



นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

การพัฒนาบัญชีทางการของไลน์ สำหรับติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด

หลังจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล269

ถิรวิมล โมราสุข, นันทวรรณ กิติกรณารณ

ปัญหาด้านยาในผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองที่ใช้กัญชาทางการแพทย์ที่บ้าน286

มฤดี มณีรัตน์

ผลของการประสานรายการยา ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง โรงพยาบาลทั่วไปแห่งหนึ่ง298

ชมพูนุท พัฒนจักร, เพชรรัตน์ดา ราชดา

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

โคลชิซินเหนียวทำให้เกิดอาการปลายประสาทอักเสบในผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง:

รายงานกรณีศึกษา308

รัชดา สุวรรณรัตน์, วรณิดา ใจสมคม

ผู้ป่วยโรคโควิด-19 เกิดภาวะเลือดออกใต้ผิวหนังขนาดใหญ่หลังได้รับยากลุ่มเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ...320

อรุศรี อัมสมบุญ, ยุดา สุธีรคันต์, พิชชาภา แก้วกัน

พิษวิทยา (Toxicology)

พิษวิทยาของเฮพาริน338

พรชนก มนแก้ว

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

Methylphenidate SODAS: ยารักษาโรคสมาธิสั้นรูปแบบออกฤทธิ์นาน351

อรรณพ ภูประดิษฐ์, ณัฐวรรณ ชูสกุล

คูพิลูแมบ ยารักษาโรคผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนัง371

วิภาณี อุไรสกุล, นิตี โอสิริสกุล, รุ่งรดา โนนุช

Inclisiran: ยาลดไขมันตัวแรกในกลุ่ม small interfering RNA (siRNA)

ที่ใช้ป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงแข็ง386

อาวีภา อายม่น, ธัญญรัตน์ เกียรติธำรงนา, พิชชาภา แก้วกัน

(ต่อ... ปกหลัง)

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. ภญ. ธิตา นิงสานนท์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภญ. ปรานี ภิญโญพัฒน์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภก. อำนวย พฤกษ์ภาคภูมิ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

บรรณาธิการ

(Editor in Chief)

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

รองบรรณาธิการ

(Associate Editors)

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

กองบรรณาธิการ

(Editorial Board)

รศ.ดร.ภก. จีรพงศ์ สุขศิริวรพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ภญ.เจนนิษฐ์ มีนวัฒนา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ภญ. ศยามล สุขชา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ภก. ศุภทัต ชุมชุมวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ศ.ภญ. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
รศ.ดร.ภก. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผศ.ดร.ภญ. สิริพรรณ พัฒนาฤดี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ศ.ดร.ภญ. 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. มณวรรตน์ เลหาจิรพันธ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
ภญ. อัมพร อยู่บาง สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ผู้จัดการวารสาร
(TJHP Manager) ภญ. มยุรี องค์กรเจริญ

ฝ่ายศิลป์
(Graphic & Design) ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ

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

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

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

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

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

Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ปีที่ 33 ฉบับที่ 3 ก.ย. - ธ.ค. 2566

Vol 33 No 3 Sep - Dec 2023

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

การพัฒนาบัญชีทางการของไลน์ สำหรับติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด หลังจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล269
ถิรภูมิ โมราสุข, นันทวรรณ กิตติกรณากรณ์

ปัญหาต้านยาในผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองที่ใช้กัญชาทางการแพทย์ที่บ้าน286
มฤตติ มณีรัตน์

ผลของการประสานรายการยา ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง โรงพยาบาลทั่วไปแห่งหนึ่ง298
ชมพูนุท พัฒนจักร, เพชรรัตน์ดา ราชดา

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

โคลิซินเหนียวทำให้เกิดอาการปลายประสาทอักเสบในผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง: รายงานกรณีศึกษา308
รัชดา สุวรรณรัตน์, วรณิดา ไจสมคม

ผู้ป่วยโรคโควิด-19 เกิดภาวะเลือดออกใต้ผิวหนังขนาดใหญ่หลังได้รับยากลุ่มเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ320
อุศรี อัมสมบุญ, ยุตา สุธีรานต์, พิษภาภา แก้วกัน

พิษวิทยา (Toxicology)

พิษวิทยาของเฮพาริน338
พรชนก มนแก้ว

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

Methylphenidate SODAS: ยารักษาโรคสมาธิสั้นรูปแบบออกฤทธิ์นาน351
อรอนพ ภูประดิษฐ์, ณัฐวรรณ ชูสกุล

คู่มือแบบ ยารักษาโรคผิวหนังแพ้ผิวหนัง371
วิภาณี อุไรสกุล, นิตติ โอสิริสกุล, รุ่งดา โสนุช

Inclisiran: ยาลดไขมันตัวแรกในกลุ่ม small interfering RNA (siRNA) ที่ใช้ป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงแข็ง386
อาวิกา อายุมัน, ธัญญรัตน์ เกียรติธาริษา, พิษภาภา แก้วกัน

บทความปริทัศน์ (Review Article)

บทบาทของสารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วยในการรักษาอาการเสียงดังในหู401
สุรัชย์ ชีววิวัฒน์

ยาชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือดโดยตรงสำหรับการรักษาโรคหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคมะเร็ง409
ทักษิณ จันทรังสิห์, ปุณยวีร์ พิษสะกะ, ภาสุนัน ดำรงค์ชัย

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

Perfluorohexyloctane: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคตาแห้ง422
ลลิตทิพย์ ภัทรแสงไทย

Edaravone ทางเลือกใหม่สำหรับโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง433
สมลักษณ์ หิริญญโชค

Psoralen-UVA กับการรักษาโรคสะเก็ดเงิน446
ธัชสินี กาญจนอลกรณ์

ดัชนี (Index)462

บทบรรณาธิการ

วารสารฉบับส่งท้ายของปี พ.ศ. 2566 นี้มีบทความจำนวน 14 เรื่อง มีทั้งบทความนิพนธ์ต้นฉบับ บทความรายงานผู้ป่วย บทความพิชิตยา บทความข้อมูลยา บทความนิพนธ์ปริทัศน์ และบทความการศึกษาต่อเนื่อง

บทความนิพนธ์ต้นฉบับ จำนวน 3 เรื่อง ได้แก่ (1) การพัฒนาบัญชีทางการของไลน์สำหรับติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด หลังจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล (2) ปัญหาด้านยาในผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองที่ใช้กัญชาทางการแพทย์ที่บ้าน (3) ผลของการประสานรายการยาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง โรงพยาบาลทั่วไปแห่งหนึ่ง

ตามมด้วยรายงานผู้ป่วย 2 เรื่อง เรื่องแรก คือ โคลชิซินเหนียวทำให้เกิดอาการปลายประสาทอักเสบในผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง: รายงานกรณีศึกษา และเรื่องที่สองคือ ผู้ป่วยโรคโควิด-19 เกิดภาวะเลือดออกใต้ผิวหนังขนาดใหญ่หลังได้รับยากลุ่มเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ

บทความพิชิตยา จำนวน 1 เรื่อง คือเรื่อง พิชิตยาของเฮพาริน

ส่วนบทความข้อมูลยาในวารสารฉบับนี้มี 3 เรื่อง ได้แก่ (1) Methylphenidate SODAS: ยารักษาโรคสมาธิสั้นรูปแบบออกฤทธิ์นาน (2) ดูปิลูแมบ ยารักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (3) Inclisiran: ยาลดไขมันตัวแรกในกลุ่ม small interfering RNA (siRNA) ที่ใช้ป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงแข็ง

ตามมด้วยบทความนิพนธ์ปริทัศน์ 2 เรื่อง คือ (1) บทบาทของสารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วย ในการรักษาอาการเสียงดังในหู และ (2) ยาชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือดโดยตรง สำหรับการรักษาโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

ท้ายสุดของวารสารฉบับนี้เป็นบทความการศึกษาต่อเนื่องจำนวน 3 เรื่อง ได้แก่ (1) Perfluorohexyloctane: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคตาแห้ง (2) Edaravone: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (3) Psoralen-UVA กับการรักษาโรคสะเก็ดเงิน ผู้อ่านสามารถอ่านบทความการศึกษาต่อเนื่องทั้ง 3 เรื่องนี้ได้โดยไปที่ www.ccpe.pharmacycouncil.org และตอบคำถามเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิตได้

รองศาสตราจารย์ ดร. เกสักรหญิง บุชบา จินดาวิจักษณ์
บรรณาธิการ

การพัฒนาบัญชีทางการของไลน์ สำหรับติดตามอาการไม่พึงประสงค์ จากยาเคมีบำบัด หลังจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล

Development of LINE Official Account for Remote Monitoring of Chemotherapy Side-Effects in Cancer Patients after Discharge from Hospital

ธีรวุฒิ โมราสุข, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลกำแพงเพชร
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: thirawut_morasuk@hotmail.com

Thirawut Morasuk, Pharm.D.
Pharmacy Department, Kamphaeng Phet Hospital
Corresponding author e-mail:
thirawut_morasuk@hotmail.com

นันทวรรณ กิติกรณารักษ์
ภ.บ., ภบ.(บริหารเภสัชกรรม), วท.ด.(เภสัชศาสตร์)
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
e-mail: nantawarn.k@cmu.ac.th

Nantawan Kitikannakorn
B.Pharm, Pharm.D, Ph.D. (Pharmacy)
Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University
e-mail: nantawarn.k@cmu.ac.th

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: โรงพยาบาลกำแพงเพชรมีผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มมากขึ้น แต่เภสัชกรมีจำนวนเท่าเดิม ภาระงานที่มากขึ้นทำให้มีข้อจำกัดด้านเวลาในการให้ข้อมูลและคำแนะนำการจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์ จึงมีความจำเป็นในการพัฒนาเครื่องมือที่ช่วยในการติดตามและให้คำแนะนำทางไกลหลังจากผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

วัตถุประสงค์: เพื่อพัฒนาและศึกษาประสิทธิภาพของบัญชีทางการของไลน์ที่ใช้เป็นเครื่องมือในกระบวนการติดตามและให้คำแนะนำทางไกลสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด

วิธีวิจัย: การศึกษานี้เป็นรูปแบบการวิจัยและพัฒนา แบ่งเป็น 3 ระยะ ระยะที่ 1 ทบทวนวรรณกรรมและจัดทำแผนผังการไหลของข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด 4 สูตร ระยะที่ 2 พัฒนาระบบติดตามผู้ป่วยด้วยบัญชีทางการของไลน์ ระยะที่ 3 ศึกษาประ-

Abstract

Background: The number of cancer patients receiving chemotherapy at Kamphaeng Phet Hospital has increased, but the number of pharmacists remains the same. The increased workload has led to time constraints in providing information and advice on how to manage side effects. Therefore, there is a need to develop tools to help remote monitoring and providing guidance for patients after they are discharged from the hospital.

Objectives: To develop the LINE Official Account (LINE OA) used in the process of remotely monitoring and providing management advice of adverse effects after patients have received chemotherapy, and determine its performance.

ประสิทธิภาพของเครื่องมือ จากการทดสอบใช้จริงของผู้ป่วยหรือญาติ 20 คน ด้วยกรณีศึกษาเสมือนจริง และแบบสอบถามความพึงพอใจ

ผลการวิจัย: บัญชีทางการของไลน์ที่พัฒนาขึ้นมีระบบประเมินอาการและระดับความรุนแรง การตอบกลับคำแนะนำที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะราย สำหรับ 10 กลุ่มอาการ ข้อมูลการใช้งานที่บันทึกในระบบจะช่วยให้เภสัชกรติดตามอาการผู้ป่วยย้อนหลังได้ เครื่องมือที่พัฒนามีประสิทธิภาพดี มีความง่ายต่อการใช้งาน จากผลการศึกษาได้สำเร็จทันเวลา การฝึกขั้นตอนอยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย และมีความพึงพอใจของผู้ใช้งานอยู่ในเกณฑ์ดีและดีมาก

สรุปผล: บัญชีทางการของไลน์ที่พัฒนาขึ้นเหมาะสมที่จะนำไปเป็นเครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการทำงานติดตามและให้คำแนะนำจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางไกล ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดได้

Method: This study is a research and development model, consisting of three phases. Phase 1: A literature review and the development of a data flow diagram for monitoring and managing chemotherapy side effects from 4 chemotherapy regimens. Phase 2: The development of a patient monitoring system using a LINE OA. Phase 3: The evaluation of performance of the tool through a case study with 20 patients or their caregiver and a satisfaction survey.

Results: The LINE OA's that has been developed includes an assessment of symptoms and severity levels and provides tailored guidance for 10 symptom groups. The data recorded in the system allow pharmacists to retrospectively monitor patient symptoms. It is effective, user-friendly, and successfully met the target objectives and deadlines of the case study. The rate of error was within acceptable limits, and user satisfaction was high to very high.

Conclusion: The LINE OA that has been developed is suitable to be used as a tool for remote monitoring and providing guidance in managing chemotherapy-related side effects for patients.

คำสำคัญ: การพัฒนาบัญชีทางการของไลน์; อาการไม่พึงประสงค์; ยาเคมีบำบัด

Keyword: development of LINE official account; side effects; chemotherapy

การอ้างอิงบทความ:

ธีรฤดี โมราสุข, นันทวรรณ กิตติกรณากรณ์. การพัฒนาบัญชีทางการของไลน์ สำหรับติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด หลังจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3):269-85.

Citation:

Morasuk T, Kitikannakorn N. Development of LINE official account for remote monitoring of chemotherapy side-effects in cancer patients after discharge from hospital. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3):269-85.

บทนำ

องค์การอนามัยโลกรายงานผู้ป่วยโรคมะเร็งทั่วโลกมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นพบผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ประมาณ 18.1 ล้านคนในปี พ.ศ. 2561 และอาจเพิ่มขึ้นเป็น 29.4 ล้านคนในปี พ.ศ. 2583¹ สถิติจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติปี พ.ศ. 2563 พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งในประเทศไทยมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเช่นกัน² โดยสถานการณ์ของโรงพยาบาลกำแพงเพชรในปี พ.ศ.2563 พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 926 ราย มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก 643 ราย มะเร็งตับ 307 ราย และมะเร็งปอด 259 ราย ตามลำดับ ซึ่งการรักษาโรคมะเร็งนั้นมิได้หลายวิธี การศึกษาที่ผ่านมาพบว่ายาเคมีบำบัดยังคงมีบทบาทสำคัญในการออกฤทธิ์ต้านหรือทำลายเซลล์มะเร็ง ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง มีผลให้การรอดชีวิตของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น³ แต่ในขณะเดียวกันยาเคมีบำบัดก็จะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้เช่นกัน จากข้อมูลการให้บริการผู้ป่วยของโรงพยาบาลกำแพงเพชรในปี พ.ศ.2563 พบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด ได้แก่ เม็ดเลือดแดงต่ำ (ร้อยละ 22) อาการชาปลายมือปลายเท้า (ร้อยละ 21) เยื่อบุในช่องปากอักเสบ (ร้อยละ 14) เบื่ออาหาร (ร้อยละ 13) อาการคลื่นไส้ อาเจียน (ร้อยละ 11) ท้องเสีย (ร้อยละ 6) เม็ดเลือดขาวต่ำ (ร้อยละ 5) ท้องผูก (ร้อยละ 3) และเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 2) เป็นต้น โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่เป็นอาการที่สามารถป้องกันได้ และมักเกิดขึ้นภายใน 1 ถึง 2 สัปดาห์หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่ผู้ป่วยกลับจากการรักษาตัวในโรงพยาบาลไปแล้ว หากได้รับการจัดการที่ไม่เหมาะสม อาจทำให้มีอาการที่รุนแรงมากขึ้นส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง

กลุ่มงานเภสัชกรรมโรงพยาบาลกำแพงเพชรตระหนักถึงความสำคัญด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาของผู้ป่วย จึงกำหนดให้มีเภสัชกรทำหน้าที่ในการบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพช่วยเพิ่มความรู้ความเข้าใจและการปฏิบัติตามคำแนะนำเกี่ยวกับยาเคมีบำบัด ลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย^{4,5} จากการปฏิบัติงานที่

ผ่านมา ยังพบปัญหาและอุปสรรคที่ส่งต่อการติดตามและให้คำแนะนำการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ในส่วน ofเภสัชกร (ผู้ให้บริการ) คือ มีผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดมากขึ้นในแต่ละปี ส่งผลให้เภสัชกรมีภาระงานที่มากขึ้น เนื่องจากมีเภสัชกรเพียง 1 คน ที่ทำหน้าที่ให้การบริหารทางเภสัชกรรมหลังผู้ป่วยพบแพทย์ ซึ่งไม่เพียงพอ จึงเกิดความเร่งรีบในการปฏิบัติงาน ทำให้เกิดปัญหาในส่วนของผู้ป่วย (ผู้รับบริการ) คือ ผู้ป่วยได้รับการติดตามและคำแนะนำการจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์ไม่ครบถ้วนและไม่ทันเวลา โดยเฉพาะในช่วงวันหยุดราชการและวันที่เภสัชกรไม่สามารถปฏิบัติหน้าที่ได้ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยบางรายไม่สามารถจดจำคำแนะนำหรือปฏิบัติตัวเพื่อป้องกันและจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์ได้อย่างถูกต้องเมื่อต้องกลับไปอยู่ที่บ้าน ผู้ป่วยไม่มีช่องทางการติดต่อกับเภสัชกรโดยตรงเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ทำให้ผู้ป่วยต้องจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์ด้วยตนเอง หากการจัดการนั้นไม่เหมาะสมอาจทำให้มีอาการรุนแรงมากขึ้น ด้วยเหตุนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด จึงจำเป็นต้องได้รับการติดตามและให้คำแนะนำเกี่ยวกับการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ที่มีประสิทธิภาพสูง ภายใต้ทรัพยากรที่จำกัดและไม่เพิ่มภาระงาน

จากการทบทวนวรรณกรรม มีการใช้แอปพลิเคชันช่วยในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดที่มีระบบการประเมินอาการด้วยตนเอง แล้วตอบกลับด้วยคำแนะนำการจัดการกับอาการที่เกิดขึ้นแบบอัตโนมัติ มีผลการศึกษาพบว่าช่วยให้ค้นหาอาการไม่พึงประสงค์ได้รวดเร็ว ทำให้บุคลากรทางการแพทย์สามารถให้คำแนะนำการจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์ได้ ช่วยลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้⁶ จึงเป็นวิธีการหนึ่งที่จะช่วยให้เภสัชกรสามารถติดตามอาการไม่พึงประสงค์และให้คำแนะนำหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดได้ โดยไม่เพิ่มภาระงาน แต่ส่วนใหญ่มุ่งเน้นการศึกษาในต่างประเทศซึ่งมีระบบเทคโนโลยีสารสนเทศและลักษณะของประชากรที่แตกต่างจากประเทศไทย จึงเป็นข้อจำกัดในการนำระบบมาใช้งาน

ในประเทศไทย จากข้อมูลการใช้เทคโนโลยีการสื่อสารของประชาชนปี พ.ศ. 2565 พบว่ามีผู้ใช้อินเทอร์เน็ตได้จำนวน 56.7 ล้านคน (ร้อยละ 88.6) และใช้โทรศัพท์มือถือ 62.3 ล้านคน (ร้อยละ 95.2) โดยใช้โทรศัพท์มือถือแบบ smart phone คิดเป็นร้อยละ 94.1⁷ และจากการสำรวจพฤติกรรมผู้ใช้อินเทอร์เน็ตในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2563 นิยมติดต่อสื่อสารออนไลน์ทั้งการโทรศัพท์และพูดคุย (chat) ผ่านแอปพลิเคชันไลน์ (LINE application) เป็นอันดับหนึ่ง (ร้อยละ 96.9)⁸ ผู้วิจัยจึงทำการสำรวจข้อมูลการติดต่อสื่อสารออนไลน์ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและญาติผู้ดูแลทั้งหมด 45 คนที่คลินิกมะเร็ง พบว่ามีการใช้แอปพลิเคชันไลน์ติดต่อสื่อสารออนไลน์จำนวน 38 คน (ร้อยละ 84.44) และด้วยคุณสมบัติของบัญชีทางการของไลน์ (LINE OA) ที่สามารถเชื่อมต่อกับแอปพลิเคชันไลน์ได้ง่าย มีระบบตอบกลับอัตโนมัติ ช่วยให้ตอบคำถามหรือให้คำแนะนำได้ตลอดเวลา มีเมนูลัด (rich menu) เพื่อให้มีความสะดวกในการเข้าถึงข้อมูล⁹ จึงเหมาะสมที่จะพัฒนา LINE OA เป็นเครื่องมือในการติดตามและให้คำแนะนำการจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด หลังจากจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลได้

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาและศึกษาประสิทธิภาพของ LINE OA ที่พัฒนาขึ้นใช้ในกระบวนการติดตามและให้คำแนะนำการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางไกล หลังจากผู้ป่วยที่รับยาเคมีบำบัดถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

วิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นรูปแบบการวิจัยและพัฒนา แบ่งการศึกษาเป็น 3 ระยะ

ระยะที่ 1 ทบทวนวรรณกรรม และจัดทำผังการไหลของข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด

1.1 รวบรวมข้อมูลอย่างเป็นระบบ เกี่ยวกับการประเมินความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ การให้คำ

แนะนำและการจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด 3 สูตร และ 1 ชนิดต่อไปนี้จะใช้ให้การรักษา มากที่สุดในโรงพยาบาลกำแพงเพชร ได้แก่ FOLFOX4, CapeOX, AC และ paclitaxel จากแหล่งอ้างอิงที่น่าเชื่อถือ^{3,10-13} และข้อมูลจากแบบบันทึกการบริบาลทางเภสัชกรรม

หมายเหตุ:

FOLFOX4 = fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin

CapeOX = capecitabine + oxaliplatin

AC = doxorubicin + cyclophosphamide

1.2 ทดสอบความตรงเชิงเนื้อหา (content validity) ของข้อมูลที่ได้จากข้อ 1.1 โดยผู้เชี่ยวชาญ 3 ท่าน จากค่าดัชนีความสอดคล้องด้านเนื้อหา (IOC) ซึ่งเกณฑ์การให้คะแนนแบ่งเป็น 3 ระดับ ดังนี้

1 คือ เมื่อแน่ใจว่าเนื้อหา มีความสอดคล้อง

0 คือ เมื่อไม่แน่ใจว่าเนื้อหา มีความสอดคล้อง

-1 คือ เมื่อเนื้อหา ไม่มีความสอดคล้อง

และคำนวณค่าดัชนี IOC ตามสูตร $IOC = \Sigma R/n$

โดย ΣR คือ ผลรวมของคะแนนของผู้เชี่ยวชาญ

n คือ จำนวนของผู้เชี่ยวชาญ

หากมีค่าดัชนี IOC ตั้งแต่ 0.5 ขึ้นไป ถือว่าข้อมูลมีความสอดคล้องกับเนื้อหาในองค์ประกอบของอาการไม่พึงประสงค์นั้น ๆ¹⁴

1.3 จัดทำแผนผังการไหลของข้อมูล (data flow diagram) ที่ได้จากข้อ 1.2 สำหรับใช้ในระบบบน LINE OA ซึ่งจะเป็นการสำรวจการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ การประเมินความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้น หลังจากนั้นผู้ใช้งานจะได้รับคำแนะนำการจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์ที่ตรงกับ ความรุนแรงของอาการและส่งต่อข้อมูลการใช้งานไปยังฐานข้อมูลผ่าน application programming interface (API)

ระยะที่ 2 พัฒนาระบบติดตามผู้ป่วยด้วย LINE OA

2.1 การออกแบบพิมพ์เขียวของระบบการทำงาน (business blueprint) โดยนำกระบวนการทำงานของ

คลินิกมะเร็งในปัจจุบัน มารวมกับระบบการทำงานบน LINE OA ที่ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาและพัฒนาขึ้น

2.2 การสนทนากลุ่ม (focus group discussion) เพื่อตรวจสอบระบบบน LINE OA โดยบุคลากรทางการแพทย์ที่ให้การดูแลผู้ป่วยในคลินิกมะเร็ง ได้แก่ แพทย์ 1 คน พยาบาล 2 คน และเภสัชกร 2 คน ผู้วิจัยทำหน้าที่เป็นผู้ดำเนินการสนทนาและนำเข้าสู่ข้อมูลใน 5 ประเด็น ได้แก่ 1. ระบบการทำงาน 2. ความยากง่ายต่อการใช้งาน 3. ผลการประเมินความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ 4. ข้อแนะนำที่ผู้ป่วยจะได้รับ และ 5. การส่งต่อข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ให้ทีมดูแลผู้ป่วยในคลินิกมะเร็ง

2.3 ปรับปรุงและแก้ไข LINE OA ตามคำแนะนำจากผลการสนทนากลุ่ม

2.4 ตรวจสอบความเข้าใจภาษาในการสื่อสารและความพึงพอใจ โดยผู้ใช้งาน 3 คน ซึ่งความเข้าใจภาษาวัดจากค่าสัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบาค หากมีค่ามากกว่า 0.7 จะถือว่ามีความเที่ยง¹⁵

2.5 ตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลใน LINE OA โดยผู้เชี่ยวชาญด้านบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคมะเร็ง 1 ท่าน

ระยะที่ 3 ศึกษาประสิทธิภาพ LINE OA จากความสามารถในการใช้งาน (usability test) และประเมินความพึงพอใจ

3.1 ทดสอบความสามารถในการใช้งาน LINE OA เพื่อค้นหาปัญหาจากการใช้งาน ได้แก่ ความง่ายในการใช้งาน การรับรู้ถึงประโยชน์ที่เกิดจากการใช้งาน ประสิทธิภาพในการใช้งาน และความพึงพอใจ จากกลุ่มตัวอย่างที่สมัครใจและยินยอมเข้าร่วมการทดสอบ ซึ่งมีเกณฑ์การคัดเลือก ดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า

1) ผู้ป่วยหรือญาติผู้ดูแลผู้ป่วย ที่เข้ารับการรักษา ณ คลินิกโรคมะเร็งโรงพยาบาลกำแพงเพชร และแพทย์สั่งใช้ยาเคมีบำบัด

