลลัพธ์หลักที่วัดผลจากการตรวจสรีรวิทยาการนอนหลับ (polysomnography) มีการเปลี่ยนแปลง ได้แก่ ระยะเวลาตั้งแต่เข้านอนจนถึงช่วงที่นอนหลับได้นาน (latency to persistent sleep; LPS) และความเปลี่ยนแปลงของการตื่นตัวหลังนอนหลับ (wake after sleep onset; WASO) จากค่าพื้นฐานที่

เดือนที่ 1 และเดือนที่ 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย LPS จะวัดผลในเรื่องการเริ่มนอนหลับ (sleep onset) ส่วน WASO จะวัดผลในเรื่องการนอนอย่างต่อเนื่อง (sleep maintenance) สำหรับผลลัพธ์รองในการศึกษา คือ การวัดความเปลี่ยนแปลงของระยะเวลาการนอนทั้งหมดที่รายงานโดยผู้ป่วย (self-reported total sleep time; sTST) และคะแนนหัวข้อการนอนหลับจากแบบประเมิน IDSIQ (IDSIQ sleepiness domain score) ซึ่งในการศึกษาที่ 1 พบว่า เมื่อครบ 1 เดือน ค่า WASO ลดลง 22.8 นาที (p -value < 0.0001) และลดลง 12.2 นาที (p -value < 0.0001) สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 50 และ 25 mg ตามลำดับ และเมื่อครบ 3 เดือน ค่า WASO ลดลง 18.3 นาที (p -value < 0.0001) และลดลง 11.9 นาที (p -value < 0.0001) สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 50 และ 25 mg ตามลำดับ ทั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่า ค่า LPS ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 50 mg ลดลง 11.4 นาที (p -value < 0.0001) หลังครบ 1 เดือน และลดลง 11.7 นาที (p -value < 0.0001) หลังครบ 3 เดือน ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 25 mg ลดลง 8.3 นาที (p -value = 0.0005) หลังครบ 1 เดือน และลดลง 7.6 นาที (p -value = 0.0015) หลังครบ 3 เดือน โดยกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 50 และ 25 mg พบว่า sTST เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ IDSIQ sleepiness domain score ดีขึ้นในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แต่มีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 50 mg ส่วนในการศึกษาที่ 2 พบว่า เมื่อครบ 1 เดือน ค่า WASO ลดลง 11.6

นาที่ (p -value = 0.001) และเมื่อครบ 3 เดือนลดลง 10.3 นาที่ (p -value = 0.0028) สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 25 mg ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม การได้รับยาในขนาด 25 mg ไม่สัมพันธ์กับความแตกต่างของค่า LPS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งที่ 1 และ 3 เดือน สำหรับผลลัพธ์รองพบว่า การได้รับยาในขนาด 25 mg สัมพันธ์กับ sTST ที่ดีขึ้นแต่ไม่สัมพันธ์กับ IDSIQ sleepiness domain score ขณะที่การได้รับยาในขนาด 10 mg ไม่สัมพันธ์กับความเปลี่ยนแปลงของผลลัพธ์ใด ๆ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในส่วนประสิทธิภาพของยา daridorexant มีความใกล้เคียงกันสำหรับกลุ่มผู้ป่วยในด้านอายุ เพศ เชื้อชาติ และภูมิภาค

จากการศึกษาในมนุษย์เรื่องความสามารถทำให้ติดยา¹⁴ ซึ่งมีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 63 คน ผลของการให้ daridorexant ครั้งเดียวในขนาด 50 mg, 100 mg และ 150 mg zolpidem 30 mg และ suvorexant 150 mg เทียบกับยาหลอกพบว่า ที่ขนาดยา 50 mg มีความสามารถทำให้ติดยาได้น้อยกว่า zolpidem 30 mg และ suvorexant 150 mg อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็มีความสามารถทำให้ติดยาได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนในขนาด 100 mg และ 150 mg (ขนาดยาเป็น 2 และ 3 เท่า ของขนาดยาที่แนะนำ) มีความสามารถทำให้ติดยาได้เทียบเท่า zolpidem 30 mg และ suvorexant 150 mg