2) ได้รับยาสูตร FOLFOX4, CapeOX, AC, paclitaxel

3) มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป

4) สามารถอ่านและสื่อสารภาษาไทยได้

5) มีโทรศัพท์มือถือรูปแบบ smart phone

6) มีบัญชีแอปพลิเคชันไลน์ และสามารถใช้อัปพลิเคชันไลน์ได้

เกณฑ์การคัดออก

1) มีปัญหาเรื่องการสื่อสาร เช่น จิตเวช พิการทางหู ทางตา เป็นใบ้

2) ไม่สามารถเข้าร่วมได้ตลอดการศึกษา

โดยทำการทดสอบทีละรอบ กลุ่มตัวอย่างรอบละ 10 คน หากพบปัญหาการใช้งานผู้วิจัยจะทำการปรับปรุงแก้ไข LINE OA ก่อนทำการทดสอบในรอบที่ 2 ต่อไปด้วยกลุ่มตัวอย่างใหม่อีก 10 คน ถ้าผลการทดสอบผ่านการประเมินโดยไม่ต้องปรับปรุงแก้ไขจะรวมผลของข้อมูลทั้งสองรอบด้วยกัน แล้วประเมินผลอีกครั้งจากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 20 คน โดยมีเกณฑ์การประเมินผล ดังแสดงใน **ตารางที่ 1** การทดสอบความสามารถในการใช้งาน LINE OA ประกอบด้วย 2 วิธี ได้แก่

1) วิธีการทดสอบในห้องปฏิบัติการ ให้กลุ่มตัวอย่างทดลองใช้งาน LINE OA ตามสถานการณ์เสมือนจริง 3 สถานการณ์ เป็นการค้นหาและประเมินความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ จนได้รับคำแนะนำการจัดการกับอาการนั้น ได้แก่ สถานการณ์ที่ 1 “ท้องเสีย 3 ครั้งต่อวัน โดยไม่มีอาการอ่อนเพลีย” สถานการณ์ที่ 2 “แผลในช่องปาก มีเจ็บปานกลาง จนทำให้กินอาหารได้น้อยลง” และสถานการณ์ที่ 3 “ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดมาก (ให้คะแนนความปวด 9 คะแนน) จนลุกเดินไม่ได้” ในระหว่างการทดสอบ ผู้วิจัยจะสังเกตการใช้งานในทุกขั้นตอน และเก็บข้อมูลย้อนหลังผ่านหน้าจอการสนทนาใน LINE OA manager

2) ประเมินความพึงพอใจจากแบบสอบถาม system usability scale (SUS)¹⁶ ภายหลังการทดสอบในห้องปฏิบัติการ โดยประเมินคำตอบด้วยคะแนนระหว่าง 1 (ไม่เห็นด้วยอย่างมาก) ถึง 5 (เห็นด้วยอย่างมาก) โดยมีการคำนวณตามสมการ ดังนี้ คะแนน $SUS = (X+Y) \times 2.5$ โดย X คือ ผลรวมของคะแนนข้อจำนวนคี่ ที่ลบด้วย 1 ในแต่ละข้อ และ Y คือ ผลรวมของคะแนนข้อจำนวนคู่ ที่ลบ

ตารางที่ 1 สรุปเกณฑ์การประเมินผลประสิทธิภาพของ LINE OA

ตัวแปร	วิธีการเก็บข้อมูล	เกณฑ์การประเมินผล
1. ความง่ายในการใช้งาน	- สังเกตการใช้งานในห้องปฏิบัติการ - แบบสอบถาม SUS	- ร้อยละของผู้ใช้งานที่มีจำนวนครั้งของการทำผิดขั้นตอน ไม่เกิน 3 ครั้งต่อ 1 กิจกรรม¹⁸ - ระยะเวลาเฉลี่ย (นาทีก) ของการทำกิจกรรมให้สำเร็จ - ร้อยละของผู้ใช้งานที่มีระยะเวลาของการทำกิจกรรมให้สำเร็จได้เร็วขึ้น - ฐานนิยมของคะแนน SUS ข้อที่ 2, 3, 4, 7, 8, 10
2. การรับรู้ถึงประโยชน์ที่เกิดจากการใช้งาน	แบบสอบถาม SUS	ฐานนิยมของคะแนน SUS ข้อที่ 1
3. ประสิทธิภาพในการใช้งาน	- การสังเกตการใช้งานในห้องปฏิบัติการ - แบบสอบถาม SUS	- ร้อยละของผู้ใช้งานที่มีการทำกิจกรรมให้สำเร็จ - ร้อยละของผู้ใช้งานที่มีระยะเวลาในการทำกิจกรรมให้สำเร็จ ไม่เกิน 2 นาที* - ฐานนิยมของคะแนน SUS ข้อที่ 5, 6, 9
4. ความพึงพอใจในการใช้งาน	แบบสอบถาม SUS	คะแนนรวมจากแบบสอบถาม SUS รวมทุกข้อ

* การค้นหาการคำแนะนำการจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์ ในสมุดประจำตัว ใช้เวลาประมาณ 2 นาที

ออกจาก 5 ในแต่ละข้อ หากคะแนน SUS มากกว่า 80.3 มีการใช้งานอยู่ในเกณฑ์ดีมาก คะแนน SUS มากกว่า 68 ถึง 80.3 มีการใช้งานอยู่ในเกณฑ์ดี คะแนน SUS เท่ากับ 68 มีการใช้งานอยู่ในเกณฑ์พอใช้¹⁷

จริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ของโรงพยาบาลกำแพงเพชร เลขที่ 21/2565 เลขที่โครงการวิจัย ID 05-3-148D

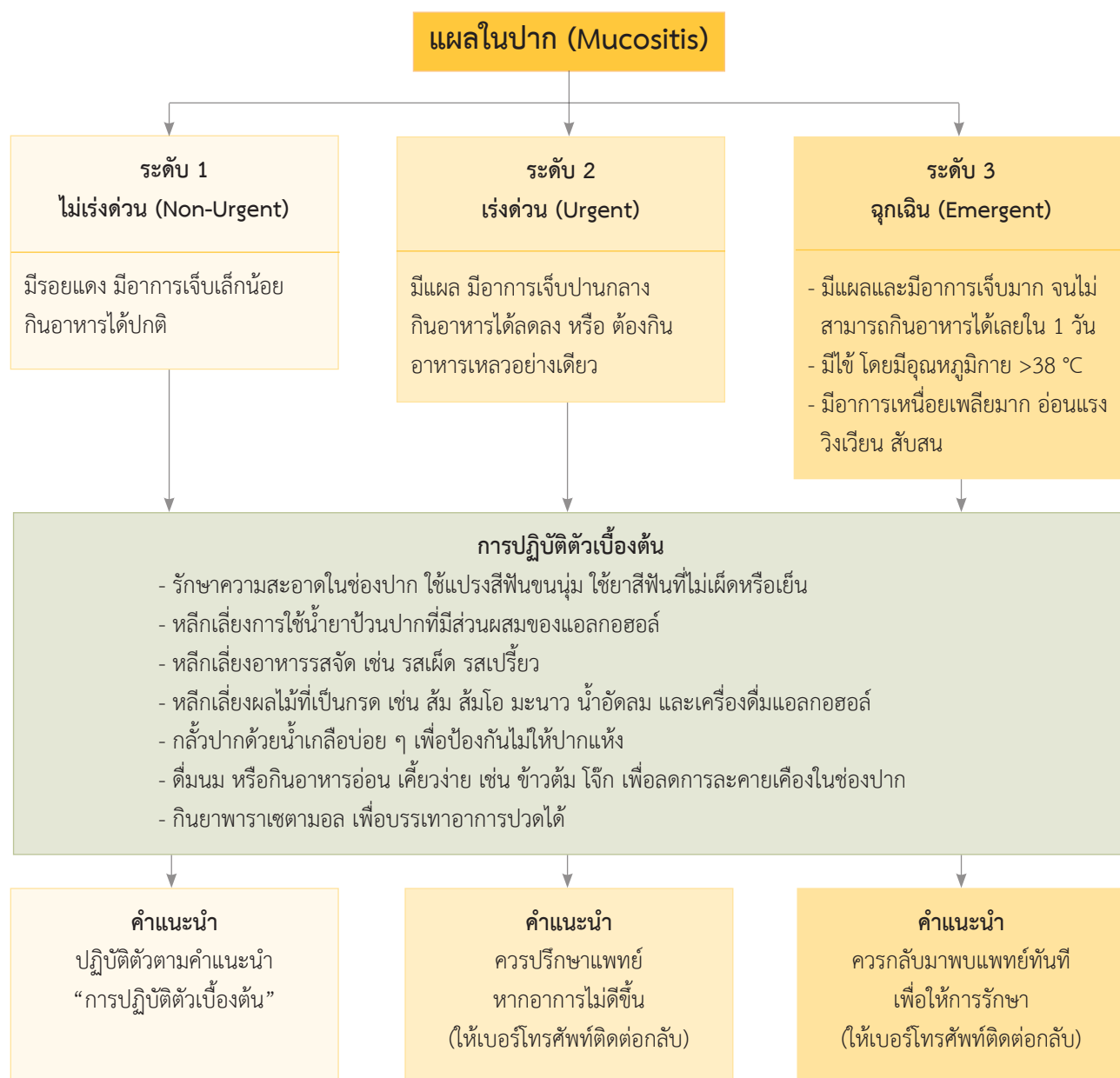
ผลการวิจัย

ผลการวิจัยระยะที่ 1 ทบทวนวรรณกรรม และจัดทำผังการไหลของข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด

จากการทบทวนวรรณกรรมและรวบรวมข้อมูล นักวิจัยได้ทดสอบความตรงเชิงเนื้อหาโดยให้ผู้เชี่ยวชาญ

ทดสอบเกี่ยวกับรายละเอียดและการประเมินความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 10 อาการ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน แผลในปาก ท้องเสีย เหนื่อยเพลีย ท้องผูก เบื่ออาหาร ชาปลายมือปลายเท้า ผิวหนังอักเสบ บริเวณฝ่ามือฝ่าเท้า และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ รวมทั้งการจัดแบ่งระดับความรุนแรงออกเป็น 3 ระดับ ได้แก่ ระดับที่ 1 ไม่เร่งด่วน (non-urgent) ระดับที่ 2 เร่งด่วน (urgent) และระดับที่ 3 ฉุกเฉิน (emergent) เพื่อให้สอดคล้องกับคำแนะนำการปฏิบัติตัวและการจัดการกับอาการตามระดับความรุนแรงของอาการ ดังแสดงตัวอย่างในรูปที่ 1

การพัฒนาระบบบน LINE OA ในชื่อ “เภสัชกร_ยาเคมีบำบัด” เริ่มจากการจัดทำแผนผังการไหลของข้อมูลให้เริ่มจากการกดเพิ่มเพื่อนเพื่อเข้าใช้งานระบบ หลังจากนั้นระบบจะแสดงข้อความตอบกลับวัตถุประสงค์ของการใช้งาน และการสอบถามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ หากผู้ใช้อาการจะได้รับข้อความประเมินความรุนแรง



รูปที่ 1 ตัวอย่างการประเมินความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ การให้คำแนะนำ
และการจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์ (แผลในปาก)

ของอาการที่เกิดขึ้นและคำแนะนำการปฏิบัติตัวและวิธีการจัดการตามระดับความรุนแรงที่ประเมิน ข้อมูลการใช้งานจะถูกบันทึกในฐานข้อมูลเพื่อให้เห็นความเชื่อมโยงระหว่างกระบวนการทั้งในและนอกโรงพยาบาล ดังแสดงในรูปที่ 2

ผลการวิจัยระยะที่ 2 พัฒนาระบบติดตามผู้ป่วยด้วย LINE OA

เป็นขั้นตอนการออกแบบพิมพ์เขียวของระบบการทำงานของคลินิกในปัจจุบัน ร่วมกับการพัฒนาระบบการทำงานบน LINE OA ประกอบด้วย จุดเริ่มต้นที่ผู้ป่วยหรือผู้ดูแลกดเพิ่มเพื่อนเป็นผู้ใช้กับ LINE OA ก่อนจะเดินทางกลับบ้าน เมื่อถึงรอบของการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ ผู้ใช้สามารถกดประเมินอาการผ่านระบบด้วยตนเอง ซึ่งจะมีการให้คำแนะนำตอบกลับแบบอัตโนมัติในทันที

และข้อมูลการประเมินจะถูกเก็บไว้ในฐานข้อมูล ถ้าผู้ป่วย
มีอาการระดับที่ 2 รุนแรง และระดับที่ 3 อุกเหิน ระบบ
จะแจ้งเตือนทีมดูแลผู้ป่วยในคลินิกมะเร็งและติดต่อกลับ
ผู้ป่วยในทันที ดังแสดงในรูปที่ 3

ผลจากการสนทนากลุ่มกับผู้ปฏิบัติงานในคลินิก

ให้ข้อคิดเห็นของพิมพ์เขียวระบบการทำงาน LINE OA ที่
พัฒนาขึ้น ทำให้มีการปรับปรุงและแก้ไข ดังนี้

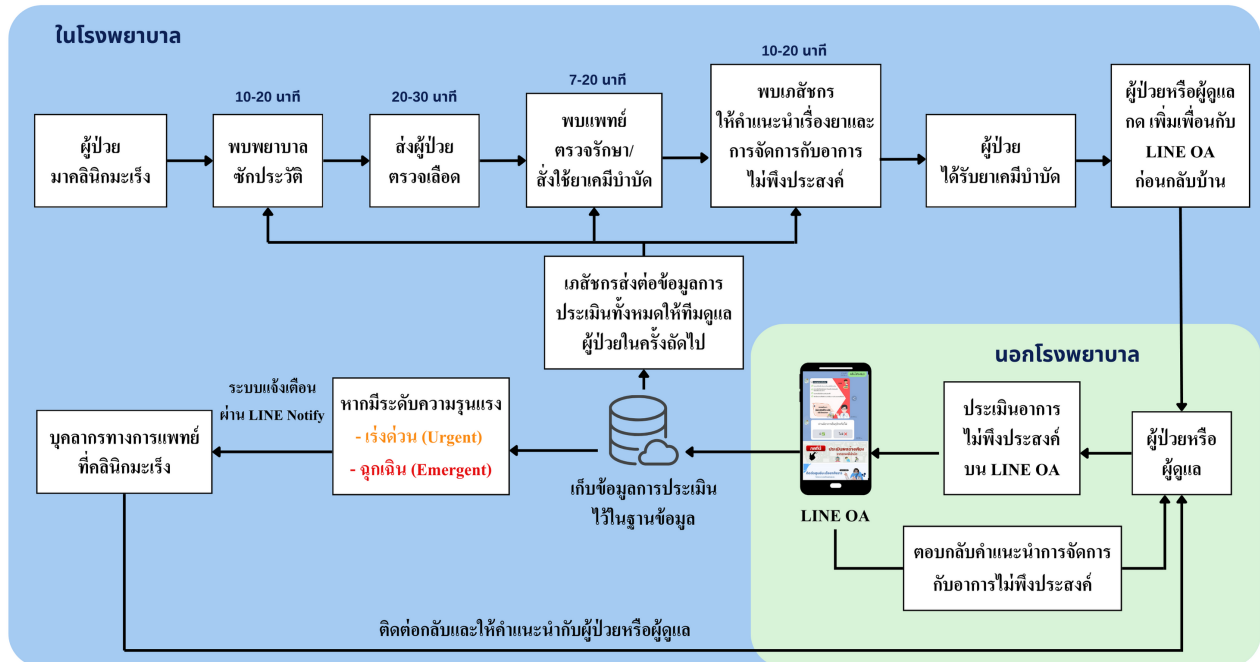
1. ปรับปรุงข้อมูลคำแนะนำที่ผู้ป่วยจะได้รับให้เป็น
ไฟล์รูปภาพที่แสดงข้อความและเพิ่มสีพื้นหลังตามระดับ
ความรุนแรงได้ รวมทั้งเพิ่มข้อมูลการติดต่อคลินิกมะเร็ง



รูปที่ 2 ระบบการทำงานบน LINE OA ที่ผู้วิจัยพัฒนาขึ้น

ไว้ให้กับผู้ป่วยที่มีอาการระดับที่ 2 รุนแรง และระดับที่ 3
ฉุกเฉิน ดังแสดงในรูปที่ 4

2. จำกัดการใช้งานระบบแจ้งเตือนบุคลากรทาง-
การแพทย์แบบทันที (real time) เพราะมีข้อจำกัดเรื่อง



รูปที่ 3 ภาพรวมพิมพ์เขียวของระบบการทำงาน ร่วมกับระบบบน LINE OA

ควรปรึกษาแพทย์ หากอาการไม่ดีขึ้น

การปฏิบัติตัวเบื้องต้น :

- รักษาความสะอาดในช่องปาก ใช้แปรงสีฟันขนนุ่ม ใช้ยาสีฟันที่ไม่เผ็ดหรือเย็น
- หลีกเลี่ยงการใช้น้ำยาบ้วนปากที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์
- หลีกเลี่ยงอาหารรสจัด เช่น รสเผ็ด รสเปรี้ยว
- หลีกเลี่ยงผลไม้ที่เป็นกรด เช่น ส้ม สับปะรด มะนาว น้ำอัดลม และเครื่องดื่มแอลกอฮอล์
- กลั้วปากด้วยน้ำเกลือบ่อยๆ เพื่อป้องกันไม่ให้ปากแห้ง
- ดื่มนม หรือกินอาหารอ่อน เคี้ยวง่าย เช่น ข้าวต้ม โจ๊ก เพื่อลดการระคายเคืองในช่องปาก
- กินยาพาราเซตามอล เพื่อบรรเทาอาการปวดได้

การปฏิบัติตัวเบื้องต้น:

- ✓ รักษาความสะอาดในช่องปาก ใช้แปรงสีฟันขนนุ่ม ใช้ยาสีฟันที่ไม่เผ็ดหรือเย็น
- ✓ หลีกเลี่ยงอาหารรสจัด เช่น รสเผ็ด รสเปรี้ยว
- ✓ หลีกเลี่ยงการใช้น้ำยาบ้วนปากที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์
- ✓ หลีกเลี่ยงผลไม้ที่เป็นกรด เช่น ส้ม สับปะรด มะนาว น้ำอัดลม และเครื่องดื่มแอลกอฮอล์
- ✓ กลั้วปากด้วยน้ำเกลือบ่อยๆ เพื่อป้องกันไม่ให้ปากแห้ง
- ✓ ดื่มนม หรือกินอาหารอ่อน เคี้ยวง่าย เช่น ข้าวต้ม โจ๊ก เพื่อลดการระคายเคืองในช่องปาก

แผลในปาก ระดับ 2

ควรปรึกษาแพทย์ หากอาการไม่ดีขึ้น

ติดต่อศูนย์มะเร็งเชิงรุก
Ins 055-XXXXXX

รูปที่ 4 ปรับปรุงรูปแบบการให้คำแนะนำกับผู้ป่วยใน LINE OA ตามผลการสนทนากลุ่ม โดยเพิ่มสีพื้นหลังตามระดับความรุนแรงและเพิ่มข้อมูลการติดต่อคลินิกมะเร็ง

จำนวนผู้ปฏิบัติงานทั้งในและนอกเวลาราชการของคลินิกมะเร็ง แต่แก้ไขโดยการเพิ่มข้อมูลการติดต่อคลินิกมะเร็งไว้ให้กับผู้ป่วยที่มีอาการระดับที่ 2 เร่งด่วน และระดับที่ 3ฉุกเฉิน

ผลการตรวจสอบความเข้าใจภาษาที่ใช้สื่อสารในระบบ LINE OA พบว่าผู้ใช้งานทั้งหมดจำนวน 3 คน มีความเข้าใจภาษาที่ใช้สื่อสารถูกต้องทั้งหมด จึงไม่สามารถคำนวณค่าสัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบาคได้ และมีคะแนนความพึงพอใจของภาษาที่ใช้อยู่ในระดับที่ดีมาก (5 คะแนน) 2 คน และระดับดี (4 คะแนน) 1 คน นอกจากนี้ผู้วิจัยได้แก้ไขข้อมูลให้ความถูกต้อง ได้แก่ ตีมน้ำในเพียงพอ แก้ไขเป็น ตีมน้ำให้เพียงพอ และ มีการขาลึกน้อย แก้ไขเป็น มีการขาลึกน้อย

ผลการวิจัยระยะที่ 3 ศึกษาประสิทธิภาพ LINE OA จากความสามารถในการใช้งาน (usability test) และประเมินความพึงพอใจ

ขั้นตอนการทดสอบระบบ

กลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมทดสอบความสามารถในการใช้งาน LINE OA ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 70 โดยมีอายุอยู่ในช่วง 31 ถึง 40 ปี ร้อยละ 45 มีการศึกษาระดับปริญญาตรีและมีมัธยมศึกษาตอนปลายมากที่สุดสองอันดับแรก โดยมีรายละเอียดคุณลักษณะดังแสดงในตารางที่ 2

ผลการทดสอบความสามารถในการใช้งานบัญชีทางการของไลน์ พิจารณาดังนี้ (ตารางที่ 3 และ 4)

1. ความง่ายในการใช้งาน

พบว่าในสถานการณ์ที่ 2 และ 3 กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด มีจำนวนครั้งของการทำผิดขั้นตอนไม่เกิน 3 ครั้ง แต่ในสถานการณ์ที่ 1 พบผู้ใช้งานที่ทำผิดขั้นตอนเกิน 3 ครั้งต่อ 1 กิจกรรม เพียง 1 คน ซึ่งมีสาเหตุมาจากสัญญาณอินเทอร์เน็ตของผู้ใช้งานขัดข้อง ผู้วิจัยจึงแก้ไขด้วยการเชื่อมต่ออินเทอร์เน็ตของโรงพยาบาลแทน ส่วนระยะเวลาของการทำกิจกรรมให้สำเร็จมีแนวโน้มรวดเร็วขึ้นจาก 1.95 ± 0.52 นาที (สถานการณ์ที่ 1) เหลือ 1.10 ± 0.31 นาที (สถานการณ์ที่ 3) ผู้ใช้งานร้อยละ 80 มีระยะเวลาของการทำกิจกรรมให้สำเร็จได้เร็วขึ้นเมื่อกลุ่ม

ตัวอย่างได้ทำกิจกรรมผ่านสถานการณ์ในรูปแบบเดิม

คะแนน SUS ข้อที่ 2, 3, 4, 7, 8, 10 ผู้ใช้งานมีความรู้สึกว่าการะบบการทำงานของเครื่องมือไม่ซับซ้อนจนเกินไป ง่ายต่อการใช้ ผู้ใช้สามารถเรียนรู้การใช้งานระบบได้อย่างรวดเร็วโดยไม่ต้องเรียนรู้อย่างมากก่อนใช้งาน และไม่ต้องขอความช่วยเหลือจากผู้เชี่ยวชาญในการใช้งาน

2. การรับรู้ถึงประโยชน์ที่เกิดจากการใช้งาน

คะแนน SUS ข้อที่ 1 ผู้ใช้งานมีความคิดเห็นไปในทางเดียวกันว่าอยากจะใช้ระบบนี้บ่อย ๆ เนื่องจากรู้ว่าการใช้งานเครื่องมือนี้จะก่อให้เกิดประโยชน์ต่อตนเอง

3. ประสิทธิภาพในการใช้งาน

กลุ่มตัวอย่างทำกิจกรรมสำเร็จได้ทั้งหมด แต่พบผู้ใช้งานเพียง 1 คน ในสถานการณ์ที่ 1 ที่ทำกิจกรรมไม่สำเร็จ ซึ่งเป็นคนเดียวกับคนที่ทำผิดขั้นตอนเกิน 3 ครั้ง (มีสาเหตุมาจากสัญญาณอินเทอร์เน็ตของผู้ใช้งานขัดข้อง) และผู้ใช้งานทำกิจกรรมสำเร็จโดยใช้เวลาไม่เกิน 2 นาทีได้ทั้งหมดในสถานการณ์ที่ 2 และ 3 แต่ในสถานการณ์ที่ 1 ใช้เวลาเกิน 2 นาที 3 คน คิดเป็นร้อยละ 15 จากการสังเกตผู้ใช้งานมักใช้เวลาในการอ่านทำความเข้าใจระบบการทำงานก่อนเริ่มใช้งาน แต่เมื่อคุ้นเคยกับระบบแล้วก็ใช้งานได้เร็วขึ้น

จากคะแนน SUS ข้อที่ 5, 6, 9 ผู้ใช้งานมีความรู้สึกว่าการะบบการทำงานของเครื่องมือมีระบบการทำงานสอดคล้องกันเป็นอย่างดี และมีความมั่นใจในการใช้เครื่องมือนี้

หลังจากได้ศึกษาความสามารถในการใช้งานของ LINE OA พบปัญหาเกี่ยวกับการเชื่อมต่อสัญญาณอินเทอร์เน็ตล่าช้าในระหว่างการทดสอบ ซึ่งไม่สามารถแก้ไขได้ในการปรับปรุงระบบการทำงานของ LINE OA ผู้วิจัยจึงไม่ได้ทำการปรับปรุงและแก้ไข LINE OA ที่พัฒนาขึ้น และได้วางแผนติดตามผลการใช้งานและปรับปรุงระบบการทำงานของเครื่องมือนี้เป็นระยะในอนาคต

4. ความพึงพอใจในการใช้งาน

SUS แสดงคะแนนรวม (เฉลี่ย) มากกว่า 68 คะแนน หมายถึงผู้ใช้งานมีความพึงพอใจการใช้งาน LINE OA ในเกณฑ์ระดับดีมาก (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่ทดสอบความสามารถในการใช้งาน LINE OA

ลักษณะประชากร	รอบที่ 1	รอบที่ 2	จำนวนรวม	ร้อยละ
จำนวนกลุ่มตัวอย่าง	10	10	20	100.00
เพศ				
หญิง	8	6	14	70.00
ชาย	2	4	6	30.00
อายุ				
น้อยกว่า 31 ปี	3	-	3	15.00
31 - 40 ปี	3	6	9	45.00
41 - 50 ปี	1	3	4	20.00
51 - 60 ปี	3	1	4	20.00
ประเภทของผู้รับบริการ				
ญาติผู้ดูแล	6	6	12	60.00
ผู้ป่วย	4	4	8	40.00
ระดับการศึกษา				
ไม่ได้เรียน	1	-	1	10.00
ประถมศึกษา	-	2	2	10.00
มัธยมศึกษาตอนต้น	1	1	2	30.00
มัธยมศึกษาตอนปลาย	2	4	6	5.00
อนุปริญญาหรือเทียบเท่า	-	1	1	40.00
ปริญญาตรี	6	2	8	5.00
อาชีพ				
ธุรกิจส่วนตัว/ค้าขาย	3	3	6	30.00
รับราชการ/พนักงานรัฐวิสาหกิจ	2	1	3	15.00
รับจ้าง	1	2	3	15.00
พนักงานบริษัทเอกชน	1	2	3	15.00
เกษตรกร	-	2	2	10.00
แม่บ้าน	2	-	2	10.00
ไม่ได้ประกอบอาชีพ	1	-	1	5.00

อภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการพัฒนาเครื่องมือที่ใช้สำหรับติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด หลังจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล แบ่งการศึกษาออกเป็น 3 ระยะ ในระยะเริ่มต้นเป็นการทบทวนวรรณกรรมและรวบรวมข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด โดยผ่านการตรวจสอบความตรงเชิงเนื้อหาโดยผู้เชี่ยวชาญ ทำให้ได้ข้อมูลที่น่าเชื่อถือ ในระยะที่ 2 ออกแบบและ

พัฒนาเครื่องมือโดยผู้วิจัย ผ่านการตรวจสอบเครื่องมือจากการสนทนากลุ่มของบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง จึงได้เครื่องมือที่สามารถนำไปใช้งานร่วมกับระบบงานในปัจจุบันได้ และในระยะที่ 3 ได้ทดสอบประสิทธิภาพของเครื่องมือจากกลุ่มตัวอย่าง ทำให้ผู้วิจัยทราบถึงปัญหาของการใช้งานเครื่องมือและปรับปรุงแก้ไขก่อนการนำเครื่องมือไปใช้งานจริงในอนาคต โดยเครื่องมือนี้ทำให้ผู้ใช้งานสามารถรายงานและประเมินอาการไม่พึง-

ตารางที่ 3 ผลการทดสอบความสามารถในการใช้งาน LINE OA ในห้องปฏิบัติการ ของกลุ่มตัวอย่าง

การทดสอบในห้องปฏิบัติการ	รอบที่ 1 (n = 10)	รอบที่ 2 (n = 10)	รวมทั้งหมด (n = 20)
จำนวน (ร้อยละ) ผู้ใช้งานที่มีจำนวนครั้งของการทำผิดขั้นตอนไม่เกิน 3 ครั้งต่อ 1 กิจกรรม			
สถานการณ์ที่ 1	9 (90)	10 (100)	19 (95)
สถานการณ์ที่ 2	10 (100)	10 (100)	20 (100)
สถานการณ์ที่ 3	10 (100)	10 (100)	20 (100)
ระยะเวลาเฉลี่ย (นาที) ของการทำกิจกรรมให้สำเร็จ (mean±SD)			
สถานการณ์ที่ 1	2.0 ± 0.5	1.9 ± 0.6	1.95 ± 0.52
สถานการณ์ที่ 2	1.2 ± 0.4	1.4 ± 0.5	1.30 ± 0.47
สถานการณ์ที่ 3	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.3	1.10 ± 0.31
จำนวน (ร้อยละ) ผู้ใช้งานที่มีระยะเวลาของการทำกิจกรรมให้สำเร็จได้เร็วขึ้น			
สถานการณ์ที่ 1	-	-	-
สถานการณ์ที่ 2	6 (60)	5 (50)	11 (55)
สถานการณ์ที่ 3	8 (80)	8 (80)	16 (80)
จำนวน (ร้อยละ) ผู้ใช้งานที่มีการทำกิจกรรมให้สำเร็จ			
สถานการณ์ที่ 1	9 (90)	10 (100)	19 (95)
สถานการณ์ที่ 2	10 (100)	10 (100)	20 (100)
สถานการณ์ที่ 3	10 (100)	10 (100)	20 (100)
จำนวน (ร้อยละ) ผู้ใช้งานที่มีระยะเวลาในการทำกิจกรรมให้สำเร็จ (กำหนดไว้ไม่เกิน 2 นาที)			
สถานการณ์ที่ 1	8 (80)	9 (90)	17 (85)
สถานการณ์ที่ 2	10 (100)	10 (100)	20 (100)
สถานการณ์ที่ 3	10 (100)	10 (100)	20 (100)

ตารางที่ 4 ผลการตอบแบบสอบถาม SUS (แยกรายข้อ)

หัวข้อแบบสอบถาม SUS	ฐานนิยม (Mode)*		
	รอบที่ 1 (n = 10)	รอบที่ 2 (n = 10)	รวมทั้งหมด (n = 20)
ข้อที่ 1 ฉันคิดว่าฉันอยากจะใช้ระบบนี้บ่อย ๆ	4	4	4
ข้อที่ 2 ฉันพบว่าระบบซับซ้อนเกินไปโดยไม่จำเป็น	1	2	2
ข้อที่ 3 ฉันคิดว่าระบบง่ายต่อการใช้งาน	5	4	5
ข้อที่ 4 ฉันคิดว่าฉันจำเป็นต้องขอความช่วยเหลือจาก ผู้เชี่ยวชาญเพื่อใช้ระบบนี้ได้	2	2	2
ข้อที่ 5 ฉันพบว่าฟังก์ชันในระบบนี้ทำงานได้เป็นอย่างดี	5	4	4
ข้อที่ 6 ฉันคิดว่ามีความไม่สอดคล้องกันมากเกินไปในระบบนี้	1	1	1
ข้อที่ 7 ฉันคิดว่าคนส่วนใหญ่สามารถเรียนรู้การใช้งานระบบนี้ ได้อย่างรวดเร็ว	4	4	4
ข้อที่ 8 ฉันพบว่าระบบมีความลำบากในการใช้งานมากเกินไป	1	2	1
ข้อที่ 9 ฉันรู้สึกมั่นใจมากกับการใช้งานระบบนี้	5	4	4
ข้อที่ 10 ฉันจำเป็นต้องเรียนรู้อย่างมากก่อนที่จะเริ่มใช้ระบบนี้ได้	1	2	2

* คะแนนฐานนิยม: 5 = เห็นด้วยมากที่สุด; 4 = เห็นด้วย; 3 = เฉย ๆ; 2 = ไม่เห็นด้วย; 1 = ไม่เห็นด้วยมากที่สุด

ตารางที่ 5 คะแนนความพึงพอใจ จากแบบสอบถาม SUS

คะแนนรวมจากแบบสอบถาม SUS	รอบที่ 1 (n = 10)	รอบที่ 2 (n = 10)	รวมทั้งหมด (n = 20)
จำนวน (ร้อยละ) ผู้ใช้งานที่มีการใช้งานอยู่ในเกณฑ์ดีมาก (คะแนน SUS มากกว่า 80.3)	9 (90)	7 (70)	16 (80)
จำนวน (ร้อยละ) ผู้ใช้งานที่มีการใช้งานอยู่ในเกณฑ์ดี (คะแนน SUS มากกว่า 68 ถึง 80.3)	1 (10)	3 (30)	4 (20)
คะแนนรวม (เฉลี่ย)	88.25	82.75	85.50

ประสงค์จากยาเคมีบำบัดได้ตลอดเวลา สำหรับ 10 กลุ่ม
อาการ และตอบกลับด้วยคำแนะนำที่เหมาะสมแบบอัตโนมัติ โดยข้อมูลที่ได้รับจากการใช้งานที่บันทึกในระบบ
จะช่วยให้เภสัชกรสามารถติดตามอาการของผู้ป่วยย้อน

หลังและนำข้อมูลส่งต่อไปให้บุคลากรทางการแพทย์ที่คลินิก
มะเร็ง เพื่อวางแผนการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไปในรอบของ
การให้ยาเคมีบำบัดครั้งถัดไป

เครื่องมือนี้มีความคล้ายคลึงกับระบบ ASyMS

(advanced symptom management system) ที่เป็นโปรแกรมบนโทรศัพท์มือถือสำหรับการประเมินอาการและความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ และติดตามจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด โดยผู้ใช้งานจะได้รับคำแนะนำการดูแลตนเองทันทีหลังจากกรอกแบบสอบถามเช่นกัน แต่แตกต่างกันที่ระบบ ASyMS จะแจ้งเตือนไปยังแพทย์ผู้ให้การรักษาเพื่อพิจารณาแล้วส่งคำแนะนำการปรับเปลี่ยนแผนการรักษา วิธีการปฏิบัติตัวให้กับผู้ป่วยอีกครั้งหนึ่ง กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการติดตามโดยระบบ ASyMS ในทุกรอบของการให้ยาเคมีบำบัด (6 รอบ) ลดภาระค่าใช้จ่ายในการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (symptom burden) และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับการติดตามและให้คำแนะนำผู้ป่วยตามมาตรฐาน⁶ แต่เครื่องมือ LINE OA ในการศึกษานี้มีข้อจำกัดเรื่องการแจ้งเตือนไปที่บุคลากรทางการแพทย์ทันทีเนื่องจากข้อจำกัดของจำนวนผู้ปฏิบัติงานทั้งในและนอกเวลาราชการของคลินิกมะเร็ง และจำเป็นต้องได้รับการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกจากการนำไปใช้งานจริงต่อไป

ประสิทธิภาพของ LINE OA ที่พัฒนาขึ้นนี้ วัดผลความง่ายในการใช้งานความพยายามเรียนรู้เมื่อเริ่มใช้งานครั้งแรก การรับรู้ถึงประโยชน์จากการใช้งาน ความคลาดเคลื่อนในการใช้งาน และความพึงพอใจในการใช้งาน ซึ่งตามแนวคิดความสามารถในการใช้งานเทคโนโลยีของ Jakob Nielsen¹⁹ และแบบจำลองการยอมรับเทคโนโลยี²⁰ พบว่าจะส่งผลโดยตรงต่อการยอมรับและการตัดสินใจนำไปใช้งานจริง ซึ่งสะท้อนให้เห็นเชิงประจักษ์จากผลการติดตามเครื่องมือหลังการทดสอบในการศึกษานี้ โดยพบว่า กลุ่มตัวอย่างจำนวน 4 คน มีการใช้เครื่องมืออย่างต่อเนื่องเมื่อกลับจากโรงพยาบาล

จากผลการทดสอบความง่ายในการใช้งาน พบว่าผู้ใช้งานทั้งหมดมีจำนวนการทำผิดขั้นตอนอยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย (ไม่เกิน 3 ครั้งในแต่ละกิจกรรม) ซึ่งมีเพียง 1 คนเท่านั้นที่ทำผิดขั้นตอนเกินกว่า 3 ครั้งในสถานการณ์ที่ 1 เนื่องจากโทรศัพท์ของผู้ใช้งานมีปัญหาในการเชื่อมต่อสัญญาณอินเทอร์เน็ต โดยในส่วนของระยะเวลาของการทำกิจกรรมให้สำเร็จมีแนวโน้มรวดเร็วขึ้นเมื่อกลุ่มตัวอย่าง

ได้ทำกิจกรรมในรูปแบบเดิมทั้งจำนวนผู้ใช้งานร้อยละ 80 ที่มีระยะเวลาของการทำกิจกรรมให้สำเร็จได้เร็วขึ้น และระยะเวลาเฉลี่ยของการทำกิจกรรมให้สำเร็จลดลงจากสถานการณ์ที่ 1 ถึง 3 คือ 1.95 ± 0.52 , 1.30 ± 0.47 และ 1.10 ± 0.31 นาที ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจากผู้ใช้งานเกิดความคุ้นเคยกับเครื่องมือที่ใช้ ทำให้ใช้งานได้รวดเร็วมากขึ้น แสดงให้เห็นว่าเครื่องมือที่พัฒนาขึ้นมีความง่ายต่อการใช้งานและง่ายต่อการเรียนรู้

การทดสอบด้านประสิทธิภาพในการใช้งาน พบผู้ใช้งานทำกิจกรรมให้สำเร็จตามเป้าหมายที่กำหนดได้ทั้งหมด ในสถานการณ์ที่ 2 และ 3 แต่มีผู้ใช้งานทำกิจกรรมไม่สำเร็จ 1 ครั้งในสถานการณ์ที่ 1 ซึ่งเป็นช่วงเดียวกันที่ผู้ใช้งานมีปัญหาในการเชื่อมต่อสัญญาณอินเทอร์เน็ต เมื่อพิจารณาจากจำนวนผู้ใช้งานที่มีระยะเวลาในการทำกิจกรรมให้สำเร็จ (กำหนดไว้ไม่เกิน 2 นาที) พบผู้ใช้งานร้อยละ 15 ในสถานการณ์ที่ 1 ใช้เวลาเกินกว่า 2 นาที เนื่องจากผู้ใช้งานได้ทดลองใช้งานเครื่องมือเป็นครั้งแรก จึงทำให้ใช้ระยะเวลาในการทำความเข้าใจกิจกรรมแต่ละขั้นตอนที่นานขึ้น อีกทั้งการทดลองใช้งานในห้องปฏิบัติการที่มีผู้วิจัยซึ่งเป็นบุคลากรทางการแพทย์ทำหน้าที่ให้ข้อมูลและสังเกตการณ์ในทุกขั้นตอนตลอดการใช้งาน จึงทำให้ผู้ใช้งานที่เป็นผู้ป่วยหรือผู้ดูแลมีความกังวลว่าจะใช้งานไม่ถูกต้อง

ผลการรับรู้ถึงประโยชน์ที่เกิดจากการใช้งาน จากการตอบแบบสอบถาม SUS กลุ่มตัวอย่างมีความคิดเห็นไปในทางเดียวกันว่าอยากจะใช้ระบบนี้บ่อย ๆ รับรู้ว่าการใช้งานเครื่องมือนี้จะเกิดประโยชน์ต่อตนเอง สะท้อนให้เห็นเชิงประจักษ์จากพฤติกรรมการใช้เครื่องมืออย่างต่อเนื่องเมื่อกลับจากโรงพยาบาลของกลุ่มตัวอย่าง 4 คน และอาจเนื่องมาจากในขั้นตอนการออกแบบแผนผังการไหลของข้อมูลที่แสดงข้อความต้อนรับแจ้งให้ทราบถึงวัตถุประสงค์ของเครื่องมือตั้งแต่ก่อนเริ่มใช้งาน และการได้รับข้อมูลคำแนะนำที่ช่วยจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์ได้ จึงทำให้ผู้ใช้งานเห็นถึงประโยชน์ที่จะได้รับจากการใช้งานเครื่องมือนี้

ความพึงพอใจในการใช้งานในภาพรวม อยู่ใน

เกณฑ์ระดับดี (ร้อยละ 20) และระดับดีมาก (ร้อยละ 80) ซึ่งเป็นผลมาจากในขั้นตอนการออกแบบและพัฒนาเครื่องมือนี้ใช้แนวคิดความสามารถในการใช้งานให้ออกแบบการใช้งานที่ง่าย ไม่ซับซ้อน และเกิดความผิดพลาดในการใช้งานน้อยที่สุด จึงทำให้ผู้ใช้งานเกิดความพึงพอใจในการใช้งานเครื่องมือ แต่มีข้อสังเกต คือ ความพึงพอใจในการทดสอบรอบที่ 1 มีคะแนนมากกว่าการทดสอบรอบที่ 2 ซึ่งอาจเป็นผลมาจากลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่มีความแตกต่างกัน โดยข้อจำกัดในการศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาถึงปัจจัยดังกล่าว

หลังจากได้ศึกษาประสิทธิภาพของ LINE OA ในมิติต่าง ๆ โดยการทดสอบในรอบที่ 1 นั้น พบปัญหาเกี่ยวกับการเชื่อมต่อสัญญาณอินเทอร์เน็ตล่าช้าในระหว่างการทดสอบ ซึ่งไม่สามารถแก้ไขได้จากปรับปรุงระบบการทำงานของ LINE OA ผู้วิจัยจึงไม่ได้ทำการปรับปรุงและแก้ไข LINE OA ก่อนทำการทดสอบในรอบที่ 2 ต่อไป และเมื่อผ่านการทดสอบในรอบที่ 2 ก็ไม่พบปัญหาจากการใช้งานที่เกี่ยวข้องกับระบบการทำงานของ LINE OA โดยตรง ผู้วิจัยจึงไม่ได้ทำการปรับปรุงและแก้ไข LINE OA ที่พัฒนาขึ้น โดยผู้วิจัยได้วางแผนติดตามผลการใช้งานและปรับปรุงระบบการทำงานของเครื่องมือนี้เป็นระยะในอนาคต

อย่างไรก็ตาม ขั้นตอนการทดสอบความสามารถในการใช้งานไม่ได้มีการคำนวณขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการทดสอบเครื่องมือ เนื่องจากตามแนวคิดเรื่องความสามารถในการใช้งานของ Jakob Nielsen ระบุว่าผู้ใช้ผู้ทดสอบการใช้งานอย่างน้อย 5 คน ก็เพียงพอจะทำให้สะท้อนถึงปัญหาของการใช้งานได้มากถึงร้อยละ 85 เทียบเท่ากับการใช้กลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่²¹ ซึ่งถือว่ากลุ่มตัวอย่างของการศึกษานี้ (20 คน) เพียงพอต่อการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของเครื่องมือ เพื่อการปรับปรุงและพัฒนาเครื่องมือให้ดียิ่งขึ้น

สรุปผลการวิจัย

LINE OA “เภสัชกร_ยาเคมีบำบัด” ที่พัฒนาขึ้นเป็นเครื่องมือในกระบวนการติดตามและให้คำ-

แนะนำการจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์ทางไกลหลังผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดที่คลินิกมะเร็งจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลกำแพงเพชร มีระบบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ ประเมินระดับความรุนแรงของอาการ และตอบกลับคำแนะนำที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะรายสำหรับ 10 กลุ่มอาการ ทำให้ผู้ป่วยได้รับคำแนะนำการจัดการกับอาการที่เกิดขึ้นอย่างทันท่วงที ข้อมูลการใช้งานที่บันทึกในระบบจะช่วยให้เภสัชกรติดตามอาการผู้ป่วยย้อนหลังและส่งต่อข้อมูลให้กับทีมคลินิกมะเร็ง เพื่อวางแผนการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไปในรอบของการให้ยาเคมีบำบัดครั้งถัดไป ป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจจะเกิดขึ้นในอนาคตได้ เครื่องมือที่พัฒนามีประสิทธิภาพดี การทดสอบพบว่ามีความง่ายต่อการใช้งาน และความพึงพอใจของผู้ใช้อยู่ในเกณฑ์ดีและดีมาก ดังนั้น เครื่องมือที่พัฒนาขึ้นจึงเหมาะสมที่จะนำไปเป็นเครื่องมือที่ใช้ในกระบวนการทำงานติดตามและให้คำแนะนำจัดการอาการไม่พึงประสงค์ทางไกลในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดได้ต่อไป

ข้อจำกัด

การแสดงผลเวลาใน LINE OA สามารถแสดงหน่วยเวลาได้น้อยที่สุด คือหน่วยระดับนาที่ ทำให้ในขั้นตอนการวิเคราะห์ระยะเวลาในการทำกิจกรรม จึงไม่เห็นความแตกต่างของระยะเวลาที่ชัดเจนในระดับหน่วยวินาที

การศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาถึงปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการทดสอบความสามารถในการใช้งาน LINE OA เช่น ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ขนาดหน้าจอโทรศัพท์และความเร็วของอินเทอร์เน็ต เป็นต้น

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการนำข้อมูลที่ได้รับจากการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยหรือผู้ดูแลเชื่อมโยงกับระบบของโรงพยาบาลแบบอัตโนมัติ เช่น ระบบการรายงานปัญหาจากการใช้ยาของโปรแกรม HOSxP เพื่อความสะดวกรวดเร็วของการได้รับข้อมูลลดภาระงานของเภสัชกรและความถูกต้องของข้อมูลที่จะได้รับ

เอกสารอ้างอิง

1. WHO. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2022 Sep 5]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001299>
2. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2563 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: กลุ่มงานดิจิทัลการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2564 [สืบค้นเมื่อ 3 ส.ค. 2565]. สืบค้นจาก: https://www.nci.go.th/e_book/hosbased_2563/index.html
3. สุภัทสร์ สุปกข, มานิตย์ แซ่เตียว, สุธาร จันทวงษ์. Oncology Pharmacy Practice เกษชกรมปฏิบัติในโรคมะเร็ง. พิมพ์ครั้งที่ 3. ขอนแก่น: โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2560.
4. Tanaka K, Hori A, Tachi T, Osawa T, Nagaya K, Makino T, et al. Impact of pharmacist counseling on reducing instances of adverse events that can affect the quality of life of chemotherapy outpatients with breast cancer. J Pharm Health Care Sci. 2018;4:9. doi: 10.1186/s40780-018-0105-3.
5. Wongkray S, Danwilai K, Dhippayom T. Impact of pharmaceutical care on quality of life in breast cancer patients: a randomized controlled trial. Thai J Pharm Prac [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 15];11(4):827-39. Available from: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/193925>
6. Maguire R, McCann L, Kotronoulas G, Kearney N, Ream E, Armes J, et al. Real time remote symptom monitoring during chemotherapy for cancer: European multicentre randomised controlled trial (eSMART). BMJ. 2021;374:n1647. doi: 10.1136/bmj.n1647.
7. สำนักงานสถิติแห่งชาติ. กองสถิติเศรษฐกิจ. สำนักรวบรวมการใช้เทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสารในครัวเรือน พ.ศ. 2565 (ไตรมาส 1) [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: สำนักงานสถิติแห่งชาติ; 2565 [สืบค้นเมื่อ 22 ต.ค. 2565]. สืบค้นจาก: https://www.nso.go.th/nsoweb/nso/survey_detail/JJ
8. กระทรวงดิจิทัลเพื่อเศรษฐกิจและสังคม. รายงานการสำรวจพฤติกรรมผู้ใช้อินเทอร์เน็ตในประเทศไทย ปี 2563 – Thailand internet user behavior 2020. พิมพ์ครั้งที่ 1. สำนักยุทธศาสตร์ สำนักงานพัฒนาธุรกรรมทางอิเล็กทรอนิกส์ กระทรวงดิจิทัลเพื่อเศรษฐกิจและสังคม; 2563.
9. สำนักงานส่งเสริมและสนับสนุนวิชาการ 2 ชลบุรี. คู่มือการสร้าง LINE OFFICIAL ACCOUNT [อินเทอร์เน็ต]. ชลบุรี: สำนักงานส่งเสริมและสนับสนุนวิชาการ 2 สำนักงานปลัดกระทรวงการพัฒนาสังคมและความมั่นคงของมนุษย์; 2564 [สืบค้นเมื่อ 22 ต.ค. 2565]. สืบค้นจาก: <https://tpso3.m-society.go.th/index.php/th/2019-10-07-07-38-51/2019-10-07-08-05-27/2019-10-21-16-52-38/384-line-official-account-line-oa>
10. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. กลุ่มงานเภสัชกรรม. คู่มือมาตรฐานการทำงานเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดและการดูแลผู้ป่วยหลังได้รับยาเคมีบำบัด. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2560.
11. American Cancer Society. Managing cancer-related side effects [Internet]. n.p.: American Cancer Society. 2020 [cited 2023 Jan 15]. Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects.html>
12. National Cancer Institute. Chemotherapy and you: support for people with cancer [Internet]. n.p.: National Cancer Institute, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services. 2018 [cited 2023 Jan 15]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/chemo-and-you>
13. BC Cancer. Symptom management : nursing produces guidelines for managing the symptoms of cancer [Internet]. Vancouver (British Columbia): Provincial Health Services Authority. [cited 2023 Jan 1]. Available from: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/nursing/symptom-management>
14. Rovinelli RJ, Hambleton RK. On the use of content specialists in the assessment of criterion-referenced test item validity. Tijdschrift voor Onderwijsresearch [Internet]. 1977 [cited 2022 Oct 7]; 2(2):49–60. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/1979-12368-001>
15. George D, Mallery P. IBM SPSS statistics 25 step by step: a simple guide and reference (fifteenth edi-

- tion). New York: Routledge; 2019.
16. Lewis JR. The system usability scale: past, present, and future. *Int J Hum-Comput Interact.* 2018;34(7):557-90. doi: 10.1080/10447318.2018.1455307.
 17. Will T. Measuring and interpreting system usability scale (SUS) [Internet]. n.p.: UIUX Trend; 2016-2023 [cited 2023 Jul 5]. Available from: <https://uiuxtrend.com/measuring-system-usability-scale-sus>
 18. Laubheimer P. The 3-click rule for navigation is false [Internet]. Dover (DE): Nielsen Norman Group; 2019 [cited 2022 Jul 30]. Available from: <https://www.nngroup.com/articles/3-click-rule/>
 19. Nielsen J. Usability 101: introduction to usability [Internet]. Dover (DE): Nielsen Norman Group; 2012 [cited 2022 Jul 4]. Available from: <https://www.nngroup.com/articles/usability-101-introduction-to-usability/>
 20. Davis FD, Bagozzi RP, Warshaw PR. User acceptance of computer technology: a comparison of two theoretical models. *Manag Sci.* 1989;35(8):982-1003. doi: 10.1287/mnsc.35.8.982.
 21. Nielsen J. Why you only need to test with 5 users [Internet]. Dover (DE): Nielsen Norman Group; 2000 [cited 2022 Jul 4]. Available from: <https://www.nngroup.com/articles/why-you-only-need-to-test-with-5-users>

ปัญหาด้านยาในผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองที่ใช้กัญชาทางการแพทย์ที่บ้าน

Drug-Related Problems in Palliative Care Patients Taking Medical Cannabis at Patient's Home

มลฤดี มณีรัตน์, ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: m.molruedee@hotmail.com

Molruedee Maneerat, Pharm.D.