จากการศึกษาผลของ daridorexant ต่อประสิทธิภาพการขับรถในช่วงเช้าวันถัดมาของผู้สูงอายุ⁶ เมื่อให้ยาเพียงครั้งเดียวและหลายครั้งในช่วงกลางคืน พบว่าการให้ยาในขนาด 50 mg และ 100 mg (ขนาดยาเป็น 2 เท่าของขนาดยาที่แนะนำ) เทียบกับ zopiclone ที่เป็นยานอนหลับในกลุ่ม nonbenzodiazepines ในขนาด 7.5 mg มีผลทำให้ประสิทธิภาพการขับรถในเช้าวันถัดมาบกพร่องได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกหลังจากให้ยาครั้งเดียว ในส่วนผลของการให้ daridorexant ในขนาด 50 mg และ 100 mg ติดต่อกัน 4 คืน จะไม่มีผลกระทบสำหรับประสิทธิภาพในการขับรถอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่

อย่างไรก็ตามในการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยบางรายมีความบกพร่องในการขับรถเพิ่มขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำเมื่อรับประทานยาว่า ความสามารถในการขับรถในเช้าวันถัดมาอาจบกพร่องได้ หลังจากรับประทานยาในช่วงกลางคืนแล้ว⁶

ข้อบ่งใช้

Daridorexant ได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองจาก U.S. FDA สำหรับการรักษาโรคนอนไม่หลับในผู้ป่วยที่เริ่มหลับยากหรือไม่สามารถนอนหลับได้นาน⁶

ขนาดยา

ขนาดยาที่แนะนำคือ 25–50 mg ต่อวัน โดยเริ่มรับประทานยาภายใน 30 นาทีก่อนเข้านอน และมีระยะเวลาการนอนอย่างน้อย 7 ชั่วโมง⁶

ขนาดยาในกลุ่มประชากรเฉพาะ

ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของตับระดับปานกลาง (Child-Pugh score เท่ากับ 7-9) แนะนำให้ยาในขนาด 25 mg และผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของตับระดับสูง (Child-Pugh score มากกว่าหรือเท่ากับ 10) ไม่แนะนำให้รับประทานยา⁶

คำเตือนและข้อระวังในการใช้ยา

1. Daridorexant มีผลในการกดระบบประสาทส่วนกลาง จึงเกิดความบกพร่องในการทำกิจกรรมระหว่างวัน เช่น การขับรถ นอกจากนั้น การรับประทานร่วมกับยาที่กดประสาทส่วนกลางอื่น ๆ เช่น ยาในกลุ่ม benzodiazepines, opioids, tricyclic antidepressants และแอลกอฮอล์ อาจเพิ่มความเสี่ยงในการกดประสาทส่วนกลางได้ ยายังทำให้เกิดอาการง่วงซึมได้ ดังนั้นในผู้ป่วยสูงอายุจึงต้องระวังเป็นพิเศษในเรื่องการหกล้ม⁶

2. อาการซึมเศร้าแย่งลง หรือมีความคิดอยากฆ่าตัวตายได้ จำเป็นต้องมีการติดตามอาการอย่างใกล้ชิดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัญหาทางจิตเวช⁶

3. อาการผีอำ (sleep paralysis) การเห็นภาพหลอนขณะกำลังจะหลับ (hypnopompic hallucinations) และอาการคล้ายกล้ามเนื้ออ่อนแรง (cataplexy-like symptoms)⁶

4. พฤติกรรมการนอนที่ซับซ้อน ได้แก่ อาการนอนละเมอเดิน อาการนอนละเมอขับรถ และการทำกิจกรรมต่าง ๆ โดยที่ยังไม่ตื่นอย่างเต็มที่ ควรพิจารณาหยุดยาทันทีที่เกิดเหตุการณ์เหล่านี้⁶

5. กรณีมีการกดทางเดินหายใจ ควรพิจารณาหยุดยา ในส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับปานกลางที่จำเป็นต้องใช้เครื่องอัดอากาศขณะหายใจเข้า หรือผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับสูง และผู้ป่วยปอดอุดกั้นเรื้อรัง ยังไม่มีการศึกษาในการให้ daridorexant⁶