Pharmacy Department, Udon Thani Hospital

Corresponding author e-mail: m.molruedee@hotmail.com

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ในประเทศไทยยังไม่พบการศึกษาปัญหาด้านยา (drug-related problems; DRPs) จากการเยี่ยมบ้านในผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองที่ใช้กัญชาทางการแพทย์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาจำนวน ประเภท ความรุนแรง และสาเหตุของ DRPs ตลอดจนวิธีการแก้ไข การยอมรับการแก้ไข และผลลัพธ์ของการแก้ไข DRPs ในผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองที่มีการใช้กัญชาทางการแพทย์ที่บ้าน

วิธีวิจัย: การวิจัยเชิงพรรณนาเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง ในช่วงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึง กรกฎาคม พ.ศ. 2564 จากแบบบันทึกการเยี่ยมบ้านผู้ป่วย ประเมิน DRPs ตามแบบประเมินของ Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) Version 8.02 แบ่งระดับความรุนแรงของปัญหาตาม NCC MERP index วิเคราะห์ผลด้วยสถิติเชิงพรรณนา

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 12 ราย อายุเฉลี่ย 60.0 ± 11.1 ปี มีการใช้สารสกัด THC จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 91.7) และตำรับทำละลายพระสุเมรุ 1 ราย (ร้อยละ 8.3) ได้รับการเยี่ยมบ้านเฉลี่ยคนละ 1.8 ± 0.4 ครั้ง มี DRPs 24 ครั้ง ในผู้ป่วย 10 ราย (ร้อยละ 83.3) และ DRPs ที่พบมากที่สุดคือ อาการไม่พึงประสงค์จากกัญชาร้อยละ 70.8 ความรุนแรงของ DRPs อยู่ในระดับ D ร้อยละ 83.3 สาเหตุของ DRPs เกิดจากตัวผู้ป่วยร้อยละ 44.0 การแก้ไข DRPs เป็นการแก้ไขผ่านผู้สั่งใช้ยา

Abstract

Background: There has been no published study conducted to assess drug-related problems (DRPs) of medical cannabis use among patients in palliative care during home visits in Thailand.

Objective: To study the number, type, severity, and causes of DRPs, in addition to the planned interventions, intervention acceptance, and intervention outcomes in palliative care patients taking medical cannabis at their homes.

Methods: A retrospective descriptive study using a home care record was conducted during October 2019 and July 2021. DRPs were categorized based on the Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) V.8.02. Severity of DRPs was classified according to the NCC MERP index. All data were analysed using descriptive statistics.

Results: There were 12 patients recruited into this study with a mean age of 60.0 ± 11.1 years. Of these, 11 patients (91.7%) used the extracted THC, and one patient (8.3%) used a formula named Tamlaiprasumen. The average home visit was 1.8 ± 0.4 times/patient. There were 24 DRPs within 10 patients (83.3%) detected with

รับบทความ: 28 พฤษภาคม 2566

แก้ไข: 30 พฤศจิกายน 2566

ตอบรับ: 2 ธันวาคม 2566

ร้อยละ 36.4 และได้รับการยอมรับจากบุคลากรทางการแพทย์ ผู้ป่วย และผู้ดูแล 23 ครั้ง (ร้อยละ 95.8) DRPs ส่วนใหญ่ได้รับการแก้ไขปัญหาได้สำเร็จ 15 ครั้ง (ร้อยละ 62.5)

สรุปผล: DRPs ในผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองที่มีการใช้กัญชาทางการแพทย์ที่บ้านมีสัดส่วนที่สูง การจัดการปัญหาด้านยาโดยเภสัชกรปฐมภูมิในการเยี่ยมบ้านได้รับการยอมรับเป็นอย่างดี และสามารถแก้ไขปัญหาด้านยาได้มาก

DRPs and the most frequent type of DRP was adverse effects of cannabis (70.8%). The severity of DRPs was categorized at level D (83.3%) with the majority cause from patients (44.0%). The intervention of DRPs was at the prescriber level (36.4%) and were accepted among healthcare professionals, patients, and caregivers, which were found in 23 times (95.8%). Most DRPs were successfully solved, which were found 15 times (62.5%).

Conclusion: There is a high proportion of DRPs with medical cannabis use detected among palliative care patients during home visits. The interventions from pharmacists for medical cannabis use are accepted and can solve a large number of DRPs.

คำสำคัญ: ปัญหาด้านยา; เภสัชกร; กัญชา; เยี่ยมบ้าน

Keyword: drug-related problems; pharmacist; cannabis; home visit

การอ้างอิงบทความ:

มลฤดี มณีรัตน์. ปัญหาด้านยาในผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองที่ใช้กัญชาทางการแพทย์ที่บ้าน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3):286-97.

Citation:

Maneerat M. Drug-related problems in palliative care patients taking medical cannabis at patient's home. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3):286-97.

บทนำ

ประเทศไทยมีจำนวนผู้ป่วยที่ต้องการการดูแลแบบประคับประคองเพิ่มขึ้นทุกปี ในปีงบประมาณ 2559 โรงพยาบาลรัฐ 629 แห่ง มีจำนวนผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองในโรงพยาบาล 49,126 ราย และในชุมชน 31,654 ราย¹ จากข้อมูลของปีงบประมาณ 2560-2562 ผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองของโรงพยาบาลอุดรธานีที่อยู่ในโรงพยาบาลและที่บ้าน มีจำนวน 862 ราย 1052 ราย และ 1449 ราย ตามลำดับ² ผู้ป่วยส่วนใหญ่กลับไปดูแลแบบประคับประคองที่บ้านมากกว่าที่โรงพยาบาล ผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคอง พบปัญหาจากการใช้ยา กลุ่ม strong opioids สูงถึงร้อยละ

86.7¹ นอกจากนี้ยังพบปัญหาการใช้ยา กลุ่มอื่นๆ ด้วย ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา (drug-related problems; DRPs) ได้แก่ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การใช้ยาสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือการรักษาทางเลือก ร่วมกับการรักษาปัจจุบัน การไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา การได้รับยาที่ไม่เหมาะสม การใช้ยาไม่ถูกเวลา การขาดความรู้และทักษะในการใช้ยา ปัญหาที่เกิดจากระบบยา การใช้ยาผิดเทคนิค รวมทั้ง DRPs ที่เกี่ยวข้องเนื่องจากผู้ดูแล และอื่น ๆ³

ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาประเทศไทยมีความสนใจเพิ่มขึ้นในการใช้กัญชาทางการแพทย์ พืชกัญชามีสารประกอบ cannabinoids ที่สามารถใช้ในการรักษาโรค

ได้ โดยสารที่ออกฤทธิ์หลักที่นำมาใช้ในการแพทย์ คือ delta -9- tetrahydrocannabinol (THC) และ cannabidiol (CBD) สารประกอบ cannabinoids ออกฤทธิ์ผ่าน cannabinoid receptor หลัก 2 ชนิด คือ CB1 receptor ซึ่งพบมากในสมองและร่างกาย มีความสัมพันธ์กับการตัดสินใจ ความจำ ความเข้าใจ อารมณ์ การรับรู้ความปวดและการเคลื่อนไหว ส่วน CB2 receptor พบที่ระบบภูมิคุ้มกันและระบบประสาทส่วนปลาย ม้าม ทอนซิล ต่อมไทมัส กระดูก ผิวหนัง และเลือด monocyte, macrophages, B-cells และ T-cells⁴ จากคำแนะนำการใช้กัญชาทางการแพทย์ของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข สามารถพิจารณาให้กัญชาทางการแพทย์เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคองหรือผู้ป่วยระยะท้ายของชีวิต (end of life)⁴ โดยใช้รักษาเสริมในผู้ป่วยที่มีอาการนอนไม่หลับ เบื่ออาหาร หรือมีอาการปวดในระดับปานกลางถึงรุนแรงที่รักษาด้วยยามาตรฐานไม่ได้

โรงพยาบาลอุดรธานีเริ่มให้บริการกัญชาทางการแพทย์ในผู้ป่วยที่มีโรคและภาวะตามคำแนะนำการใช้กัญชาทางการแพทย์⁴ ตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2562 โดยมีผลิตภัณฑ์ที่ให้บริการ ได้แก่ สารสกัด THC GPO 13 mg/ml (5 mL/ขวด) สารสกัด GPO THC:CBD (1:1) ความแรง THC 27 mg/mL, CBD 25 mg/mL (5 mL/ขวด) สารสกัด CBD GPO 100 mg/ml (10 mL/ขวด) ตำรับยาสุขไสยาสน์ ตำรับยาทำลายพระสุเมรุ ตำรับยาแก้ลมแก้เส้น และตำรับยาไฟอาวุธ

จากข้อมูลการดำเนินงานเยี่ยมบ้านของโรงพยาบาลอุดรธานี ในปีงบประมาณ 2562 มีผู้ป่วยที่ได้รับการเยี่ยมบ้าน 795 ราย เป็นผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคอง 243 ราย⁵ พบว่า ปัญหาของผู้ป่วยที่พบจากการเยี่ยมบ้านส่วนใหญ่ คือ ปัญหาที่เกี่ยวกับการใช้ยา ทั้งนี้การรักษาเสริมด้วยกัญชาทางการแพทย์เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองที่เป็นแนวทางใหม่ ควรมีการติดตาม ค้นหา และประเมินปัญหาจากการใช้กัญชาทางการแพทย์ ปัญหาด้านยาของผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองที่มีการใช้กัญชาทาง

การแพทย์ที่บ้านเป็นเรื่องที่น่าสนใจ อีกทั้งยังมีหลักฐานที่จำกัด จึงจำเป็นต้องศึกษารายละเอียดของปัญหาด้านยาที่เกิดขึ้น การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาจำนวน ประเภท ความรุนแรง สาเหตุ วิธีการแก้ไข การยอมรับ การแก้ไข และผลลัพธ์ของการแก้ไขปัญหา ในผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองที่มีการใช้กัญชาทางการแพทย์ที่บ้าน เพื่อรวบรวมข้อมูลปัญหาด้านยาอย่างเป็นระบบ และใช้ข้อมูลนี้ในการป้องกันและแก้ปัญหาด้านยาที่เกิดขึ้น

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาจำนวน ชนิดของปัญหา ความรุนแรงของปัญหา สาเหตุของปัญหา วิธีการแก้ไขปัญหา การยอมรับการแก้ไขปัญหาด้านยา และผลลัพธ์ของการแก้ไขปัญหาด้านยา ในผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองที่มีการใช้กัญชาทางการแพทย์ที่ได้รับการเยี่ยมบ้านของโรงพยาบาลอุดรธานี

นิยามศัพท์

การดูแลแบบประคับประคอง (palliative care) หมายถึง การดูแลทางการแพทย์การพยาบาลทุกชนิดในผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยรุนแรงไม่ว่าจะเป็นโรคที่สามารถรักษาหายขาดหรือไม่ก็ตาม รวมถึงการดูแลทางด้านจิตใจ สังคม ตามความต้องการของผู้ป่วย ตลอดจนการดูแลครอบครัวผู้ป่วยจากความโศกเศร้า เนื่องจากต้องสูญเสียผู้ป่วยไป

วิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง และผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลอุดรธานี เลขที่โครงการวิจัย I049/2563

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคองทุกรายที่มีการใช้กัญชาทางการแพทย์ที่ได้รับ

การเยี่ยมบ้านของโรงพยาบาลอุดรธานี ที่อาศัยในเขต
อำเภอเมือง จังหวัดอุดรธานี ตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562
ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2564 เป็นระยะเวลา 22 เดือนโดย
เก็บข้อมูลจากแบบบันทึกการออกติดตามเยี่ยมบ้านผู้-
ป่วยซึ่งเป็นเอกสารในงานประจำ ผู้ป่วยรับการดูแลแบบ
ประคับประคองที่มีการใช้กัญชาทางการแพทย์ที่บ้านทุก
รายที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย
ผ่านการคัดกรองจำนวน 12 ราย และยินยอมเข้าร่วม
โครงการวิจัยจำนวน 12 ราย

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการดูแล
แบบประคับประคองมีการใช้กัญชาทางการแพทย์ที่ได้รับ
จากโรงพยาบาลอุดรธานี ได้แก่ สารสกัด THC GPO 13
mg/mL (5 mL/ขวด) สารสกัด GPO THC:CBD (1:1)
ความแรง THC 27 mg/mL, CBD 25 mg/mL (5 mL/
ขวด) สารสกัด CBD GPO 100 mg/mL (10 mL/ขวด)
ตำรับยาสูดไสยาซีน ตำรับยาทำลายพระสุเมรุ ตำรับยา
แก้ลมแก้เส้น และตำรับยาไฟอาวุธ และได้รับการเยี่ยม-
บ้านโดยเภสัชกรปฐมภูมิและทีมเยี่ยมบ้านของโรงพยาบาล
อุดรธานี และตกลงยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การคัดออกจากการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในแบบบันทึกการเยี่ยมบ้านไม่
เพียงพอหรือไม่สมบูรณ์ เช่น ผู้ป่วยที่แพทย์สั่งจ่ายกัญชา
ทางการแพทย์ให้ แต่ปฏิเสธการใช้

เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

1. แบบบันทึกการออกติดตามเยี่ยมบ้านผู้ป่วยของ
งานเภสัชกรรมปฐมภูมิโรงพยาบาลอุดรธานี ข้อมูลที่บันทึก
ได้แก่ ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วย ผังเครือญาติ การ
วินิจฉัยโรค ประวัติการใช้ยาและสมุนไพร ปัญหาด้านยา
การวางแผนติดตามการรักษา การตรวจสอบด้านสุขภาพ
ตามแนวทาง INHOMESS⁸ การประเมินระดับผู้ป่วยที่ได้
รับการดูแลแบบประคับประคอง ฉบับสวนดอก (Pallia-
tive Performance Scale for adult Suandok) (PPS
adult Suandok)¹

2. แบบประเมินปัญหาด้านยา PCNE เวอร์ชัน
8.02 ที่แปลเป็นภาษาไทยโดย พิจักษณา มณีพันธุ์ และ

กรกมล รุกขพันธ์⁷ ได้รับอนุญาตแล้วจากเจ้าของลิขสิทธิ์

การประเมินปัญหาด้านยา

ผู้วิจัยประเมินชนิดของปัญหาด้านยา สาเหตุ วิธี
การแก้ไข การยอมรับการจัดการ และผลลัพธ์ที่บันทึกไว้
ในแบบบันทึกการออกติดตามเยี่ยมบ้านผู้ป่วย ตามแบบ
ประเมินปัญหาด้านยา PCNE โดยเลือกได้ 1 ข้อ (P1 – P3)
จากนั้นประเมินความรุนแรงของปัญหาตามนิยามของ
National Coordinating Council for Medication
Error Reporting and Prevention (NCC MERP)⁹ ว่ามี
ความรุนแรงในระดับใด (A – I) ได้แก่

ระดับ A เหตุการณ์ที่มีโอกาสผิดพลาด

ระดับ B เหตุการณ์ปัญหาเกิดขึ้นแต่ยังไม่ถึงผู้ป่วย

ระดับ C เหตุการณ์ปัญหาเกิดขึ้นถึงผู้ป่วยแล้ว แต่
ไม่ได้รับอันตราย

ระดับ D เหตุการณ์ปัญหาเกิดขึ้นกับผู้ป่วย ต้องให้
การดูแลเฝ้าระวังเป็นพิเศษ

ระดับ E เหตุการณ์ปัญหาเกิดขึ้นกับผู้ป่วย จนเกิด
อันตรายชั่วคราวหรือต้องรักษาเพิ่มมากขึ้น

ระดับ F เหตุการณ์ปัญหาเกิดขึ้นกับผู้ป่วย จนต้อง
นอนโรงพยาบาลนานขึ้น

ระดับ G เหตุการณ์ปัญหาเกิดขึ้นกับผู้ป่วย จนทำ
ให้พิการถาวร

ระดับ H เหตุการณ์ปัญหาเกิดขึ้นมีผลให้ผู้ป่วยพิ-
การ หรือมีอันตรายถาวร

ระดับ I เหตุการณ์ปัญหาเกิดขึ้นมีผลทำให้ผู้ป่วย
เสียชีวิต

จากนั้นประเมินสาเหตุที่ทำให้เกิดปัญหา(C1 – C8)
โดยเลือกได้มากที่สุด 3 ข้อ พร้อมเลือกวิธีการแก้ไขปัญหา
(I0 – I4) ซึ่งสามารถเลือกได้มากที่สุด 3 วิธี จากนั้นประ-
เมินการยอมรับการแก้ไขปัญหาด้านยา (A1 – A3) โดย
เลือกได้เพียง 1 ข้อ และประเมินผลลัพธ์ของการจัดการ
DRPs จากการเยี่ยมบ้านในครั้งถัดไป โดยเลือกได้หัวข้อ
เดียว (O0 – O3)

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วย Microsoft Excel version
2012 โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ การแจกแจงความถี่

ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ผลการวิจัย

จากการทบทวนแบบบันทึกการออกติดตามเยี่ยมบ้านในผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองที่ใช้กัญชาทางการแพทย์ที่บ้าน มีการบันทึกข้อมูลสมบูรณ์จำนวน 12 ราย ได้ผลการวิจัยดังนี้

ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยจำนวน 12 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย มีอายุเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 60.0 ± 11.1 ปี เป็นผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองที่มีการวินิจฉัยโรคหลักมากที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ มะเร็งตับ มะเร็งปอด และมะเร็งต่อมลูกหมาก มีการใช้กัญชาทางการแพทย์ 2 ชนิด คือ สารสกัด THC GPO 13 mg/mL (5 mL/ขวด) และตำรับทำลายพระสุเมรุ จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 91.7) และ 1 ราย (ร้อยละ 8.3) ตามลำดับ ส่วนใหญ่ใช้รักษาเสริมในผู้ป่วยที่มีอาการนอนไม่หลับ รองลงมา คือ เบื่ออาหาร และอาการปวดในระดับปานกลางถึงรุนแรง ตามลำดับ ผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองมีค่าประเมินระดับผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคองฉบับสวนดอกเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ร้อยละ 52.5 ± 18.7 ผู้ป่วยได้รับการเยี่ยมบ้านเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน คนละ 1.8 ± 0.4 ครั้ง การเยี่ยมบ้านผู้ป่วยแต่ละครั้งใช้เวลาครั้งละ 1–1.5 ชั่วโมงต่อผู้ป่วย 1 ราย ดังแสดงในตารางที่ 1

ชนิดของปัญหาด้านยา

พบ DRPs 24 ครั้ง ในผู้ป่วยจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 83.3 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการเยี่ยมบ้าน) ที่เกิดปัญหาด้านยาขึ้น บางรายเกิดปัญหาด้านยาขึ้นหลายครั้งในการเยี่ยมบ้าน โดยพบปัญหาด้านยาตั้งแต่ 1 – 4 ปัญหาต่อราย มีค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน คือ 2.4 ± 1.0 ปัญหาต่อราย (คิดจากผู้ป่วย 10 ราย) หรือ 2.0 ปัญหาต่อราย (คิดจากผู้ป่วย 12 ราย) พบผู้ป่วยที่มี DRPs จากการใช้กัญชาทางการแพทย์จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 75.0 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการเยี่ยมบ้าน) ร้อยละ 91.6 ของ DRPs พบโดยเภสัชกร ดังแสดงในตารางที่ 1

ใน DRPs 24 ครั้ง ชนิดของ DRPs ที่พบมากที่สุด คือ ด้านความปลอดภัยของการรักษาจำนวน 17 ครั้ง (ร้อยละ 70.8) รองลงมา คือ ด้านประสิทธิภาพการรักษาจำนวน 5 ครั้ง (ร้อยละ 20.8) และด้านอื่น ๆ จำนวน 2 ครั้ง (ร้อยละ 8.3) พบว่ามีปัญหาย่อย คือ ผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับยามากที่สุดจำนวน 17 ครั้ง (ร้อยละ 70.8) รองลงมา คือ ผู้ป่วยไม่ได้ผลจากการรักษาจำนวน 3 ครั้ง (ร้อยละ 12.5) และผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่จำเป็นจำนวน 2 ครั้ง (ร้อยละ 8.3) ตามลำดับ รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 2

ปัญหาด้านความปลอดภัยของการรักษาที่พบมากที่สุด คือ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้กัญชาทางการแพทย์ พบว่า ผู้ป่วยจำนวน 11 รายที่ใช้สารสกัด THC มีอาการปากแห้ง คอแห้ง จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 45.5) บางรายมีอาการเวียนศีรษะร่วมด้วย จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 18.2) และมี 1 รายที่มีอาการอารมณ์เปลี่ยนแปลงง่าย (ร้อยละ 9.1) เป็นสาเหตุให้แพทย์ต้องหยุดให้การรักษาด้วยสารสกัด THC บางรายง่วงซึมมากขึ้นจากการใช้สารสกัด THC ร่วมกับ fentanyl โดยผู้ป่วยปรับเพิ่มขนาดยาเอง ส่วนผู้ป่วยที่ใช้ตำรับทำลายพระสุเมรุเกิดอาการแสบร้อนในท้องจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 100.0) ผู้ป่วยที่ใช้ morphine แล้วเกิดอาการท้องผูก ผู้ป่วยได้ยาซ้ำซ้อนในกลุ่มยาเดียวกัน gabapentin ร่วมกับ pregabalin ผู้ป่วยหาซื้อน้ำมันกัญชาใช้เองแม้ว่าแพทย์ได้แนะนำให้หยุดแล้ว

ปัญหาด้านประสิทธิภาพการรักษาที่พบมากที่สุด คือ ไม่ได้ผลจากการรักษา เช่น ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาตามที่แพทย์สั่งทำให้ผู้ป่วยไม่ได้ผลจากการรักษา รองลงมา คือ ผลการรักษาด้วยยาไม่เหมาะสม เช่น ผู้ป่วยรับประทานยาผิดขนาด ทำให้ผลการรักษาด้วยยาไม่เหมาะสมในที่สุด ปัญหาด้านอื่น ๆ คือ การได้รับยาที่ไม่จำเป็น เช่น ผู้ป่วยซื้ออาหารเสริม สมุนไพรที่มีสรรพคุณเกินจริง

ความรุนแรงของปัญหาด้านยา

เมื่อแบ่ง DRPs ตามระดับความรุนแรงพบว่า ความรุนแรง 3 อันดับแรกที่พบได้บ่อยอยู่ในระดับ D จำนวน

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและการค้นพบปัญหาด้านยา

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
• เพศ		
- ชาย	7	58.3
- หญิง	5	41.7
• อายุเฉลี่ย $\pm$ SD (ปี) (ต่ำ, สูงสุด)	60.0 $\pm$ 11.1 (49, 78)	
• การวินิจฉัยโรคหลัก		
- มะเร็งตับ	4	33.3
- มะเร็งปอด	3	25.0
- มะเร็งต่อมลูกหมาก	1	8.3
- มะเร็งเต้านม	1	8.3
- มะเร็งตับอ่อน	1	8.3
- มะเร็งท่อน้ำดี	1	8.3
- มะเร็งปากมดลูก	1	8.3
• ชนิดของกัญชาทางการแพทย์		
- สารสกัด THC GPO 13 mg/mL (5 mL/ขวด)	11	91.7
- ตำรับทำลายพระสุเมรุ	1	8.3
• ใชัรักษาเสริมในผู้ป่วยที่มีอาการ		
- นอนไม่หลับ	5	41.7
- เบื่ออาหาร	4	33.3
- อาการปวดในระดับปานกลางถึงรุนแรง	3	25.0
• ค่าประเมินระดับผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคองฉบับสวนดอก ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD (ร้อยละ) (ต่ำ, สูงสุด)	52.5 $\pm$ 18.7 (30, 80)	
• ผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านยา (ราย)	10	83.3
- พบ 1 ปัญหา	2	20.0
- พบ 2 ปัญหา	3	30.0
- พบ 3 ปัญหา	4	40.0
- พบ 4 ปัญหา	1	10.0
• ปัญหาด้านยา (ครั้ง)	24	
- พบโดยเภสัชกร	22	91.6
- พบโดยผู้ป่วย	1	4.2
- พบโดยแพทย์	1	4.2

SD = ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

20 ครั้ง (ร้อยละ 83.3) รองลงมา คือ ระดับ E จำนวน 3 ครั้ง (ร้อยละ 12.5) และ ระดับ C จำนวน 1 ครั้ง (ร้อยละ 4.2) ตามลำดับ ทั้ง 3 อันดับนี้เป็น DRPs ที่เกิดขึ้นถึงตัวผู้ป่วยแล้ว ดังแสดงใน **ตารางที่ 3** ตัวอย่างเหตุการณ์ที่พบในระดับต่าง ๆ มีดังนี้

ระดับ C พบผู้ป่วยรับประทานยาในขนาดที่ต่ำเกินไปซึ่งไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย

ระดับ D เป็นระดับที่พบมากที่สุด ได้แก่ ผู้ป่วยรับประทานสมุนไพรที่มีสรรพคุณเกินจริงและไม่มีเลขทะเบียน ผู้ป่วยรับประทานยาหมดอายุ ผู้ป่วยได้ยาซ้ำซ้อนในกลุ่มยาเดียวกัน คือ gabapentin ร่วมกับ pregabalin จนมีผลต่อความปลอดภัยของผู้ป่วย ผู้ป่วยง่วงซึมมากขึ้น

จากการใช้สารสกัด THC ร่วมกับ fentanyl

ระดับ E ได้แก่ ผู้ป่วยรับประทาน morphine แล้วเกิดอาการท้องผูก ผู้ป่วยใช้สารสกัด THC แล้วเกิดอาการเวียนศีรษะ ใจสั่น ผู้ป่วยใช้สารสกัด THC แล้วมีอาการอารมณ์เปลี่ยนแปลงง่าย

สาเหตุของปัญหาด้านยา

การประเมินสาเหตุที่ทำให้เกิด DRPs ผู้ประเมินสามารถเลือกสาเหตุได้มากที่สุดไม่เกิน 3 ข้อ ทั้งนี้จาก DRPs 24 ครั้ง พบว่ามีสาเหตุของปัญหาทั้งหมด 25 ครั้ง ดังแสดงใน **ตารางที่ 4** สาเหตุที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก คือ 1) สาเหตุจากตัวผู้ป่วยจำนวน 11 สาเหตุ (ร้อยละ 44.0) เช่น ผู้ป่วยรับประทาน morphine ชนิดน้ำออก-

ตารางที่ 2 ชนิดของปัญหาด้านยา

ชนิดของปัญหา (problem) (P)	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
P1 ประสิทธิภาพการรักษา	5	20.8
P1.1 ไม่ได้ผลจากการรักษา	3	12.5
P1.2 ผลการรักษาด้วยยาไม่เหมาะสม	1	4.2
P1.3 มีอาการหรือข้อบ่งชี้ที่ไม่ได้รับการรักษา	1	4.2
P2 ความปลอดภัยของการรักษา		
P2.1 เกิด/อาจจะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับยา	17	70.8
P3 อื่น ๆ		
P3.2 การได้รับยาที่ไม่จำเป็น	2	8.3
รวม	24	100

ตารางที่ 3 ระดับความรุนแรงของปัญหาด้านยา (ประเมินตามนิยามของ NCC MERP. Index)

ระดับความรุนแรงของปัญหาด้านยา	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
ระดับ C เหตุการณ์ปัญหาเกิดขึ้นถึงผู้ป่วยแล้ว แต่ไม่ได้รับอันตราย	1	4.2
ระดับ D เหตุการณ์ปัญหาเกิดขึ้นกับผู้ป่วย ต้องให้การดูแลเฝ้าระวังเป็นพิเศษ	20	83.3
ระดับ E เหตุการณ์ปัญหาเกิดขึ้นกับผู้ป่วย จนเกิดอันตรายชั่วคราวหรือต้องรักษาเพิ่มมากขึ้น	3	12.5

ฤทธิ์สั้น แต่ไม่รับประทาน morphine ชนิดเม็ดออกฤทธิ์นาน 2) สาเหตุอื่น ๆ จำนวน 9 สาเหตุ (ร้อยละ 36.0) เช่น อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาซึ่งเกิดจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ได้แก่ ผู้ป่วยที่ใช้สารสกัด THC แล้วมีอาการปากแห้ง คอแห้ง เวียนศีรษะ 3) สาเหตุจากการเลือกใช้ยาจำนวน 5 สาเหตุ (ร้อยละ 20.0) เช่น ผู้ป่วยได้ยาซ้ำซ้อนในกลุ่มยาเดียวกัน gabapentin ร่วมกับ pregabalin

การแก้ไขปัญหาด้านยา

เภสัชกรปฐมภูมิได้ออกแบบและจัดการ DRPs ให้แก่ผู้ป่วยทุกราย พบว่า มีการแก้ไข DRPs เกิดขึ้นมากถึง 66 ครั้ง วิธีแก้ไขปัญหาที่ใช้มากที่สุด คือ การแก้ปัญหผ่านผู้สั่งใช้ยาจำนวน 24 ครั้ง (ร้อยละ 36.4 ของการแก้ไขปัญหาด้านยาทั้งหมด) ส่วนใหญ่ใช้วิธีการแจ้งปัญหาต่อผู้สั่งใช้ยาให้ทราบจำนวน 13 ครั้ง (ร้อยละ 19.7) รองลงมา คือ การแก้ไขปัญหาในเรื่องของยาจำนวน 19 ครั้ง (ร้อยละ 28.8) ส่วนใหญ่ใช้วิธีการหยุดยาจำนวน 12 ครั้ง

(ร้อยละ 18.2) และการแก้ไขปัญหาด้านผู้ป่วยและผู้ดูแลจำนวน 14 ครั้ง (ร้อยละ 21.2) ส่วนใหญ่ใช้วิธีการให้คำปรึกษาด้านยาจำนวน 9 ครั้ง (ร้อยละ 13.6) รายละเอียดการแก้ไขปัญหาด้านยาแสดงดังตารางที่ 5

การยอมรับและดำเนินการแก้ไขปัญหาด้านยา

การตอบรับของบุคลากรทางการแพทย์ และผู้ป่วยในข้อเสนอของเภสัชกรปฐมภูมิในการศึกษานี้ พบว่า การจัดการปัญหาได้รับการยอมรับ 23 ครั้ง (ร้อยละ 95.8) จาก DRPs ทั้งหมด 24 ครั้ง และไม่ได้รับการยอมรับ 1 ครั้ง (ร้อยละ 4.2) ซึ่งเป็นผู้ป่วยยืนยันที่จะใช้สารสกัด THC แม้จะทราบถึงความเสี่ยงต่อความปลอดภัยด้านยาแล้ว

ผลลัพธ์ของการจัดการปัญหาด้านยา

จาก DRPs ที่พบทั้งหมด 24 ครั้ง ในผู้ป่วย 10 ราย พบว่า เภสัชกรปฐมภูมิสามารถจัดการปัญหาได้สำเร็จ 15 ครั้ง (ร้อยละ 62.5) ได้แก่ การให้คำแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทาน morphine ชนิดเม็ดออกฤทธิ์นานเป็นประจำ

ตารางที่ 4 สาเหตุที่ทำให้เกิดปัญหาด้านยา

สาเหตุของปัญหาด้านยา (cause of DRPs) (C)	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
C1 การเลือกใช้ยา	5	20.0
C1.1 เลือกยาไม่เหมาะสมตามแนวทาง/สูตรยา	1	4.0
C1.2 เลือกยาที่มีข้อห้ามใช้	1	4.0
C1.4 เลือกใช้ยาร่วมกันกับยาอื่น หรือร่วมกันกับสมุนไพร	2	8.0
C1.5 สั่งใช้ยาซ้ำซ้อน ยากลุ่มเดียวกัน/สารสำคัญเดียวกัน	1	4.0
C7 สาเหตุจากผู้ป่วย	11	44.0
C7.1 ผู้ป่วยใช้/รับประทานยาน้อยกว่าแพทย์สั่งหรือ ไม่ได้รับประทานยาเลย	2	8.0
C7.2 ผู้ป่วยใช้/รับประทานยามากกว่าที่แพทย์สั่ง	3	12.0
C7.4 ผู้ป่วยใช้ยาที่ไม่จำเป็น	3	12.0
C7.6 ผู้ป่วยเก็บยาไม่เหมาะสม	1	4.0
C7.7 ผู้ป่วยรับประทาน/ใช้ยา เวลาหรือความถี่ไม่เหมาะสม	2	8.0
C8 สาเหตุอื่น ๆ		
C8.2 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งเกิดจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา	9	36.0
รวม	25	100

ตารางที่ 5 การแก้ไขปัญหาด้านยา

การจัดการกับปัญหา (planned intervention) (I)	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
I1 ด้านผู้สั่งใช้ยา (at prescriber level)	24	36.4
I1.1 แจ้งปัญหาต่อผู้สั่งใช้ให้ทราบคนเดียว	13	19.7
I1.3 เสนอการแก้ไขต่อผู้สั่งใช้ยา	5	7.6
I1.4 พิจารณาร่วมแก้ไขปัญหากับผู้สั่งใช้ยา	6	9.1
I2 ด้านผู้ป่วย/ผู้ดูแล (at patient level)	14	21.2
I2.1 ให้คำปรึกษาด้านยา	9	13.6
I2.4 พูดคุยกับสมาชิกในครอบครัว/ผู้ดูแล	5	7.6
I3 ด้านยา (at drug level)	19	28.8
I3.1 เปลี่ยนยา	1	1.5
I3.2 เปลี่ยนขนาดยา	1	1.5
I3.4 เปลี่ยนคำแนะนำการใช้	3	4.6
I3.5 หยุดยา	12	18.2
I3.6 เริ่มยาชนิดใหม่	2	3.0
I4 การจัดการ/กิจกรรมอื่น		
I4.2 การรายงานผลข้างเคียงจากยาต่อหน่วยงานที่รับผิดชอบ (รายงานต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา)	9	13.6
รวม	66	100

เพื่อควบคุมอาการปวด รองลงมาคือแก้ไขได้บางส่วนจำนวน 5 ครั้ง (ร้อยละ 20.8) ได้แก่ ผู้ป่วยที่ใช้สารสกัด THC ยังคงมีอาการปากแห้ง คอแห้ง แม่เภสัชกรปฐมภูมิได้ให้คำแนะนำผู้ป่วยแล้วและแก้ไขไม่ได้จำนวน 4 ครั้ง (ร้อยละ 16.7) เนื่องจากขาดความร่วมมือจากผู้ป่วย

อภิปรายผล

การศึกษาพบว่า การเยี่ยมบ้านผู้ป่วยแต่ละครั้งใช้เวลาครั้งละ 1–1.5 ชั่วโมงต่อผู้ป่วย 1 ราย สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าในประเทศไทย^{10,11} ที่พบว่าใช้เวลาในการเยี่ยมบ้านครั้งละประมาณ 1 ชั่วโมงต่อผู้ป่วย 1 ราย และพบว่าจำนวนครั้งในการเยี่ยมบ้านผู้ป่วยเพื่อให้ได้ผลลัพธ์ในการจัดการปัญหาด้านยา (เฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบน

มาตรฐาน) คือ 1.8 ± 0.4 ครั้งต่อผู้ป่วย 1 ราย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบ 2.1 ± 1.9 ครั้งต่อราย^{10,11} นอกจากนี้เมื่อนำเวลาที่ใช้ในการเยี่ยมบ้าน (1–1.5 ชั่วโมงต่อราย) และจำนวนครั้งในการเยี่ยมบ้าน (1.8 ± 0.4 ครั้งต่อราย) มาพิจารณาร่วมกัน จะเห็นได้ว่าต้องใช้เวลาทั้งหมด 2–3 ชั่วโมงในการเยี่ยมบ้านผู้ป่วยจึงจะได้ผลลัพธ์ในการจัดการปัญหาด้านยาต่อผู้ป่วย 1 ราย สรุปได้ว่าการเยี่ยมบ้านเป็นกิจกรรมที่ใช้เวลา และควรทำการเยี่ยมบ้านผู้ป่วยมากกว่า 1 ครั้ง เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ในการจัดการปัญหาด้านยา ทั้งนี้ จากการทบทวนวรรณกรรมยังไม่พบการศึกษาเกี่ยวกับปัญหาด้านยาในผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองที่ใช้กัญชาทางการแพทย์ จึงไม่มีการศึกษาที่ใช้เปรียบเทียบได้

การศึกษานี้พบ DRPs ร้อยละ 83.3 ซึ่งมากกว่า การศึกษาก่อนหน้าในประเทศไทย⁷ ที่พบ DRPs ร้อย ละ 19.5 ที่ใช้แบบประเมิน DRPs ของ PCNE เวอร์ชัน 8.02 ซึ่งเป็นเวอร์ชันเดียวกัน และมากกว่าการศึกษาก่อน หน้าในประเทศไทย ที่พบ DRPs ร้อยละ 76.2 ซึ่งใช้แบบ ประเมิน DRPs ของ PCNE เวอร์ชัน 5.01¹¹ ทั้งนี้อาจเป็น เพราะการศึกษาก่อนหน้าทำการศึกษาในผู้ป่วยที่รักษา ตัวที่ห่อผู้ป่วย⁷ และอีกการศึกษาก่อนหน้าทำการศึกษา ในผู้ป่วยโรคเรื้อรัง¹¹ ตามลำดับ ส่วนการศึกษานี้ทำการ ศึกษาในผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองที่มีการใช้ ยาหลายขนานร่วมกันและยาบางชนิดจัดเป็นกลุ่มยาที่มี ความเสี่ยงสูงในการเกิด DRPs ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา ก่อนหน้าที่พบปัญหาจากการใช้ยากลุ่ม strong opioids สูงถึง ร้อยละ 86.7¹ อีกทั้ง การศึกษานี้เก็บข้อมูลจากการ เยี่ยมบ้านโดยเภสัชกรปฐมภูมิ มีทีมสหสาขาวิชาชีพร่วม เยี่ยมบ้าน ทำให้มีโอกาสพบ DRPs ได้มากขึ้น นอกจากนี้ พบว่าจำนวน DRPs เฉลี่ยต่อผู้ป่วย 1 ราย มีความแตก- ต่างกัน โดยการศึกษานี้พบ 2.4 ± 1.0 ปัญหาต่อราย การ ศึกษา ก่อนหน้า พบ 1.3 ± 0.6 ปัญหาต่อราย⁷ และการ ศึกษาในต่างประเทศ พบ 1.6 ± 1.2 ปัญหาต่อราย¹² ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะการศึกษาก่อนหน้าทำการศึกษา DRPs ใน ผู้ป่วยที่รักษาตัวที่ห่อผู้ป่วย ส่วนการศึกษานี้ทำการศึกษา DRPs ในผู้ป่วยที่ดูแลแบบประคับประคองที่บ้าน

DRPs ที่พบมากที่สุดในการศึกษานี้เป็นเรื่องความ ปลอดภัยของการรักษา(ร้อยละ 70.8)ซึ่งแตกต่างจากการ ศึกษา ก่อนหน้าในประเทศไทย^{7,13} และการศึกษาในประ- เทศเดนมาร์ก¹⁴ ที่พบ DRPs ด้านประสิทธิภาพการรักษา มากที่สุด อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้พบสาเหตุของ DRPs เกิดจากผู้ป่วยมากที่สุด (ร้อยละ 44.0) สอดคล้องกับการ ศึกษา ก่อนหน้านี้^{7,13} แต่ต่างจากการศึกษาของต่างประ- เทศที่พบว่า สาเหตุของ DRPs ส่วนใหญ่เกิดจากบุคลากร ทาง การ แพทย์ (ร้อยละ 51)¹⁴ ซึ่งอาจเป็นเพราะผู้ป่วยใน ต่างประเทศมีความรู้เรื่องยาและสามารถเข้าถึงข้อมูล ด้านยาได้มากกว่า รวมถึงมีความร่วมมือในการรักษาดี กว่าผู้ป่วยในประเทศไทย

การศึกษานี้พบว่า การเยี่ยมบ้านผู้ป่วยโดยเภสัชกร

ปฐมภูมิสามารถแก้ไขปัญหาด้านยาได้อย่างสมบูรณ์สูงถึง ร้อยละ 62.50 จากปัญหาทั้งหมด 24 ปัญหา ใกล้เคียง กับการศึกษาก่อนหน้า (ร้อยละ 69.39)¹¹ ทั้งนี้ จากการ ศึกษา ก่อนหน้า⁷ ที่ทำการศึกษา DRPs บนหอผู้ป่วย ได้ให้ ข้อเสนอแนะถึงการบูรณาการระหว่างการดูแลผู้ป่วยบน หอผู้ป่วยกับงานเยี่ยมบ้าน ซึ่งให้เห็นถึงประโยชน์ของการ มีเภสัชกรปฐมภูมิในการเยี่ยมบ้านช่วยค้นหาและแก้ไข ปัญหาด้านยาให้กับผู้ป่วยได้ เพื่อเพิ่มความสำเร็จในการ ดูแลผู้ป่วย

การศึกษานี้พบ DRPs 24 ครั้ง เกือบทั้งหมดถูกค้น พบโดยเภสัชกร (ร้อยละ 91.7) แสดงให้เห็นว่า หากไม่มี เภสัชกรปฐมภูมิในการเยี่ยมบ้านผู้ป่วยDRPsดังกล่าวอาจ ไม่ถูกค้นพบ เมื่อพิจารณาระดับความรุนแรงของ DRPs ตามเกณฑ์ของ NCC MERP Index⁹ พบว่า DRPs ส่วนใหญ่ มีความรุนแรงในระดับ D คือ เหตุการณ์ปัญหาเกิดกับผู้ป่วยแล้วต้องให้การดูแลเฝ้าระวังเป็นพิเศษ สอดคล้องกับ การศึกษาก่อนหน้า⁷ ดังนั้น เภสัชกรปฐมภูมิที่ปฏิบัติงาน ออกติดตามเยี่ยมบ้านผู้ป่วย จึงมีความสำคัญในการจัด- การปัญหาด้านยา การเยี่ยมบ้านเป็นกิจกรรมที่อาศัย ความร่วมมือของทีมบุคลากรทางการแพทย์สหสาขา วิชาชีพ และใช้เวลานานในการช่วยแก้ไขปัญหาด้านยา ให้กับผู้ป่วยแต่ละราย จากผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าการ เยี่ยมบ้านช่วยค้นหาและแก้ไขปัญหาด้านยาให้ผู้ป่วยได้ จริง มีเพียงบางส่วนที่ไม่สามารถจัดการปัญหาได้ ซึ่งเกิด จากข้อจำกัดของตัวผู้ป่วยและผู้ดูแลที่ขาดความรู้เรื่อง โรคและยาที่ถูกต้อง ไม่เข้าใจเหตุผลในการรักษา แม้ว่า เภสัชกรจะได้พยายามจัดการปัญหาด้วยวิธีการแก้ปัญหา ต่าง ๆ แล้วก็ตาม ทั้งนี้ ต้องอาศัยการเสริมศักยภาพผู้ป่วย และผู้ดูแลเพื่อให้ปัญหาด้านยาที่เกิดขึ้นได้รับการแก้ไขได้ อย่างสมบูรณ์ต่อไป ดังนั้น การเยี่ยมบ้านควรได้รับการ สนับสนุนจากภาครัฐให้มีการดำเนินการต่อเนื่องไป

ข้อจำกัดของการวิจัย

กลุ่มตัวอย่างค่อนข้างน้อย การศึกษานี้มีเกณฑ์คัด เข้าที่มีความจำเพาะเจาะจงที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยรับ การดูแลแบบประคับประคองที่มีการใช้กัญชาทางการแพทย์

ข้อเสนอแนะ: ในอนาคตควรมีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจำนวนมากขึ้น เพิ่มระยะการศึกษายาวขึ้น เพื่อที่จะทำให้สามารถวิเคราะห์นัยสำคัญทางสถิติได้ดีขึ้น

สรุปผลการวิจัย

การศึกษาในผู้ป่วยรับการดูแลแบบประคับประคองที่ใช้กัญชาทางการแพทย์ที่ได้รับการเยี่ยมบ้าน พบ DRPs ด้านความปลอดภัยของการรักษามากที่สุด ส่วนใหญ่มีความรุนแรงในระดับ D และเป็นเหตุการณ์ปัญหาเกิดกับผู้ป่วยแล้วต้องให้การดูแลเฝ้าระวังเป็นพิเศษโดยมีสาเหตุมาจากตัวผู้ป่วยเองมากที่สุด สำหรับวิธีแก้ไขปัญหที่พบบ่อยที่สุด คือ การแก้ปัญหผ่านผู้สั่งใช้ยา โดย

มีการแจ้งปัญหาด้านยาต่อผู้สั่งใช้ยาและร่วมกันแก้ไขปัญหากับเภสัชกร ผู้ป่วย ผู้ดูแล และทีมสหสาขาวิชาชีพ ส่วนใหญ่ยอมรับต่อคำแนะนำของเภสัชกรปฐมนุญ ส่งผลให้เกิดการจัดการปัญหาได้อย่างสมบูรณ์

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ พิจักษณา มณีพันธุ์ และ กรกมล รุกขพันธ์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่อนุญาตให้ใช้เครื่องมือในการประเมินปัญหาด้านยา Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) ผู้อำนวยการโรงพยาบาลอุดรธานี รวมถึงเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลอุดรธานี ที่สนับสนุนให้งานวิจัยชิ้นนี้สำเร็จลงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Ministry of Public Health. Health Administration Division. Drug system management in palliative care. Nonthaburi: Ministry of Public Health; 2018.
2. Palliative care network region 8 Udon Thani. Palliative care guideline in Udon Thani hospital. Udon thani: Udon Thani Hospital; 2019.
3. Hussainy SY, Box M, Scholes S. Piloting the role of a pharmacist in a community palliative care multidisciplinary team: an Australian experience. BMC Palliat Care. 2011;10:16. doi: 10.1186/1472-684X-10-16.
4. Ministry of Public Health. Department of Medical Services. Guidance on cannabis for medical use. 3rd ed. Nonthaburi: Department of Medical Services, Ministry of Public Health; 2020.
5. Udon Thani Hospital. Report of home visits by multidisciplinary team in patients with continuity of care 2019 Oct 12-15. Udon Thani, Thailand: Continuity of care, COC Center, Udon Thani Hospital; 2019.
6. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. PCNE classification for drug related problems V 8.02 [Internet]. n.p.: Pharmaceutical Care Network Europe Foundation; 2017. [cited 2020 Jun 3]. Available from: https://www.pcne.org/upload/files/230_PCNE_classification_V8-02.pdf
7. พิจักษณา มณีพันธุ์, กรกมล รุกขพันธ์. ปัญหาด้านยาของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัว ณ โรงพยาบาลชุมชนแห่งหนึ่ง ในสามจังหวัดชายแดนภาคใต้และการจัดการปัญหาโดยเภสัชกร. วารสารเภสัชกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [สืบค้นเมื่อ 20 ก.ย. 2564];10(2):551-62. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/171230>
8. อิดา นิงสานนท์, ปรีชา มณฑาทิกุล, อุษณีย์ วรรณมณี, ธนรัตน์ สรพลเสนห์, จตุพรทองอิม. ตำราเภสัชกรครอบครัว. กรุงเทพฯ: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); 2557.
9. Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. Am J Health Syst Pharm. 1991;48(12):2611-6. doi: 10.1093/ajhp/48.12.2611.
10. Tunpichart S, Sakulbumrungsil R, Somrongthong R, Hongsamoot D. Chronic care model for diabetics by pharmacist home health in Bangkok Metropolitan: a community based study. Int J Med Med Sci. 2012;4(4):90-6. doi: 10.5897/ijmms12.009.
11. สมทรง ราชนิยม, กฤษณี สระมณี. การจัดการปัญหาการใช้ยาของผู้ป่วยโรคเรื้อรังที่บ้านโดยเภสัชกรครอบครัวในเครือข่ายบริการสุขภาพอำเภอกระนวน. วารสารเภสัชกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [สืบค้นเมื่อ 20 ก.ย. 2564];8(1):169-81. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/>

TJPP/article/view/169718

12. Abunahlah N, Elawaisi A, Velibeyoglu FM, Sancar M. Drug related problems identified by clinical pharmacist at the internal medicine ward in Turkey. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(2):360–7. doi: 10.1007/s11096-017-0585-5.
13. MacDonald E, Farrah K. Medical cannabis use in palliative care: review of clinical effectiveness and guidelines – an update [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 [cited 2021 Sep 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551867/>
14. Nielsen TRH, Andersen SE, Rasmussen M, Honoré PH. Clinical pharmacist service in the acute ward. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(6):1137–51. doi: 10.1007/s11096-013-9837-1.

ผลของการประสานรายการยา ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง โรงพยาบาลทั่วไปแห่งหนึ่ง

Effect of Medication Reconciliation at Female Medical Ward of One General Hospital

ชมพูนุท พัฒนจักร, BS Pharm, บธ.ม.
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: chompunutpatta@gmail.com

Chompunut Pattanajak, BS Pharm, MBA
Pharmacy Department, Mahasarakham Hospital
Corresponding author e-mail: chompunutpatta@gmail.com

เพชรรัตนดา ราชดา, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม
e-mail: Petchradda123456@gmail.com

Petchradda Rachada, B.Sc. (Pharm.),
M.Pharm. (Clinical Pharmacy)
Pharmacy Department, Mahasarakham Hospital
e-mail: Petchradda123456@gmail.com

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: การประสานรายการยาเป็นกระบวนการเพื่อป้องกันความคลาดเคลื่อนทางยาและเพิ่มความปลอดภัยให้กับผู้ป่วย

วัตถุประสงค์: เพื่อวิเคราะห์อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยาและค้นหาจุดแข็ง ปัญหา และข้อเสนอแนะสำหรับการประสานรายการยา

วิธีวิจัย: การวิจัยแบบผสมผสาน เก็บข้อมูลความคลาดเคลื่อนทางยาที่หอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิงระหว่างตุลาคม พ.ศ. 2565 ถึงมกราคม พ.ศ. 2566 วิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนาและความสัมพันธ์ด้วย Fisher's exact test สัมภาษณ์บุคลากรผู้ปฏิบัติงานจำนวน 15 คน วิเคราะห์ด้วยวิธีการวิเคราะห์แก่นสาระ

ผลการวิจัย: ผู้ป่วย 166 คน มีการประสานรายการยาทั้งหมด 2,301 รายการ พบความคลาดเคลื่อนทางยา 33 รายการ คิดเป็นร้อยละ 1.43 เกิดขึ้นในขณะรับร้อยละ 0.26 และในขณะจำหน่ายร้อยละ 1.17 ของจำนวนรายการยาทั้งหมด ประเภทของความคลาดเคลื่อนทางยาที่พบมากที่สุด คือ ผู้ป่วยไม่ได้รับยาที่สมควรจะได้รับ (ร้อยละ 84.85) ปัจจัยด้านกลุ่มของจำนวนรายการ

Abstract

Background: Medication reconciliation is the process to prevent medication errors and improve patient safety.

Objectives: To analyze the incidence and factors associated with medication error and to find out strengths, problems and suggestions for medication reconciliation process.

Method: Mixed method research was conducted at a female medical ward. Medication errors data was collected between October 2022 to January 2023. Quantitative data was analyzed using descriptive statistics and Fisher's exact test. Interviews were conducted with 15 staff. Qualitative data were analyzed using thematic analysis.

Results: Of 166 patients, 2,301 medications were reconciled, we identified 33 medication errors (1.43%). Of these, 0.26% occurred during admission, and 1.17% at discharge of total items. The most frequently observed error

รับบทความ: 22 มิถุนายน 2566

แก้ไข: 27 พฤศจิกายน 2566

ตอบรับ: 2 ธันวาคม 2566

ยากลับบ้านมีความสัมพันธ์กับการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.032$) การประสานรายการยามีจุดแข็ง คือ มีแบบฟอร์มการประสานรายการยารูปแบบใหม่ มีการสื่อสารนโยบาย มีแนวทางปฏิบัติชัดเจน และมีความร่วมมือของสหวิชาชีพ แต่มีปัญหาด้านแหล่งข้อมูลและด้านผู้ปฏิบัติงานข้อเสนอแนะของผู้ปฏิบัติงานคือ ควรพัฒนาระบบเครือข่ายข้อมูล สื่อสารให้ผู้ป่วยนำยาเดิมมาทุกครั้ง และส่งเสริมการปฏิบัติตามแนวทางปฏิบัติ

สรุปผล: ความคลาดเคลื่อนทางยาที่พบจากการประสานรายการยาเกิดในระหว่างแรกรับน้อยกว่าในขณะจำหน่ายผู้ป่วย ถึงแม้ว่าการประสานรายการยามีจุดแข็งหลายประการแต่ยังคงต้องพัฒนากระบวนการประสานรายการยา

was the failure to prescribe medication for the patient needing pharmacotherapy, accounting for 84.85% of errors. A significant association was found between group of medication numbers at discharge and medication errors ($p\text{-value} = 0.032$). The medication reconciliation process demonstrated strengths, such as the use of a new form, clear communication of policies and processes, and effective coordination among multidisciplinary teams. However, we identified obstacles related to medication databases and staff. Our study suggests improvements in medication network databases, encouraging patients to bring their medications when visiting the hospital, and promoting better adherence to medication reconciliation among multidisciplinary teams.