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ของยาที่พบบ่อย (มีรายงาน $\geq$ ร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่ได้รับ daridorexant ซึ่งมีอุบัติการณ์เกิด $\geq$ ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก) ได้แก่ เยื่อจมูกและลำคออักเสบ (nasopharyngitis) ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ คลื่นไส้ ง่วงนอน และอ่อนเพลีย ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อย ได้แก่ อาการผีอำ (sleep paralysis) การเห็นภาพหลอนขณะกำลังจะหลับ (hypnopompic hallucinations)¹⁰

ความเป็นพิษของยา

จากการศึกษาในสุนัข การให้ยาในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 30 mg/kg/day พบว่า สุนัขมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยระดับยาที่สังเกตไม่พบอาการคือ 20

mg/kg/day⁶

ข้อห้ามในการใช้ยา

ห้ามใช้ daridorexant ในผู้ป่วยโรคลมหลับ (narcolepsy)⁶

การติดตามการใช้ยา

ควรมีการประเมินและทบทวนค่าการทำงานของตับอย่างสม่ำเสมอเพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่เหมาะสม¹⁰

สรุป

Daridorexant เป็นยาในกลุ่ม selective dual orexin antagonist (DORA) ที่สามารถผ่านเข้าสู่สมองได้ดี ออกฤทธิ์ได้เร็ว ข้อดีที่ดีกว่ายาในกลุ่มเดียวกันคือ ยามีค่าครึ่งชีวิตสั้นทำให้ยาไม่ส่งผลข้างเคียงหรือมีผลข้างเคียงน้อยในเช้าวันถัดมาหลังจากที่รับประทานยา ผู้ป่วยสามารถทำกิจกรรมต่าง ๆ ระหว่างวันได้ดีขึ้น และที่สำคัญ ยาช่วยให้สามารถนอนหลับโดยยังคงรักษาโครงสร้างของการนอนได้ นอกจากนั้นยายังมีข้อมูลความปลอดภัยสูงทั้งในผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ รวมทั้งพบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงน้อย เช่น ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ คลื่นไส้ ง่วงนอน และอ่อนเพลีย ซึ่งข้อดีเหล่านี้ทำให้ daridorexant แตกต่างจากยานอนหลับรุ่นเดิม เช่น ยาในกลุ่ม benzodiazepines, tricyclic antidepressant และ antihistamines สำหรับประเทศไทย daridorexant จะเป็นอีกหนึ่งทางเลือกสำหรับการรักษาโรคนอนไม่หลับในอนาคต เมื่อยาได้รับการขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแล้ว