Conclusion: Medication errors occurred more frequently during admissions and less so during discharges. Despite its strengths, there is room for improvement in the medication reconciliation process.

คำสำคัญ: การประสานรายการยา; ความคลาดเคลื่อนทางยา

Keyword: medication reconciliation process; medication errors

การอ้างอิงบทความ:

ชมพูนุท พัฒนจักร, เพชรรัตน์ดา ราชดา. ผลของการประสานรายการยา ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง โรงพยาบาลทั่วไปแห่งหนึ่ง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3):298-307.

Citation:

Pattanakaj C, Rachada P. Effect of medication reconciliation at female medical ward of one general hospital. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3):298-307.

บทนำ

ภารกิจสำคัญของโรงพยาบาลในการจัดการความปลอดภัยของระบบยาให้ได้มาตรฐาน มีสาเหตุจากความคลาดเคลื่อนทางยาซึ่งทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตถึงร้อยละ 9.5¹ โดยความคลาดเคลื่อนทางยามากกว่าร้อยละ 40 ถูกตรวจพบจากการประสานรายการยาในระหว่างการเข้ารับ

การรักษาในโรงพยาบาล การย้ายหอผู้ป่วย และการจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล ความคลาดเคลื่อนทางยาเหล่านี้ทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยถึงร้อยละ 20²⁻³ การประสานรายการยาช่วยป้องกันการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา หรือลดความรุนแรงจากความเสี่ยงของการใช้ยาในผู้ป่วย⁴ ความคลาดเคลื่อนทางยาที่พบจากการ

ประสานรายการยามีความสัมพันธ์กับจำนวนรายการยากลับบ้าน⁵ อายุ และจำนวนรายการยาก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล⁶

การประสานรายการยา เป็นกระบวนการจัดทำรายการยาที่ผู้ป่วยใช้ในปัจจุบัน ทั้งชื่อยา ขนาดรับประทาน ความถี่และวิธีใช้ยาและเป้าหมายของการใช้ยานั้นๆ รวมถึงยา ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร และสมุนไพรที่ผู้ป่วยซื้อมารับประทานเอง แล้วนำมาเปรียบเทียบกับรายการยาที่สั่งใช้เมื่อแรกรับ ส่งต่อ และ/หรือ จำหน่าย เพื่อทบทวนความถูกต้องเหมาะสมของยาที่ผู้ป่วยจะได้รับ โดยตรวจหาความแตกต่างของรายการยาที่อาจจะเกิดขึ้นแล้วนำมาแก้ไขให้ถูกต้อง พร้อมทั้งสื่อสารข้อมูลรายการยาไปยังทุกจุดของการรักษา⁷⁻⁹

ทั้งนี้การประสานรายการยามีองค์ประกอบ 4 ขั้นตอน ประกอบด้วย

- 1) การรวบรวม (verification) ข้อมูลประวัติการใช้ยา และผลิตภัณฑ์สุขภาพที่ผู้ป่วยใช้อยู่ในปัจจุบัน
- 2) การตรวจสอบความถูกต้อง (clarification) ของข้อมูลที่บันทึก
- 3) การเปรียบเทียบ (reconciliation) ระหว่างรายการยาที่ใช้ในปัจจุบันกับยาที่สั่งใช้ใหม่ บันทึกการเปลี่ยนแปลงและเหตุผลการเปลี่ยนแปลง
- 4) การส่งต่อสื่อสาร (transmission) รายการยาที่ได้รับเมื่อจำหน่ายไปยังหน่วยงานอื่นที่ผู้ป่วยถูกส่งต่อไป⁷

ดังนั้น การประสานรายการยาจึงช่วยจัดการความแตกต่างของรายการยา ป้องกันและลดความคลาดเคลื่อนทางยา⁷⁻⁹

การศึกษานี้ดำเนินการในหอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง โรงพยาบาลมหาสารคาม ซึ่งเป็นโรงพยาบาลทั่วไปแห่งหนึ่ง ขนาด 580 เตียง เดิมมีการประสานรายการยาโดยใช้แบบฟอร์มเปล่า แต่ปัจจุบันใช้แบบฟอร์มประสานรายการยาที่มีประวัติการใช้ยา และกำหนดกรอบเวลาการประสานรายการยาภายใน 24 ชั่วโมง ตั้งแต่มีการดำเนินงานยังไม่มีผลการประเมินผลของการประสานรายการยาและวิเคราะห์ว่าผู้ปฏิบัติงานมีปัญหาหรือข้อคิดเห็นอย่างไรในการประสานรายการยาดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษา

ผลการประสานรายการยา ภายใต้สถานการณ์การปฏิบัติงานประจำ ค้นหาจุดแข็ง ปัญหา และข้อเสนอแนะของผู้ปฏิบัติงานในการดำเนินงาน ผลการวิจัยจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการนำไปออกแบบพัฒนาการประสานรายการยาให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้นไป

วัตถุประสงค์

เพื่อวิเคราะห์อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา และค้นหาจุดแข็ง ปัญหา และข้อเสนอแนะสำหรับการประสานรายการยา

วัสดุและวิธีการศึกษา

เป็นการวิจัยแบบผสมผสาน (mixed method research) ทำการศึกษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง โรงพยาบาลมหาสารคาม ในระหว่างเดือน ตุลาคม พ.ศ.2565 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ.2566 การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาอนุมัติจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมหาสารคาม เลขที่ 65/ 063

การวิจัยประกอบด้วย 2 ส่วน ได้แก่ การวิจัยเชิงปริมาณ และ การวิจัยเชิงคุณภาพ

การวิจัยเชิงปริมาณ

ทำการวิเคราะห์อุบัติการณ์ความแตกต่างของรายการยา ความคลาดเคลื่อนทางยา และชนิดความคลาดเคลื่อนทางยา วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา เก็บข้อมูลไปข้างหน้ากับผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง จำนวน 172 คน โดยมีเกณฑ์คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้าร่วมการวิจัย คือ 1) ผู้ป่วยโรคเรื้อรังมีรายการยาที่ใช้ต่อเนื่องอย่างน้อย 1 รายการ ก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 2) ผู้ป่วยหรือญาติ สามารถสื่อสารให้ข้อมูลประวัติการใช้ยาได้ 3) ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์การคัดออกจากการวิจัย คือ 1) ผู้ป่วยที่อยู่ในระหว่างการรักษาถูกย้ายหอผู้ป่วย 2) ผู้ป่วยที่ไม่มีการ

ประสานรายการยาภายใน 24 ชั่วโมง

จากเกณฑ์ข้างต้นทำให้มีผู้ป่วยที่ถูกคัดเข้าในการศึกษาจำนวน 166 คน และคัดออกจากการศึกษา 6 คน

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ได้แก่ แบบฟอร์ม MR แบบขอรับคำปรึกษา เวชระเบียนผู้ป่วย และแบบเก็บข้อมูลที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นที่ได้ผ่านการตรวจสอบจากผู้เชี่ยวชาญ จำนวน 1 คนเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

ขั้นตอนการวิจัยเชิงปริมาณ

1. ขั้นตอน**แรก**รับผู้ป่วยเข้ารับการรักษาดำเนินการโดย 1) พยาบาลจัดพิมพ์แบบฟอร์ม MR จากโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่แสดงประวัติการใช้ยาในโรงพยาบาลย้อนหลัง 6 เดือน หากไม่มีประวัติยาเดิม พยาบาลจะคัดลอกจากเอกสารส่งตัวผู้ป่วย ชักประวัติการใช้ยาเพิ่มเติมเพื่อรวบรวมข้อมูล (ขั้นตอน verification) 2) พยาบาลตรวจสอบการใช้ยาในปัจจุบันโดยสอบถามผู้ป่วยหรือญาติ บันทึกเวลาที่ผู้ป่วยใช้ยาเดิมครั้งสุดท้ายก่อนมาโรงพยาบาล รายการยาอื่น ๆ ผลิตรัณฑ์เสริมอาหาร และสมุนไพร (ขั้นตอน clarification) 3) แพทย์ใช้แบบฟอร์มนี้เพื่อตรวจสอบรายการยาเดิมของผู้ป่วย บันทึกรายการยาที่ต้องการใช้ต่อเนื่อง หยุดใช้ หรือ เปลี่ยนแปลง ระบุเหตุผลการเปลี่ยนแปลง เขียนคำสั่งใช้ยา 4) เภสัชกรเปรียบเทียบรายการยาที่แพทย์สั่งใช้ครั้งแรกกับรายการยาเดิมที่ผู้ป่วยใช้ในปัจจุบัน (reconciliation) หากพบการเปลี่ยนแปลงของรายการยาหรือมีความคลาดเคลื่อนการสั่งใช้ยาจะเขียนแบบขอรับคำปรึกษา ประสานแพทย์แก้ไขให้ถูกต้อง ความแตกต่างของยาเดิมกับคำสั่งแรกรับของแพทย์จะนับเป็นความแตกต่างของรายการยา ซึ่งความแตกต่างของรายการยาจะมีทั้งที่เกิดจากความตั้งใจของแพทย์ตามความเหมาะสมของการรักษา และที่เกิดจากความไม่ตั้งใจหรือความพลั้งเผลอของแพทย์โดยขาดความเหมาะสมถูกต้องของคำสั่งใช้ยาจะนับเป็นความคลาดเคลื่อนทางยาเมื่อแพทย์ได้แก้ไขความคลาดเคลื่อนการสั่งยาให้ถูกต้อง

2. ขั้นตอน**จำแนก**ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลดำเนินการโดย 1) พยาบาลรวบรวมเอกสารคำสั่งใช้ยา

สำเนาแบบฟอร์ม MR ในขั้นตอนแรกรับ ตรวจสอบดูยาเดิมของผู้ป่วย แล้วส่งให้เภสัชกร 2) เภสัชกรห้องยาเปรียบเทียบรายการยาที่แพทย์สั่งกลับบ้านกับรายการยาที่ใช้ขณะนอนโรงพยาบาล หากพบความแตกต่างของรายการยา หรือมีความคลาดเคลื่อนทางยา จะเขียนแบบขอรับคำปรึกษา ประสานแพทย์ ติดตามผลแก้ไขให้ถูกต้อง 3) จัดพิมพ์ใบรายการยากลับบ้านให้ผู้ป่วย (ขั้นตอน transmission)

3. ผู้วิจัยเก็บรวบรวมข้อมูลนำมาวิเคราะห์สถิติเชิงพรรณนา ความถี่ ร้อยละ และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัย อายุ จำนวนรายการยาก่อนเข้ารับการรักษ จำนวนรายการยากลับบ้าน และกลุ่มยาที่ใช้ในผู้ป่วยกับการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา โดยใช้สถิติ Fisher's exact test

การวิจัยเชิงคุณภาพ

ทีมวิจัยใช้การสัมภาษณ์เชิงลึกเพื่อค้นหาจุดแข็ง ปัญหา และข้อเสนอแนะในการดำเนินงาน โดยเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเฉพาะเจาะจง มีเกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่เป็นกลุ่มผู้ปฏิบัติงานในหอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิงที่มีประสบการณ์การทำงานตั้งแต่ 1 ปี ขึ้นไป ประกอบด้วย แพทย์จำนวน 2 คน พยาบาลวิชาชีพจำนวน 7 คน เภสัชกรห้องยาจำนวน 3 คน รวม 12 คน และกลุ่มคณะทำงานประสานรายการยา ประกอบด้วย แพทย์พยาบาล และเภสัชกร อย่างละ 1 คน รวม 3 คน รวมผู้ให้ข้อมูลทั้งสิ้น 15 คน การตรวจสอบความน่าเชื่อถือของข้อมูลโดยตรวจสอบสามเส้าจากการเก็บข้อมูลจากแหล่งบุคคลหลายกลุ่มที่สะท้อนข้อคิดเห็น เอกสารแนวทางการปฏิบัติงาน รายงานการประชุมของคณะทำงานประสานรายการยา นำข้อมูลมาวิเคราะห์ประเด็นหลัก¹⁰ โดยใช้การวิเคราะห์แก่นสาระ (thematic analysis)

ผลการศึกษา

ผลการศึกษาเชิงปริมาณ

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยเข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิงที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ทั้งหมด 166 คน เข้ารับการ

นอนรักษาและได้รับการประสานรายการยา 180 ครั้ง อายุเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 63.05±15.60 ปี เป็นเพศหญิงทั้งหมดผลการวิเคราะห์การบันทึกข้อมูลในแบบฟอร์ม MR พบว่ามีการรวบรวมข้อมูลประวัติการใช้ยาเดิมที่เป็นปัจจุบัน แพทย์ตรวจสอบและบันทึกคำสั่งใช้ยาต่อเนื่อง หยุดยา หรือเปลี่ยนแปลงคำสั่งใช้ยา ลงนามโดยแพทย์และพยาบาล เกสักรประสานรายการยาภายในกรอบเวลา 24 ชั่วโมง ร้อยละ 92.78 ของจำนวนครั้งการประสานรายการยา อย่างไรก็ตามพบว่าข้อมูลที่ไม่ถูกบันทึกมากที่สุด คือข้อมูลเวลาที่ผู้ป่วยรับประทานยาครั้งสุดท้ายก่อนมารับการรักษาในโรงพยาบาล ร้อยละ 82.22 ของจำนวนครั้งการประสานรายการยา

ผลการศึกษาความคลาดเคลื่อนทางยา

จากการเปรียบเทียบรายการยาทั้งหมด 2,301 รายการยา พบความแตกต่างของยาเดิมกับคำสั่งแรกรับของแพทย์(ความแตกต่างของรายการยา)ร้อยละ 1.96 ซึ่งพบในขั้นตอนแรกรับและจำหน่ายร้อยละ 0.26 และ 1.69 ของจำนวนรายการยาทั้งหมด ตามลำดับ ความคลาดเคลื่อนทางยาพบ 33 รายการ (ร้อยละ 1.43) โดยพบในขั้นตอนแรกรับและจำหน่ายร้อยละ 0.26 และ 1.17 ของจำนวนรายการยาทั้งหมด ตามลำดับ(ตารางที่ 1)และจากความคลาดเคลื่อนทางยาทั้งหมดพบว่าผู้ป่วยไม่ได้รับยาที่สมควรจะได้รับ เป็นยาเดิมที่เคยใช้มากที่สุด (ร้อยละ 84.85) รองลงมาคือได้รับยาที่ไม่มีข้อบ่งใช้ (ร้อยละ 12.12) และขนาดยาหรือความถี่ผิด (ร้อยละ 3.03)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา

จากการศึกษา พบว่ากลุ่มของจำนวนรายการยา กลับบ้านมีความสัมพันธ์กับการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value}=0.032$) ในขณะที่ปัจจัยด้าน อายุ กลุ่มของจำนวนรายการยาก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และกลุ่มยาที่ใช้ในผู้ป่วย พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา (ตารางที่ 2)

ผลการศึกษาเชิงคุณภาพ

จากการสัมภาษณ์ผู้ปฏิบัติงานพบว่า การประสานรายการยามีจุดแข็ง คือ มีแบบฟอร์มการประสานรายการยา รูปแบบใหม่ มีการสื่อสารนโยบาย และแนวทางปฏิบัติชัดเจน และมีความร่วมมือจากสหวิชาชีพ

แบบฟอร์มการประสานรายการยา รูปแบบใหม่

แต่เดิมพยาบาลต้องคัดลอกประวัติการใช้ยาจากโปรแกรมคอมพิวเตอร์ลงในแบบฟอร์มที่เภสัชกรออกแบบไว้ โดยต้องบันทึกประวัติยาเดิมและรายการยาที่ใช้ในปัจจุบัน จากนั้นคัดลอกรายการยาจาก progress note เพื่อให้แพทย์ทราบ แต่ในปัจจุบันพยาบาลสามารถจัดพิมพ์ประวัติการใช้ยาย้อนหลัง 6 เดือนได้ทันทีบนหอผู้ป่วยทำให้แพทย์สามารถตรวจสอบรายการยาเดิมได้ทันที การประสานรายการยา รูปแบบใหม่นี้มีจุดเด่น คือ ลดขั้นตอนการคัดลอกรายการยาเดิม และสหวิชาชีพที่ดูแลผู้ป่วยสามารถตรวจสอบประวัติยาเดิม รวมถึงยาอื่น ๆ

ตารางที่ 1 ความแตกต่างของรายการยา และความคลาดเคลื่อนทางยา

รายการ	จำนวนรายการยา (ร้อยละ)		
	ขั้นตอนแรกรับ	ขั้นตอนจำหน่าย	รวม
รายการยาที่พบความแตกต่าง	6 (0.26)	39 (1.69)	45 (1.96)
ความคลาดเคลื่อนทางยา	6 (0.26)	27 (1.17)	33 (1.43)
ไม่มีความแตกต่างของรายการยา	1,069 (46.46)	1,187 (51.59)	2,256 (98.04)
รวม	1,075 (46.72)	1,226 (53.28)	2,301 (100.00)

และสมุนไพรได้พร้อม ๆ กัน ทำให้ช่วยตรวจสอบรายการยาซ้ำซ้อน หรือรายการยาเดิมที่แพทย์อาจจะลืมสั่งให้ผู้ป่วยในขั้นตอนแรกได้ โรงพยาบาลใช้ข้อมูลยาที่ผู้ป่วยใช้ในปัจจุบันในรูปแบบฟอร์ม MR เพื่อตรวจสอบความถูกต้องก่อนบริหารยาให้ผู้ป่วย จึงช่วยลดการให้ยาซ้ำซ้อนหรือการไม่ได้รับยาเดิมที่เคยได้รับ

“... แบบฟอร์มนี้ดี ไม่ต้องลอกยาเดิม ซึ่งบางครั้งก็ลอกผิด แต่ก่อนแบบฟอร์มมีแต่กระดาษให้ลอก ลอก

ลง 2 ที่ ในแบบฟอร์มกับใน progress note ให้หมอดูยาเดิมที่มาจากระบบคอมพิวเตอร์และที่ถามจากคนไข้ ทำไปทำไมต้องเลิกทำเพราะยุ่งยากมาก ...” (พยาบาลวิชาชีพ 02)

มีการสื่อสารนโยบาย และแนวทางปฏิบัติชัดเจน

รูปแบบการประสานรายการยาที่ปรับปรุงใหม่นี้มีการสื่อสารนโยบายและแนวทางปฏิบัติไว้อย่างชัดเจน ทำให้ผู้ปฏิบัติมีความเข้าใจในขั้นตอนการปฏิบัติงานได้ถูกต้อง และรับทราบบทบาทหน้าที่ของตนเอง เช่น

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา

ปัจจัย	ความคลาดเคลื่อนทางยา			p-value ^a
	ไม่เกิด (n =154 คน)	เกิด (n =12 คน)	รวม (n =166 คน)	
อายุ (ปี)				0.695
20 – 40 ปี	12 (7.79)	1 (8.33)	13 (7.83)	
41 – 60 ปี	40 (25.98)	4 (33.33)	44 (26.51)	
มากกว่า 60 ปี	102 (66.23)	7 (58.34)	109 (65.66)	
กลุ่มของจำนวนรายการยา ก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล				0.299
1 – 4 รายการ	61 (39.61)	5 (41.67)	66 (39.76)	
5 – 8 รายการ	64 (41.56)	3 (25.00)	67 (40.36)	
มากกว่า 8 รายการ	29 (18.83)	4 (33.33)	33 (19.88)	
กลุ่มของจำนวนรายการยากลับบ้าน				0.032
1 – 4 รายการ	39 (25.32)	4 (33.33)	43 (25.90)	
5 – 8 รายการ	81 (52.60)	2 (16.67)	83 (50.00)	
มากกว่า 8 รายการ	34 (22.08)	6 (50.00)	40 (24.10)	
กลุ่มยาที่ใช้ในผู้ป่วย				0.589
ระบบหัวใจและหลอดเลือด	69 (44.81)	6 (50.00)	75 (45.18)	
ระบบต่อมไร้ท่อ	48 (31.16)	4 (33.33)	52 (31.32)	
ระบบประสาทและสมอง ^b	6 (3.90)	1 (8.33)	7 (4.22)	
อื่น ๆ ^c	31 (20.13)	1 (8.33)	32 (19.28)	

^a Fisher's exact test

^b หมายถึง ยาในระบบประสาทและสมอง และระบบจิตเวช

^c หมายถึง ยาในระบบเลือด ระบบทางเดินหายใจ ระบบโรคติดเชื้อ ระบบทางเดินอาหาร

พยาบาลรับทราบว่าจะต้องรวบรวมข้อมูลประวัติการใช้ยา ปัจจุบัน ลงบันทึกเวลาที่ผู้ป่วยใช้ยาครั้งสุดท้ายก่อนเข้ารับการรักษา แพทย์ทำหน้าที่ตรวจสอบรายการยาเดิม บันทึกรายการยาที่ต้องการหยุดใช้ สั่งใช้ต่อเนื่อง หรือเปลี่ยนแปลง บันทึกคำสั่งใช้ยาครั้งแรก ลงลายมือชื่อกำกับทุกครั้ง เภสัชกรต้องตรวจสอบรายการยาที่ผู้ป่วยใช้กับรายการยาที่แพทย์สั่งยา

“... หัวหน้าแจ้งว่าต้องทำอะไรบ้าง เช่น ต้องพิมพ์แบบฟอร์ม ขอดูยาเดิมคนไข้ ถ้าไม่เอามาให้ญาติเอามาให้ดูหรือถ่ายรูปของยา...” (พยาบาลวิชาชีพ 05)

ความร่วมมือของทีมสหวิชาชีพ

ทีมสหวิชาชีพให้ความร่วมมือในการใช้แบบฟอร์ม MR มีการสื่อสาร ส่งต่อข้อมูลยาในกระบวนการทำงาน เมื่อพบปัญหาในคำสั่งการใช้ยาหรือผู้ป่วยนำยาเดิมมาแต่ไม่สามารถระบุชื่อยาได้ มีการประสานงานกันเพื่อแก้ไขปัญหาาร่วมกัน มีการทำสัญลักษณ์และรายงานแพทย์เมื่อแพทย์ยังไม่มีมารตรวจสอบรายการยาเดิมในแบบฟอร์ม MR

“...ที่นี้ทำเป็นสหวิชาชีพ พยาบาลกับหมอจะซักประวัติการใช้ยาเพิ่มในรายที่ไม่มีประวัติยาในโรงพยาบาล ทำให้ทันกับกรอบเวลา 24 ชั่วโมง ถ้าให้เภสัชขึ้นไปรวบรวมข้อมูลยามันเป็นไปได้ยาก ทำทุกหอ มีเภสัชน้อยจำนวนหอผู้ป่วยเยอะ อยู่กระจายแต่ละที่ ...” (เภสัชกร 04)

ปัญหาในการดำเนินงานที่เป็นความท้าทายของการประสานรายการที่สำคัญ ได้แก่ ข้อจำกัดของแหล่งข้อมูลและข้อจำกัดด้านผู้ปฏิบัติงาน

แหล่งข้อมูลการประสานรายการยา ได้แก่ ข้อมูลผู้ป่วยในระบบฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ การซักประวัติผู้ป่วยหรือญาติ ใบส่งตัว สมุดประจำตัวโรคเรื้อรัง ยาเดิมที่ผู้ป่วยนำมา และใบสรุปรายการยากลับบ้าน ซึ่งมีข้อจำกัดที่สำคัญดังนี้

(1) ประวัติการใช้ยาในฐานข้อมูลยังไม่สมบูรณ์ เช่น มีรายการยาที่แพทย์สั่งหยุดใช้ไปแล้วแต่ยังปรากฏในประวัติรายการยา หรือมีรายการยาเดิมบางรายการที่ไม่ถูกจัดพิมพ์โดยไม่ทราบสาเหตุ เป็นต้น ซึ่งจำเป็นต้อง

ค้นหาสาเหตุของความผิดพลาดนี้ต่อไป

“... ข้อมูลประวัติการใช้ยาที่ดึงมา บางที่ดึงมาไม่หมดทั้งที่คนไข้ใช้อยู่ ซักเจอตอนซักประวัติ อาจจะเป็นที่ตัวโปรแกรม บางรายการหมอสั่งให้คนไข้หยุดยาไปนานแล้ว...” (พยาบาลวิชาชีพ 07)

(2) ไม่มีข้อมูลยาเดิมที่ได้รับจากโรงพยาบาลอื่น โดยเฉพาะกรณีผู้ป่วยโรคเรื้อรังที่ถูกส่งตัวมาจากโรงพยาบาลชุมชน ซึ่งปัญหาอาจเกิดจากข้อมูลในใบส่งตัวไม่ครบถ้วนหรือคัดลอกรายการยา วิธีใช้ยา จากใบส่งตัวผิดพลาด ซึ่งเมื่อแพทย์ต้องการทราบประวัติยาเดิมเพิ่มเติมจะต้องมีการประสานงานไปยังโรงพยาบาลชุมชนเพื่อขอข้อมูล ทำให้ไม่สะดวกในการปฏิบัติงาน

“... ยาเดิมถ้าคนไข้มาจาก รพช. เราไม่ค่อยรู้มาก เพราะในใบส่งตัวเขาจะเขียนเฉพาะยาที่ใช้ล่าสุด ถ้าอยากรู้เพิ่ม เช่น ยาที่เคยใช้แต่หยุดใช้แล้วมีอะไรบ้าง เพราะบางโรคผู้ป่วยเคยเป็นแต่หาย หยุดยาแล้ว แต่กลับมาเป็นซ้ำรอบนี้อีก ต้องโทรถาม ถ้าจะดีกว่านี้ขอให้เห็นรายการยาของ รพช. ที่คนไข้ใช้ในจังหวัดเดียวกันน่าจะเห็นของกันจะได้รู้ว่าเขาใช้ยาอะไร ...” (แพทย์ 01)

(3) ผู้ป่วยไม่นำยาเดิมมา มีสาเหตุที่สำคัญ ได้แก่ ผู้ป่วยรีบมาโรงพยาบาล ภาวะหลงลืม ภาวะฉุกเฉิน และไม่มีเจ้าหน้าที่แจ้งให้ทราบ ทำให้ผู้ปฏิบัติงานไม่สามารถตรวจสอบ ยืนยันความถูกต้องของการใช้ยาในปัจจุบัน ข้อมูลอาจจะไม่ครบถ้วน และเมื่อผู้ป่วยจำหน้ากลับบ้านอาจจะได้ยาซ้ำและรับประทานยาตัวเดียวกันกับยาเดิมที่เหลือที่บ้าน หรือมียาเหลือจำนวนมากเมื่อมาพบแพทย์ในวันนัด