เอกสารอ้างอิง

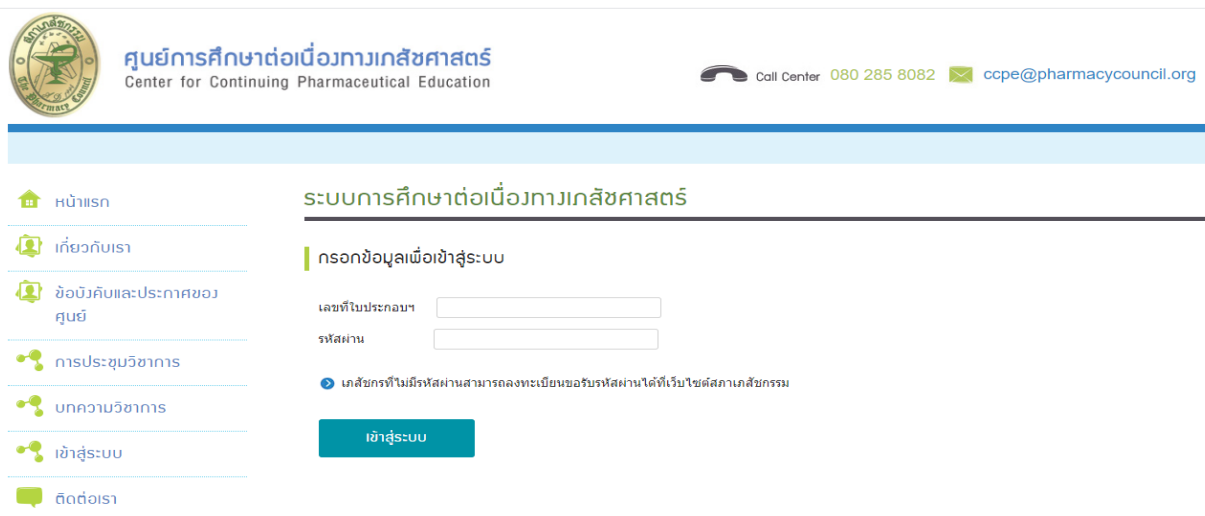
1. ธิติมา ณรงค์ศักดิ์, ธิติมา สงวนวิชัยกุล, วงพงค์ ตรีสทิธิวณิช. การนอนหลับและสุขอนามัยการนอนหลับ. วารสารสถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จเจ้าพระยา. 2563;14(2):69-85.
2. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):487-504.
3. Edinger JD, Means MK. Cognitive-behavioral therapy for primary insomnia. *Clin Psychol Rev*. 2005; 25(5):539-58.
4. Merck Sharp & Dohme LLC. BELSOMRA [Prescribing information]. Rahway, NJ: Merck & Co., Inc.; 2022 [cited 2022 Oct 12]. Available from: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/b/belsomra/belsomra_pi.pdf
5. Eisai Inc. DAYVIGO [Prescribing information]. Nutley, NJ: Eisai Inc.; 2022 [cited 2022 Oct 12]. Available from: <https://www.dayvigo.com/-/media/Files/DAYVIGO/PDF/prescribing-information.pdf>
6. Idorsia Pharmaceuticals US Inc. QUVIVIQ [Prescribing information]. Radnor, PA: Idorsia Pharmaceuticals US Inc.; 2022 [cited 2022 Oct 12]. Available from: https://www.idorsia.us/documents/us/label/Quviviq_PI.pdf
7. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for Quviviq. International non-proprietary name: daridorexant. Procedure No. EMEA/H/C/005 634/0000 [Internet]. Amsterdam: EMA; updated 2022 [cited 2022 Oct 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/quviviq-epar-public-assessment-report_en.pdf
8. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998;92(4):573-85.
9. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(1):322-7.
10. Khouzam HR, Jackson S. Orexin receptor antagonist: alternative treatment of primary insomnia. *J Neurol Neurorehabilit Res*. 2022;4(2):16-9.
11. Stahl SM. Mechanism of action of suvorexant. *CNS Spectr*. 2016;21(3):215-8.
12. Treiber A, de Kanter R, Roch C, Gatfield J, Boss C, von Raumer M, et al. The use of physiology-based pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling in the discovery of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;362(3):489-503.
13. Mignot E, Mayleben D, Fietze I, Leger D, Zammit G, Bassetti CLA, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol*. 2022;21(2):125-39.
14. Ufer M, Kelsh D, Schoedel KA, Dingemanse J. Abuse potential assessment of the new dual orexin receptor antagonist daridorexant in recreational sedative drug users as compared to suvorexant and zolpidem. *Sleep*. 2022;45(3):zsab224. doi: 10.1093/sleep/zsab224.

คำชี้แจง

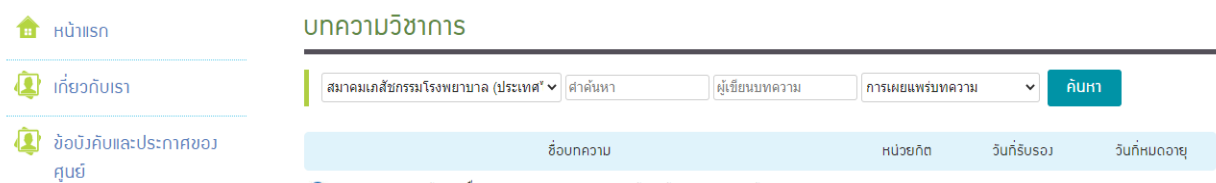
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

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