ด้านผู้ปฏิบัติงาน พบว่าบางครั้งแพทย์และพยาบาลบันทึกข้อมูลไม่ครบถ้วน เช่น แพทย์ไม่บันทึกเหตุผลของการเปลี่ยนแปลงคำสั่งใช้ยา พยาบาลไม่บันทึกเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาครั้งสุดท้ายก่อนเข้ารับการรักษาเนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถให้ข้อมูลได้ เป็นต้น ปัญหาที่เกิดจากภาระงานที่มากในช่วงที่มีผู้ป่วยจำนวนมาก

“... เพิ่มการสื่อสารทั้งในการประชุมพิเศษ นักศึกษาแพทย์ แพทย์เพิ่มพูนทักษะ แพทย์ที่จะมาหมุนเวียนในหอผู้ป่วยบันทึกมั่งไม่บันทึกมั่ง เพื่อให้เขาเห็นความสำคัญ

รู้วิธีการทำ MR และสำหรับในบุคลากรเราอาจจะกระตุ้นให้รางวัลหอผู้ป่วยที่มีการทำครบถ้วน ถูกต้อง หรืออาจจะใช้วิธีตัดแต้มผลงาน ประมาณนั้น ..." (แพทย์ 03)

การวิจัยครั้งนี้ผู้ปฏิบัติงานมีข้อเสนอแนะ ได้แก่ 1) การปรับปรุงโปรแกรมข้อมูลประวัติการใช้ยาให้ถูกต้องครบถ้วน 2) พัฒนาระบบข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์เครือข่ายเชื่อมโยงระหว่างโรงพยาบาลในจังหวัด 3) สื่อสารให้ผู้ป่วยหรือญาติเห็นความสำคัญของการนำยาเดิมมาทุกครั้ง 4) ส่งเสริมให้บุคลากรทางการแพทย์ปฏิบัติตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนด โดยเพิ่มการสื่อสารในการประชุมคณะกรรมการต่าง ๆ ปฐมนิเทศบุคลากรใหม่ และให้รางวัลใจในการทำงาน 5) พัฒนาแบบฟอร์มการประสานรายการยาในขั้นตอนจำหน่ายผู้ป่วยที่ยังไม่มีใช้

อภิปรายผล

การวิจัยครั้งนี้ การประสานรายการยามีพยาบาลเป็นผู้รวบรวมข้อมูลยาเดิมของผู้ป่วย ผลการวิจัยพบความคลาดเคลื่อนทางยาในขั้นตอนแรกผู้ป่วยเข้ารักษาในโรงพยาบาลน้อยกว่าในขั้นตอนจำหน่าย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของจันทน์ ฉัตรวิริยวงศ์ และสุรพงษ์ ตูลาพันธ์¹¹ ที่พบความคลาดเคลื่อนทางยาในขั้นตอนแรกน้อยกว่าในขั้นตอนจำหน่าย คือพบในขั้นตอนแรกร้อยละ 12.0 และขั้นตอนจำหน่ายพบร้อยละ 17.8 แต่อุบัติการณ์ความคลาดเคลื่อนทางยามีความแตกต่างกันซึ่งอาจจะเป็นเพราะการศึกษาของจันทน์ ฉัตรวิริยวงศ์ และสุรพงษ์ ตูลาพันธ์ มีเภสัชกรเป็นผู้เก็บรวบรวมข้อมูลยาเดิมของผู้ป่วย แต่แตกต่างจากผลการศึกษาของฉัตรภาวรรณ พรหมโคตร และคณะ¹² ที่พบว่าพยาบาลเป็นผู้รวบรวมข้อมูลยาเดิมของผู้ป่วย พบความคลาดเคลื่อนทางยาในขั้นตอนแรกร้อยละ 2.08 มากกว่าในขั้นตอนจำหน่ายที่พบร้อยละ 0.59 โดยในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างของวิชาชีพผู้รวบรวมข้อมูลประวัติยาเดิมผู้ป่วย อาจจะเป็นพยาบาลหรือเภสัชกร อาจจะทำให้ค้นพบความคลาดเคลื่อนทางยาแตกต่างกันได้¹³

ในการศึกษานี้ในขั้นตอนแรก มีการรวบรวมและตรวจสอบรายการยาเดิมในการประสานรายการยา

ตามขั้นตอนการประสานรายการยาก่อนที่แพทย์จะสั่งยาครั้งแรก ในขณะที่ขั้นตอนจำหน่ายยังไม่มีการใช้แบบฟอร์มการประสานรายการยาแสดงรายการยาที่ใช้อยู่ปัจจุบัน อาจจะทำให้การสั่งยาเดิมที่ผู้ป่วยใช้อยู่ไม่ครบถ้วน จึงตรวจพบความแตกต่างของรายการยาและความคลาดเคลื่อนทางยาในขั้นตอนจำหน่ายได้มากกว่าในขั้นตอนแรก ซึ่งการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการประสานรายการยาจะช่วยป้องกันการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา ลดระดับความรุนแรงของความคลาดเคลื่อนทางยา และประสานรายการยาได้สะดวกรวดเร็ว¹⁴ ทำให้มีความคลาดเคลื่อนทางยาน้อยกว่าการสั่งยาด้วยลายมือ¹⁵

ความคลาดเคลื่อนทางยาที่ผู้ป่วยไม่ได้รับยาที่สมควรจะได้รับ (omission error) เป็นชนิดของความคลาดเคลื่อนทางยาที่พบมากที่สุดในการศึกษานี้ร้อยละ 84.85 คล้ายกับการศึกษาในต่างประเทศ^{6,13} และในประเทศไทย^{11-12,16} ที่พบว่าผู้ป่วยไม่ได้รับยาที่สมควรจะได้รับเป็นความคลาดเคลื่อนทางยาที่พบมากที่สุดในการประสานรายการยา

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา จากการวิจัยนี้พบว่ากลุ่มของจำนวนรายการยากลับบ้านมีความสัมพันธ์กับการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ อายุกลุ่มของจำนวนรายการยาก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และกลุ่มยาที่ใช้ในผู้ป่วย ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Al-Rashoud และคณะ⁵ ที่พบว่าอุบัติการณ์ความคลาดเคลื่อนทางยาไม่มีความเกี่ยวข้องกับ อายุ เพศ จำนวนรายการยาที่ใช้ก่อนมาโรงพยาบาลและจำนวนโรคร่วม แต่มีความเกี่ยวข้องกับจำนวนรายการยากลับบ้าน

ความร่วมมือของสหวิชาชีพและการปฏิบัติตามแนวทางที่วางไว้ สอดคล้องกับผลวิจัยเชิงปริมาณในการวิจัยนี้ที่พบว่ามีการประสานรายการยาได้ทันเวลาในกรอบเวลา 24 ชั่วโมงได้มากถึงร้อยละ 92.78 หากมีการใช้จุดแข็งที่มีอยู่ คือความร่วมมือร่วมใจ ความรู้ความเข้าใจในการปฏิบัติงาน และเพิ่มแรงจูงใจในการปฏิบัติงาน นำข้อค้นพบของปัญหาที่มีอยู่มาปรับปรุงพัฒนากระบวนการ

การทำงาน จะช่วยให้การประสานรายการยามีความถูกต้อง มีประสิทธิภาพมากขึ้น การวิจัยนี้มีข้อจำกัด คือ ผู้ให้ประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยบางรายเป็นญาติหรือผู้ดูแลผู้ป่วย อาจจะมีการให้ข้อมูลการใช้ยาเดิมผิดพลาดหรือไม่ครบถ้วน และจุดแข็งของงานวิจัยนี้เป็นการใช้การวิจัยแบบผสมผสานที่ทำให้ได้ข้อมูลที่เป็นรูปธรรมและสะท้อนข้อคิดเห็นของผู้ปฏิบัติงาน

สรุปผลการวิจัย

ความคลาดเคลื่อนทางยาพบในขั้นตอนแรกรับ

น้อยกว่าขั้นตอนจำหน่าย ผู้ป่วยไม่ได้รับยาเดิมที่สมควรจะได้รับเป็นความคลาดเคลื่อนทางยาที่พบมากที่สุด กลุ่มของจำนวนรายการยากลับบ้านมีความสัมพันธ์กับการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา จุดแข็งของการประสานรายการยา คือ มีการใช้แบบฟอร์มการประสานรายการยาแบบใหม่ มีการสื่อสารนโยบาย แนวทางปฏิบัติชัดเจน และความร่วมมือของสหวิชาชีพ อย่างไรก็ตาม ยังต้องปรับปรุง ระบบงาน ส่งเสริมการปฏิบัติงานตามแนวทางปฏิบัติงานให้มีการประสานรายการยาที่มีความถูกต้องมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Anderson JG, Abrahamson K. Your health care may kill you: medical errors. *Stud Health Technol Inform.* 2017;234:13-7. PMID: 28186008.
2. Rozich JD, Howard RJ, Justeson JM, Macken PD, Lindsay ME, Resar RK. Standardization as a mechanism to improve safety in health care. *Jt Comm J Qual Saf.* 2004;30(1):5-14. doi: 10.1016/s1549-3741(04)30001-8.
3. Gleason KM, Groszek JM, Sullivan C, Rooney D, Barnard C, Noskin GA. Reconciliation of discrepancies in medication histories and admission orders of newly hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(16):1689-95. doi: 10.1093/ajhp/61.16.1689.
4. จันทร์จาริก รัตนเดชสกุล, ภาสกร รัตนเดชสกุล. ความคลาดเคลื่อนทางยา (medication error) กับการใช้ประโยชน์ในระบบการจัดการด้านยา.[อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2560. [สืบค้นเมื่อ 20 ก.ค. 2565]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=303
5. Al-Rashoud I, Al-Ammari M, Al-Jadhey H, Alkatheri A, Poff G, Aldebasi T, et al. Medication discrepancies identified during medication reconciliation among medical patients at a tertiary care hospital. *Saudi Pharm J.* 2017;25(7):1082-5. doi: 10.1016/j.jsps.2017.05.004.
6. Abu Farha R, Yousef A, Gharaibeh L, Alkhalaileh W, Mukattash T, Alefishat E. Medication discrepancies among hospitalized patients with hypertension: assessment of prevalence and risk factors. *BMC Health Serv Res.* 2021;21(1):438-51. doi: 10.1186/s12913-021-07349-5.
7. ธิตา นิงสานนท์. Medication reconciliation. ใน: ธิตา นิงสานนท์, ปรีชา มณฑาทิฏฐ, สุวัฒนา จุฬาววัฒน, บรรณธิการ. Medication reconciliation. กรุงเทพมหานคร: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); 2551. หน้า 1-25.
8. Barnsteiner JH. Chapter 38. Medication reconciliation. In: Hughes RG, editor. Patient safety and quality: an evidence-based handbook for nurses [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008. [cited 2022 Jul 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2648/>
9. อภิฤดี เหมะจุฑา, ฉันทิกา ชี้อตรง. การประสานรายการยา medication reconciliation อีกหนึ่งมาตรการเพิ่มความปลอดภัยในระบบยา [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2559 [สืบค้นเมื่อ 20 ก.ค. 2565]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=174

10. สุภางค์ จันทวานิช. การวิเคราะห์ข้อมูลในการวิจัยเชิงคุณภาพ. กรุงเทพมหานคร: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2554.
11. จันทน์ ฉัตรวิริยวงศ์, สุรพงษ์ ตูลาพันธ์. ผลของกระบวนการประสานรายการยาในหอผู้ป่วยอายุรกรรมโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์. วารสารวิชาการแพทย์และสาธารณสุข เขตสุขภาพที่ 3 [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [สืบค้นเมื่อ 20 ก.ค. 2565]; 15(3):95-102. สืบค้นจาก: <https://thaidj.org/index.php/smj/article/view/6071>
12. ฉัตรภรณ์ พรหมโคตร, มณีรัตน์ รัตนพัทธนะ. การพัฒนาและประเมินผลกระบวนการตรวจสอบความสอดคล้องของการสั่งจ่ายยาในโรงพยาบาล: กรณีศึกษาผู้ป่วยเบาหวาน ณ หอผู้ป่วยใน โรงพยาบาลทั่วไปขนาดเล็กในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 2560;13(3):49-58. doi: 10.14456/ijps.2017.19.
13. Stuijt CCM, Van Den Bemt B F, Boerlage VE, Janssen MJA, Taxis K, Karapinar-Çarkit F. Differences in medication reconciliation interventions between six hospitals: a mixed method study. BMC Health Serv Res. 2022;22(1):1-12. doi: 10.1016/s1549-3741(04)30001-8.
14. พรศรี อิงเจริญสุนทร, เบญจวรรณ ทับทิมแสน, วริศรา ศรีสระหลวง, ศรีณยา นิตินันทพงศ์. การพัฒนาระบบประสานรายการยาในผู้ป่วยเด็กโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี. วารสารกรมการแพทย์ [อินเทอร์เน็ต]. 2565 [สืบค้นเมื่อ 20 ต.ค. 2565];47(3):32-41. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/JDMS/article/view/254476>
15. นงนภัส ชันแก้ว, พิระพัฒน์ สิงห์ขันธ. ผลลัพธ์ของการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการประสานรายการยากลับบ้านที่ดำเนินการโดยเภสัชกร. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [สืบค้นเมื่อ 30 ก.ค. 2565];31(3):209-20. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/article/view/251747>
16. อมรรัตน์ เต็มวงษ์, สุรัชดา ชนโสภณ, สายทิพย์ สุทธิรักษา. ผลการพัฒนาระบบการประสานรายการยา ด้วยระบบอิเล็กทรอนิกส์ระหว่างโรงพยาบาลและหน่วยบริการปฐมภูมิ ณ อำเภอกุหลาบ. วารสารเภสัชกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2565 [สืบค้นเมื่อ 20 ก.ค. 2565];14(1):140-53. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/249326>

โคลชิซินเหนียวทำให้เกิดอาการปลายประสาทอักเสบในผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจ ที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง: รายงานกรณีศึกษา

Colchicine-induced Peripheral Neuropathy in Heart Transplant Patient with Chronic Kidney Disease: A Case Study

รัชดา สุวรรณรัตน์, ภ.บ.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
ผู้พิมพ์หลัก email: ratchada.suw@mahidol.ac.th

Ratchada Suwanarat, B.Sc. (Pharm)
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
Corresponding author e-mail: ratchada.suw@mahidol.ac.th

วรรณิดา ใจสมคม, ภ.บ., บธ.ม.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
email: wannida.jai@mahidol.ac.th

Wannida Jaisomkom, Pharm.D., M.B.A.
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
email: wannida.jai@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

โคลชิซิน เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP3A4 จึงต้องระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา และต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ ท้องเสีย ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และที่พบน้อยแต่รุนแรง ได้แก่ ภาวะกดไขกระดูก myopathy และ peripheral neuropathy บทความนี้นำเสนอกรณีศึกษา ผู้ป่วยชายไทย อายุ 46 ปี ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ เป็นโรคเกาต์ และโรคไตเรื้อรัง ได้รับโคลชิซิน 1.2 มิลลิกรัม/วัน 2 วันต่อมามีอาการชาที่เท้าสองข้าง และถ่ายเหลว จึงลดขนาดยาเหลือ 0.6 มิลลิกรัม/วัน แต่ยังมีอาการชาเพิ่มมากขึ้นจนถึงสะโพก แพทย์ได้วินิจฉัย neuropathy จากโคลชิซิน หลังหยุดการใช้โคลชิซิน ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น สามารถวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ โรคไตเรื้อรังและอันตรกิริยาระหว่าง tacrolimus และ โคลชิซิน ทำให้ผู้ป่วยมีระดับโคลชิซินในเลือดสูงเกินไปจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากโคลชิซิน ดังนั้น เภสัชกรจึงควรระวังการใช้โคลชิซิน และเสนอปรับขนาดโคลชิซินให้เหมาะสมโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะซึ่งได้รับยากดภูมิคุ้มกัน และมีโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย

Abstract

Colchicine is a drug with narrow therapeutic range. It is metabolized by the CYP3A4 enzyme. Thus, it should be used cautiously to avoid drug interactions and the dose should be adjusted in accordance with renal function. The most commonly side effects are diarrhea, abdominal pain, nausea, and vomiting. The side effects, rarely found but severe, include bone marrow suppression, myopathy, and peripheral neuropathy. This case study presents a 46-year-old Thai male patient with a post-heart transplant, gout, and chronic kidney disease. He received colchicine 1.2 mg/day, and two days later he felt numbness in both feet and had diarrhea. The dose was then reduced to 0.6 mg/day, but numbness was increased all the way to hips. He was diagnosed with neuropathy from colchicine. After stopping the drug, his symptoms were improved. It was analyzed that kidney disease and drug interactions between tacrolimus

รับบทความ: 5 เมษายน 2566

แก้ไข: 25 กันยายน 2566

ตอบรับ: 3 ตุลาคม 2566

and colchicine were the important risk factors that led patient have a too high blood level of colchicine which caused the adverse reactions of colchicine. Therefore, pharmacists should have caution to use colchicine and recommend appropriate dosage adjustments, especially for organ transplant patients receiving immunosuppressive drugs who also have chronic kidney disease.

คำสำคัญ: การปลูกถ่ายหัวใจ; โคลชิซิน; peripheral neuropathy; อันตรกิริยาระหว่าง tacrolimus และ โคลชิซิน; อาการไม่พึงประสงค์จากโคลชิซิน

Keyword: adverse drug reaction of colchicine; colchicine; drug interactions between tacrolimus and colchicine; heart transplant; peripheral neuropathy

การอ้างอิงบทความ:

รัชดา สุวรรณรัตน์, วรณิดา ใจสมคม. โคลชิซินเหนี่ยวนำให้เกิดอาการปลายประสาทอักเสบในผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง: รายงานกรณีศึกษา. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3):308-19.

Citation:

Suwanarat R, Jaisomkom W. Colchicine-induced peripheral neuropathy in heart transplant patient with chronic kidney disease: a case study. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3):308-19.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. เภสัชกรมีความเข้าใจในการค้นหาปัญหา ประเมินปัจจัยเสี่ยง ป้องกัน และติดตามปัญหาจากการใช้ colchicine
2. เภสัชกรมีความระมัดระวังการใช้ colchicine โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะโดยคำนึงถึงอันตรกิริยาระหว่างยาและกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
3. เภสัชกรสามารถให้คำแนะนำการปรับขนาด colchicine ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องได้อย่างเหมาะสม

บทนำ

โคลชิซิน (colchicine) เป็นอนุพันธ์ของสารในกลุ่มอัลคาลอยด์ที่สกัดได้จากพืชในธรรมชาติ ชื่อว่า *Colchicum autumnale*¹ ใช้รักษาอาการปวดเฉียบพลันหรือป้องกันอาการปวดจากโรคเกาต์และ familial Mediterranean fever (FMF) นอกจากนี้ยังมีการนำมาใช้ในการรักษาโรคและภาวะอื่น ๆ เช่น โรค Behcet's disease (BD) ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) โรค

หลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) และภาวะอื่นที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ

กลไกการออกฤทธิ์และผลทางเภสัชวิทยา

Colchicine ขัดขวางการทำงานของไมโครทิวบูล (microtubule) โดยจับกับทูบูลิน (tubulin) เกิดเป็นสารประกอบ tubulin-colchicine complex แล้วไปจับที่บริเวณส่วนปลายของไมโครทิวบูล ทำให้กระบวนการรวมตัวของทูบูลินถูกยับยั้งจึงไม่สามารถสร้างสายไม-

โครทิวบูลได้ ซึ่งโดยปกติไมโครทิวบูลมีบทบาทสำคัญในกระบวนการแบ่งเซลล์ การส่งสัญญาณระดับเซลล์ การเคลื่อนย้ายเซลล์ การควบคุม ion channel และการหลั่ง cytokine กับ chemokine โดย colchicine ในระดับความเข้มข้นต่ำสามารถทำให้ไมโครทิวบูลหยุดการเจริญเติบโต และที่ระดับความเข้มข้นสูงจะทำให้ไมโครทิวบูลสลายจากกันได้ นอกจากนี้ colchicine ยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยไปขัดขวางการทำงานของระดับเซลล์ของ leucocyte, neutrophil และยับยั้งการหลั่ง interleukin บางชนิดได้อีกด้วย

เภสัชจลนศาสตร์

Colchicine ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วที่ลำไส้เล็ก โดยมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประมาณร้อยละ 45 (ร้อยละ 24-88) จับตัวกับอัลบูมินในเลือดร้อยละ 40 มีปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution; V_d) สูง คือ 7-10 ลิตร/กิโลกรัม ซึ่งบ่งบอกว่ายากระจายอยู่ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ค่อนข้างมาก ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึงเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด (time to peak plasma concentration; T_{max}) 1-2 ชั่วโมง เวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์จนถึงเวลาที่ได้ผลตอบสนองสูงสุด 24-48 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิต (half-life; $T_{1/2}$) 20-40 ชั่วโมง การเปลี่ยนแปลงยาร้อยละ 5-20 เกิดขึ้นโดยเอนไซม์ CYP3A4 จากลำไส้เล็กและตับ และถูกกำจัดผ่านทางน้ำดีโดยอาศัย P-glycoprotein (P-gp) ในการนำยาออกจากเซลล์แล้วขับออกจากร่างกายทางอุจจาระ สามารถเกิด enterohepatic recirculation ได้หลังจากรับประทานยาไปแล้ว

6 ชั่วโมง และยาถูกขจัดโดยขับออกทางไตร้อยละ 10-25 ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง²

ขนาดการรักษาของ colchicine

ปกติอยู่ที่ 0.015-0.030 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไตตามตารางที่ 1 ผลข้างเคียงของยาส่วนใหญ่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ โดยพบว่า ขนาดยา 0.5-0.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัมสามารถทำให้เกิดพิษจากยาได้ และขนาดยาที่สูงกว่า 0.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัมสามารถทำให้เสียชีวิตได้ อย่างไรก็ตาม การใช้ colchicine ร่วมกับยาที่ถูกขจัดผ่าน P-gp และ/หรือ เปลี่ยนสภาพผ่าน CYP3A4 จะมีโอกาสเกิดพิษจาก colchicine ได้มากขึ้นถึงแม้จะใช้ยาในขนาดปกติ เนื่องจากเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาแล้วทำให้ระดับ colchicine ในเลือดสูงขึ้น²

ผลข้างเคียง

ที่พบได้บ่อยของ colchicine ในระยะแรกซึ่งจัดว่าไม่รุนแรงและสามารถดีขึ้นได้เมื่อลดขนาดยาหรือหยุดยาได้แก่ ท้องเสีย ปวดท้อง คลื่นไส้ และอาเจียน ในกรณีเกิดพิษจากการได้รับยาในขนาดสูงอาจทำให้เกิด multi-organ dysfunction, bone marrow depression, liver damage, renal failure, arrhythmias, polyneuropathy, myopathy และ rhabdomyolysis เป็นต้น⁴ ซึ่งอาการเหล่านี้สามารถก่อให้เกิดอันตรายหรือทำให้ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษา ติดตามและประเมินผลการรักษาอย่างใกล้ชิดเป็นระยะเวลานาน⁵ ทั้งนี้อาการข้างต้นมักเกิดขึ้นหลังจากได้รับยา 24-72 ชั่วโมง⁶

ตารางที่ 1 ขนาด colchicine สำหรับป้องกันข้ออักเสบกำเริบซ้ำในผู้ป่วยโรคเกาต์ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง³

ค่า creatinine clearance (มิลลิลิตร/นาที)	ขนาดยา
มากกว่าหรือเท่ากับ 50	0.6 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
35 - 49	0.6 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
10 - 34	0.6 มิลลิกรัม ทุก 2-3 วัน
น้อยกว่า 10	ไม่ควรใช้ colchicine

ภาวะปลายประสาทอักเสบ (peripheral neuropathy)

ปลายประสาทอักเสบ คือ ภาวะที่เส้นประสาทส่วนปลายถูกทำลายหรือถูกทำให้เสียหาย จากข้อมูลในต่างประเทศพบรายงานความชุกของการเกิดปลายประสาทอักเสบในกลุ่มประชากรทุกช่วงอายุ ร้อยละ 1-12 และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 30 ในผู้สูงอายุ⁷⁻⁹

ภาวะปลายประสาทอักเสบเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น โรคเบาหวาน โรคเมเร็งบางชนิด การติดเชื้อ การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์มากเกินไป การขาดวิตามินหรือสารอาหาร และการได้รับยา สารเคมี หรือสารพิษ เป็นต้น โดยหากมีสาเหตุเกิดจากยาหรือสารเคมีที่ได้รับจะเรียกว่า drug-induced peripheral neuropathy^{10,11} อย่างไรก็ตามผู้ป่วยร้อยละ 25-46 ไม่ทราบสาเหตุ¹² อาการของภาวะปลายประสาทอักเสบ คือ ความรู้สึกการสัมผัสลดลงหรือผิดเพี้ยนไป มีความรู้สึกคล้ายกับกำลังใส่ถุงมือหรือถุงเท้ายาวอยู่ ขาปลายมือปลายเท้าหรือมือมีอาการปวดรุ่มด้วย และอาจมีความผิดปกติในส่วนของกล้ามเนื้อได้เล็กน้อย^{10,11} ส่วนใหญ่อารมณ์หรือปวดมักจะหายเป็นปกติหลังหยุดยาหรือสารเคมีที่ได้รับ แต่ในบางครั้งผู้ป่วยอาจดีขึ้นเพียงบางส่วนหรือไม่สามารถหายกลับเป็นปกติได้^{11,13} ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของยาหรือสารเคมีที่ได้รับ ระยะเวลาที่แสดงอาการหลังได้รับยาหรือสารที่สงสัยมักเป็นสัปดาห์หรือเดือนแตกต่างกันไปตามชนิดและปริมาณของสารที่ได้รับเข้าสู่ร่างกาย ทั้งนี้เมื่อเกิดขึ้นแล้วอาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้

Drug-induced peripheral neuropathy^{11,13}

ยาเป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้เกิดปลายประสาทอักเสบได้ โดยยาที่มีรายงานว่าทำให้เกิดปลายประสาทอักเสบ ได้แก่

1. ยาระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น amiodarone ยาลดไขมันกลุ่ม statin
2. ยาต้านจุลชีพ ได้แก่
 - ยาด้านวัณโรค เช่น isoniazid, ethambutol
 - ยาด้านแบคทีเรีย เช่น linezolid, metronida-

zole, nitrofurantoin

- ยาด้านเชื้อไวรัสกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) เช่น stavudine, didanosine
- ยาด้านเชื้อรากลุ่ม azoles เช่น voriconazole, itraconazole

3. ยาเคมีบำบัด เช่น vincristine, paclitaxel, carboplatin, bortezomib

4. ยาภูมิคุ้มกัน เช่น adalimumab, infliximab, etanercept, leflunomide, interferon

5. ยาอื่น ๆ เช่น levodopa, chloroquine, hydroxychloroquine, colchicine

กรณีศึกษา

ชายไทยคู่ อายุ 46 ปี มาพบแพทย์ตามนัดที่คลินิกผู้ป่วยหลังเปลี่ยนหัวใจ ในวันที่ 11 มกราคม พ.ศ. 2564

อาการสำคัญ

2 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการชาที่ขาทั้ง 2 ข้าง ขึ้นมาถึงสะโพก ก้น อวัยวะเพศ

ประวัติความเจ็บป่วยในปัจจุบัน

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการปวดข้อเท้าขวา บวม แดง ร้อน ไม่มีไข้ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ uric acid = 16.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร แพทย์วินิจฉัย acute monoarthritis, likely acute gout arthritis จึงพิจารณาให้ colchicine (0.6) รับประทาน ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง (หากอาการบวมของข้อดีขึ้น ให้ลดขนาดยาเป็น 1 เม็ดวันละ 1 ครั้ง) หลังรับประทาน colchicine ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ได้ 2 วัน ผู้ป่วยเริ่มมีอาการชาที่เท้า 2 ข้าง ร่วมกับมีอาการถ่ายเหลว ผู้ป่วยรู้สึกผิดปกติ จึงลดขนาดยาลงเป็นรับประทานเพียงวันละ 1 ครั้ง

1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ข้อเท้าขวามลดลง ร่วมกับอาการปวดดีขึ้น (pain score จาก 7 คะแนน เหลือ 2 คะแนน) แต่อาการชาจากเท้าขึ้นไปที่บริเวณหน้าแข้งทั้ง 2 ข้างมีมากขึ้น และรู้สึกทรงตัวหลุดจากเท้าง่ายขึ้น

2 วันก่อนมาโรงพยาบาล ข้อเท้าไม่บวม ไม่ปวด ปัสสาวะได้ปกติ อาการชาที่ขา 2 ข้าง เพิ่มขึ้น ขึ้นมาถึง ต้นขา สะโพก ก้น อวัยวะเพศ แต่ผู้ป่วยสามารถเดินเองได้ ไม่มีกล้ามเนื้ออ่อนแรง แพทย์พิจารณารับผู้ป่วยเข้ารักษาในโรงพยาบาลเพื่อตรวจประเมินเพิ่มเติม

ประวัติความเจ็บป่วยในอดีต

ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเป็น โรคหัวใจล้มเหลว ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายหัวใจเมื่อ 18 สิงหาคม พ.ศ. 2563 มีประวัติ graft rejection และ graft dysfunction with cardiogenic shock with recovery of allograft function วัณโรคเยื่อหุ้มหัวใจ (ได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคตามแผนการรักษาโดยใช้เวลารักษาทั้งหมด 10-16 เดือน (2HEZL+10HEL) เริ่มรับประทานตั้งแต่ 14 พฤศจิกายน พ.ศ. 2563) โรคเกาต์ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคไขมันในเลือดสูง โรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 3 และ โรคตับแข็ง (Child-Pugh score class A)

ยาที่ได้รับก่อนเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

1. Tacrolimus immediate release (0.5) และ (1) วันคี่ รับประทาน 0.5 มิลลิกรัม เวลา 7.00 น. และ 1 มิลลิกรัม เวลา 19.00 น.
วันคู่ รับประทาน 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เวลา 7.00 น. และ 19.00 น.
2. Everolimus (0.25) และ (0.5) รับประทาน 0.25 มิลลิกรัม เวลา 7.00 น. และ 0.5 มิลลิกรัม เวลา 19.00 น.
3. Prednisolone (5) รับประทานครั้งละ 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
4. Manidipine (20) รับประทานครั้งละ ½ เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
5. Pravastatin (20) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน
6. Omeprazole (20) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหารเช้าและเย็น
7. Cotrimoxazole (80/400) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
8. Sildenafil (20) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3

ครั้ง หลังอาหารเช้า กลางวัน และเย็น

9. Vitamin D2 (20,000) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด หลังอาหารเช้า สัปดาห์ละ 2 ครั้ง วันจันทร์ และ พฤหัสบดี
10. CaCO_3 (1,000) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
11. Lorazepam (0.5) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอนเวลานอนไม่หลับ
12. Spironolactone (25) รับประทานครั้งละ ½ เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
13. Furosemide (40) รับประทานครั้งละ ¼ เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
14. Allopurinol (100) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
15. Colchicine (0.6) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
16. Pre-mixed insulin 30/70 ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า 20 ยูนิต และ เย็น 10 ยูนิต
17. Isoniazid (100) รับประทานครั้งละ 3 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน
18. Ethambutol (400) รับประทานครั้งละ 3 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน
19. Pyrazinamide (500) รับประทานครั้งละ 3 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน
20. Levofloxacin (500) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน
21. Vitamin B6 (100) รับประทานครั้งละ ½ เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน

ผลการตรวจร่างกาย

วันที่ 11 มกราคม พ.ศ.2564 หลังรับผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

Vital sign: T 36 °C, HR 100 bpm, RR 20/min,

BP 130/74 mmHg, BW 58.1 Kg, Ht. 175 cm

General appearance: alert, not pale, no jaundice

Heart: normal S₁S₂, no murmur

Lungs: clear both lungs, equal breath sound

Abdomen: soft, not tender, no distension,
normoactive bowel sound

Extremities: no edema, no sign of active
inflammation

Skin: no rash/petechiae

Musculoskeletal: no limit ROM at joint,
no signs of arthritis

Nervous system: E₄V₅M₆, motor power grade V
all extremities, impaired pinprick sensation
up to both groins, DTR 2+ all, Babinski's sign
negative

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

วันที่ 11 มกราคม พ.ศ.2564 หลังรับผู้ป่วยเข้ารับ
การรักษาในโรงพยาบาล

Drug level: tacrolimus level 2.3 ไมโครกรัม/ลิตร,
everolimus level 6.2 ไมโครกรัม/ลิตร

Renal function: BUN 48.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร,
Scr 2.29 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

FBS 107 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, HbA1C 7%

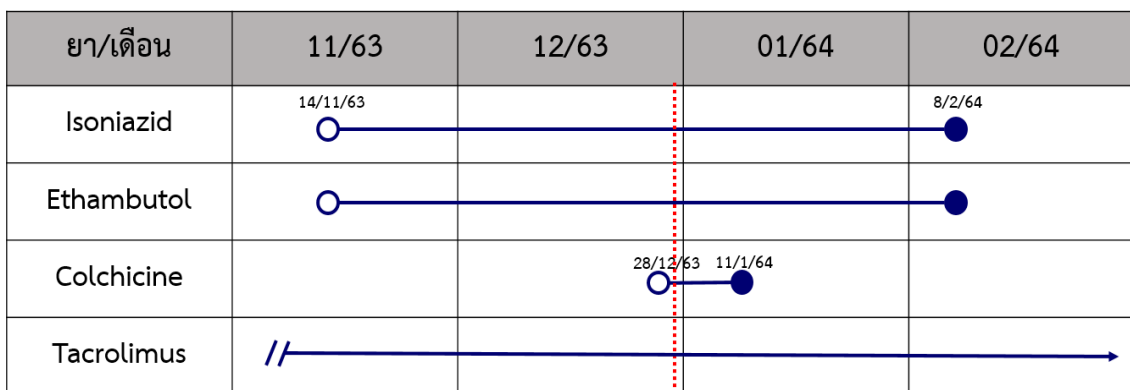
Uric acid 15.1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

Liver function test: AST 37 หน่วย/ลิตร,
ALT 36 หน่วย/ลิตร, ALP 170 หน่วย/ลิตร

Electrolyte และ CBC อยู่ในเกณฑ์ปกติ

การวินิจฉัยและการดูแลผู้ป่วย

จากอาการแสดงของผู้ป่วยที่มาคลินิกหลังปลูก-
ถ่ายหัวใจ แพทย์ประจำคลินิกสงสัยว่าเป็นอาการเกี่ยวกับ
ระบบประสาท จึงส่งปรึกษาต่อที่แผนกระบบประสาท ซึ่ง
แพทย์ระบบประสาทได้วินิจฉัยว่าเป็น peripheral neu-
ropathy โดยคิดถึงสาเหตุจากยาที่ผู้ป่วยได้รับ หรือ การ
บาดเจ็บที่ไขสันหลัง จึงรับผู้ป่วยเข้ารักษาตัวในโรงพยา-
บาลและสั่งตรวจเลือดเพิ่มเติม ส่งทำ MRI thoracic
spine with whole spine ส่งตรวจคลื่นไฟฟ้ากล้ามเนื้อ
(electromyography; EMG) และ ตรวจความเร็วการนำ
สัญญาณประสาท (nerve conduction velocity; NCV)
พบว่า ผลทางห้องปฏิบัติการ creatinine phosphoki-
nase เท่ากับ 29 หน่วย/ลิตร หมายถึงอยู่ในเกณฑ์ปกติ
ผล MRI ไม่พบความผิดปกติที่ไขสันหลัง และผล EMG/
NCV พบว่ามี mild chronic neurogenic change at
left gastrocnemius และ อาการแสดงเด่นเฉพาะใน
ส่วนของการรับรู้ความรู้สึกโดยไม่มีอาการแสดงหรือความ



ผู้ป่วยมีอาการ
ชาเท้า 2 ข้าง

หมายเหตุ ○ หมายถึง เริ่มใช้ยา, ● หมายถึง หยุดใช้ยา, → หมายถึง ใช้ยาต่อเนื่อง, // หมายถึง มีการใช้ยามาก่อนหน้านี้

รูปที่ 1 ลำดับการได้รับยาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของกรณีศึกษา

ผิดปกติของกล้ามเนื้อ แพทย์จึงสรุปว่าอาการที่เกิดขึ้นมีสาเหตุจากยาของผู้ป่วย ซึ่งขณะนั้นผู้ป่วยได้รับยาหลายตัวที่มีรายงานการเกิด peripheral neuropathy ได้ แต่เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างช่วงเวลาที่ได้รับยากับอาการที่เกิดขึ้นพบว่า colchicine เป็นยาที่น่าสงสัยมากที่สุด (รูปที่ 1) เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการทันทีหลังจากรับประทาน colchicine ได้เพียง 2 วัน ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงคือ มีโรคประจำตัวเป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ซึ่งการทำงานของไตที่ลดลงทำให้ colchicine ถูกขับออกจากร่างกายได้น้อยลงอาจทำให้ผู้ป่วยมีระดับ colchicine ในเลือดสูงเกินไปจนทำให้เกิดพิษจากยาได้ ดังนั้นแพทย์ระบบประสาทจึงแนะนำให้หยุด colchicine และหลีกเลี่ยงการใช้น้ำอีก แต่หากมีความจำเป็นต้องใช้น้ำนี้ สามารถใช้ได้เนื่องจากอาการของ peripheral neuropathy เป็นอาการชา และให้การรักษาอาการชาด้วย gabapentin 100 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า

อภิปรายกรณีศึกษา

จากการทบทวนประวัติการรักษาและลำดับการได้รับยาของผู้ป่วยอีกครั้ง พบว่าผู้ป่วยรายนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปลายประสาทอักเสบ ได้แก่ เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 และได้รับยาที่มีรายงาน drug-induced peripheral neuropathy สรุปประเด็นสำคัญได้ดังนี้

1. ผลข้างเคียงของยา

ยาที่ผู้ป่วยได้รับ ซึ่งมีผลข้างเคียงหรือสามารถทำให้เกิดอาการ peripheral neuropathy ได้ ได้แก่

1.1 Isoniazid

จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกหลายฉบับพบว่า isoniazid สามารถทำให้เกิดอาการ peripheral neuropathy ได้ และสามารถหายได้เมื่อหยุดยา¹¹ อาการ peripheral neuropathy จาก isoniazid สามารถป้องกันและรักษาได้ด้วยการให้ pyridoxine (vitamin B6)¹⁴ ซึ่งแนะนำให้ใช้ในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด peripheral neuropathy ได้บ่อย เช่น ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยเอชไอวี ผู้ป่วยพิษสุราเรื้อรัง ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และผู้ที่มี

ภาวะทุพโภชนาการหรือหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร โดยขนาดที่แนะนำคือ 10-100 มิลลิกรัม/วัน¹⁵ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ได้รับ isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคเยื่อหุ้มหัวใจ เมื่อพิจารณาขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับคือ 300 มิลลิกรัม/วัน พบว่ามีความเหมาะสมเนื่องจากเป็นขนาดปกติของการรักษาและไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง อีกทั้งได้รับร่วมกับ vitamin B6 วันละ 50 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นขนาดที่เพียงพอสำหรับผู้ป่วยรายนี้ในการป้องกันการเกิด peripheral neuropathy จาก isoniazid¹⁴ ดังนั้น isoniazid จึงอาจไม่ใช่สาเหตุหลักที่ทำให้เกิด peripheral neuropathy ในผู้ป่วยรายนี้ อย่างไรก็ตามยังคงต้องติดตามการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

1.2 Tacrolimus

Tacrolimus เป็น immunosuppressive agent ในกลุ่ม calcineurin inhibitors (CNIs) ผลข้างเคียงที่พบได้ถึงร้อยละ 50 ของผู้ที่ได้รับยา ได้แก่ อาการสั่น ปวดหัว อ่อนเพลีย โดยอาการเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่รุนแรงและมักสัมพันธ์กับระดับของยาในเลือดที่สูงเกินไป สามารถแก้ไขได้ด้วยการลดขนาดยาหรือพิจารณาเปลี่ยนยา อาการข้างเคียงที่พบการรายงานน้อยแต่รุนแรงของยากลุ่ม CNIs ได้แก่ seizure, polyneuropathy, encephalopathy, visual disturbances และ coma¹⁶ หากพิจารณาระดับยาในเลือดของผู้ป่วยรายนี้พบว่าระดับ tacrolimus ในเลือด ณ วันที่มาพบแพทย์ที่คลินิกอยู่ในระดับปกติ ดังนั้นจึงทำให้คิดถึงยาดังนี้น้อยในการเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิด peripheral neuropathy ในผู้ป่วยรายนี้

1.3 Colchicine

เป็นยารักษาโรคเกาต์ ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการเกิดอาการอักเสบ เป็นยาที่ให้ผลลัพธ์ในการรักษาค่อนข้างดีและปลอดภัยเมื่อใช้อย่างเหมาะสม สำหรับผู้ป่วยรายนี้ได้รับ colchicine เพื่อรักษา acute gouty attacks เมื่อพิจารณาขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับประกอบกับค่าการทำงานของไตหรือ creatinine clearance (CrCl) ดังแสดงในตารางที่ 2 พบว่าขนาดยาที่ผู้ป่วยใช้สูงเกินกว่าขนาดยาที่แนะนำ 2-3 เท่า และเมื่อพิจารณาร่วมกับระดับ

ข้อมูล	วันที่	28/12/2563	30/12/2563	01/01/2564	02/01/2564	03/01/2564	04/01/2564	09/01/2564	11/01/2564
Scr (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)		1.67					2.56		2.29
CrCl (มิลลิลิตร/นาที)		47.22					29.07		33.12
ขนาดยาที่แนะนำ		0.6 มิลลิกรัม					0.6 มิลลิกรัม		0.6 มิลลิกรัม
ตามการทำงานของแต่ละไต ³		วันละ 1 ครั้ง					ทุก 2-3 วัน		ทุก 2-3 วัน
ขนาด colchicine		0.6 มิลลิกรัม	0.6 มิลลิกรัม	0.6 มิลลิกรัม	0.6 มิลลิกรัม	ลดยาเหลือ	0.6 มิลลิกรัม	0.6 มิลลิกรัม	0.6 มิลลิกรัม
ที่ผู้ป่วยรับประทาน		วันละ 2 ครั้ง	วันละ 2 ครั้ง	วันละ 2 ครั้ง	วันละ 2 ครั้ง	วันละ 0.6 มิลลิกรัม	วันละ 1 ครั้ง	วันละ 1 ครั้ง	วันละ 1 ครั้ง
อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น			ชาที่เท้า 2 ข้าง	ท้องเสีย	ท้องเสีย		ชาที่เท้ามากขึ้น และขึ้นมาถึงหน้าแข้ง	ชาที่ขา 2 ข้าง เพิ่มขึ้น มาถึงต้นขา สะโพก ก้น อวัยวะเพศ	

ระยะเวลาการแสดงอาการไม่พึงประสงค์จึงทำให้คิดถึง colchicine ในการเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเกิด peripheral neuropathy มากที่สุด

2. อันตรกิริยาระหว่างยา

เมื่อตรวจสอบอันตรกิริยาระหว่างยาที่ผู้ป่วยได้รับพบว่าคู่ยาที่ทำให้เกิดปัญหา peripheral neuropathy คือ การเกิดอันตรกิริยาระหว่าง colchicine กับ tacrolimus โดยการรับประทานยาทั้งสองชนิดร่วมกันทำให้ระดับ colchicine ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น เนื่องจาก tacrolimus สามารถยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ P-gp ทำให้เมแทบอลิซึมของ colchicine ลดลง ส่งผลให้ระดับของ colchicine ในเลือดสูงขึ้นจนทำให้เกิดพิษจากยาได้⁵ และโดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ยาร่วมกันในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ดังนั้นควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังเป็นอย่างมาก

จากรายงานการศึกษาของ Amanova และคณะ ในปี พ.ศ. 2557⁵ ทำการศึกษาวัดระดับ colchicine ในเลือดของผู้ป่วย 21 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย colchicine (เป็นผู้ป่วย familial Mediterranean fever (FMF) 20 ราย และผู้ป่วยโรคเกาต์ 1 ราย) แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ (เป็นกลุ่มควบคุม) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-4 ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด และ ผู้ป่วยเปลี่ยนไตที่ได้รับ tacrolimus ผลการศึกษาพบว่า ระดับ colchicine ในเลือดของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-4 และ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดรวมทั้งผู้ป่วยเปลี่ยนไตที่ได้รับ tacrolimus มีระดับสูงกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติถึง 1.5, 6 และ 3 เท่าตามลำดับ ดังนั้นการศึกษานี้จึงแนะนำให้ลดขนาด colchicine หรือลดความถี่ของการรับประทานยาจากปกติอย่างน้อยร้อยละ 50 ในกลุ่มผู้ป่วยเปลี่ยนไตที่ได้รับ tacrolimus และจำเป็นต้องใช้ colchicine ร่วมด้วย

3. รายงานอาการไม่พึงประสงค์ของ colchicine เกี่ยวกับระบบกล้ามเนื้อและประสาท

สำหรับ colchicine มีรายงานกรณีศึกษาการเกิด myopathy, neuropathy และ myoneuropathy จาก

การทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic review) ของ McEwan และคณะ พ.ศ. 2566¹⁷ ที่ได้รวบรวมกรณีศึกษาที่เกิดอาการดังกล่าว ซึ่งมีผลการประเมิน Naranjo algorithm อยู่ในระดับ ใช้นั่นนอน หรือ อาจจะใช่ มีการรายงานทั้งหมด 143 กรณีศึกษา จาก 99 บทความ พบว่าร้อยละ 51 เกิดทั้ง neuropathy และ myopathy แต่มีอาการเกี่ยวกับกล้ามเนื้อชัดเจนกว่า โดยขนาด colchicine เฉลี่ยที่ใช้คือวันละ 1.23 ± 0.6 มิลลิกรัม ผู้ป่วยร้อยละ 48 ได้รับ colchicine มานานมากกว่า 12 เดือน จากรายงานทั้งหมดมีร้อยละ 82 ที่มีความเจ็บป่วยร่วม และมีอันตรกิริยาระหว่างยา ได้แก่ โรคไต เช่น โรคไตเรื้อรัง การเปลี่ยนไต โรคตับ เช่น ไวรัสตับอักเสบบวม รวมถึงการปลูกถ่ายอวัยวะอื่น ๆ ด้วย เนื่องจากผู้ป่วยดังกล่าวจำเป็นต้องใช้ยาหลายรายการร่วมกัน จึงมีโอกาที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้มากขึ้นโดยเฉพาะยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และ P-gp¹⁷ นอกจากนี้มีรายงาน myoneuropathy จาก colchicine ในผู้ป่วยโรคไต อาการที่พบส่วนใหญ่คือ กล้ามเนื้ออ่อนแรงและอาการชา^{18,19} เช่นเดียวกับกรณีศึกษานี้ โดยกลไกการเกิดยังไม่แน่นอนแต่คาดว่าสัมพันธ์กับกลไกการออกฤทธิ์ของ colchicine ที่จับกับทูบูลิน ยับยั้งการสร้างไมโครทิวบูล ทำให้การขนส่งระดับเซลล์เปลี่ยนแปลงไป และทำให้ vacuole ในเซลล์กล้ามเนื้อเกิดความผิดปกติ¹⁸ สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจที่ใช้ colchicine ในโรคเกาต์มีรายงานการเกิด myoneuropathy⁴ โดยมีปัจจัยส่งเสริมคือการทำงานของไตที่บกพร่อง การใช้ยาขับปัสสาวะ และโรคความดันโลหิตสูง²⁰ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวตรงกันกับผู้ป่วยรายนี้

จากข้อมูลข้างต้นสามารถสรุปสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการ peripheral neuropathy ได้แก่ การได้รับ colchicine เกินขนาด การมีปัจจัยเสี่ยงคือ การใช้ยาขับปัสสาวะ โรคไตเรื้อรัง ซึ่งการใช้ colchicine จะต้องปรับลดขนาดยาลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และการมีอันตรกิริยาระหว่าง tacrolimus กับ colchicine ที่ทำให้ระดับ colchicine ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นกว่าปกติได้ แม้ว่าอาการ neuropathy จะเป็นอาการข้างเคียง

ตารางที่ 3 แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo algorithm)

ยาที่สงสัย : colchicine

อาการไม่พึงประสงค์ : neuropathy ชาที่ขาทั้งสองข้าง

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1 เคยมีการสรุปหรือรายงานปฏิกิริยานี้กับยาชนิดนี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0	+1
2 อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นหลังจากได้รับยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	+2
3 อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ยาต้านที่เฉพาะเจาะจงหรือไม่	+1	0	0	+1
4 อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อเริ่มให้ยาใหม่หรือไม่	+2	-1	0	0
5 ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	-1
6 ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0	0
7 สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	0
8 ปฏิกิริยารุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	+1	0	0	0
9 ผู้ป่วยเคยมีปฏิกิริยาเหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อนในการได้รับยาครั้งก่อน ๆ หรือไม่	+1	0	0	0
10 อาการไม่พึงประสงค์นี้ได้รับการยืนยันโดยมีผลปฏิบัติการหรือผลการตรวจสอบอื่น ๆ ยืนยัน (objective evidence)	+1	0	0	1
รวมคะแนน				4

การประเมินความเป็นไปได้สรุปได้ดังนี้

คะแนน มากกว่าหรือเท่ากับ 9	Definite	ใช่แน่
คะแนน เท่ากับ 5-8	Probable	ใช่
คะแนน เท่ากับ 1-4	Possible	อาจจะใช่
คะแนน น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0	Doubtful	น่าสงสัย

ของ colchicine ที่พบได้น้อย แต่ยังมีการรายงานกรณีศึกษาอย่างยาวนานเมื่อทำแบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา(Naranjo algorithm)แสดงตาม **ตารางที่ 3** รวมคะแนนได้เท่ากับ 4 หมายถึง อาจจะใช่ นั่นคือ colchicine อาจจะเป็นสาเหตุของอาการไม่พึง-

ประสงค์ในครั้งนี้

ดังนั้นการจัดการสำหรับกรณีศึกษาครั้งนี้คือหยุด colchicine เนื่องจากทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง และเป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจจำเป็นต้องใช้ tacrolimus อย่างต่อเนื่องเพื่อป้องกันการปฏิเสธอวัยวะ จึงไม่สามารถหลีกเลี่ยง

เลียงอันตรกิริยาระหว่าง tacrolimus กับ colchicine ได้
สำหรับโรคเกาต์ แพทย์โรคข้อให้รักษาต่อด้วย al-
lopurinol 100 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ
1 ครั้ง และ prednisolone 5 มิลลิกรัม รับประทานครั้ง
ละ 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง แต่หากมี acute gout attack ใน
ระหว่างที่อยู่ในโรงพยาบาลให้เปลี่ยนจาก prednisolone
เป็น dexamethasone 2 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือด
ดำ ทุก 12 ชั่วโมง และ dexamethasone tablet 0.5
มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 4 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน
3 วัน เวลามีอาการปวดข้อเมื่อกลับบ้าน เนื่องจาก
dexamethasone ไม่มีฤทธิ์ mineralocorticoids จึงไม่
ทำให้เกิดการคั่งของน้ำและโซเดียม ซึ่งมีความเหมาะสม
สำหรับผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายหัวใจ

หลังจากออกจากโรงพยาบาล 1 สัปดาห์ ผู้ป่วยมาติด-
ตามอาการที่คลินิกปลูกถ่ายหัวใจ โดย 1 วันก่อนมาพบ
แพทย์มีอาการปวดบวมข้อเท้า 2 ข้าง ผู้ป่วยจึงรับประ-
ทาน dexamethasone 0.5 มิลลิกรัม รับประทานครั้ง

ละ 4 เม็ด วันละ 2 ครั้ง แล้วอาการดีขึ้น

สรุป

Colchicine เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ ใช้เพื่อ
บรรเทาอาการปวดในผู้ป่วยโรคเกาต์ ต้องปรับขนาดยา
ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง ยาถูกขจัด
ผ่านทางเอนไซม์ CYP3A4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย
คือถ่ายเหลว สำหรับอาการปลายประสาทอักเสบ เป็น
อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อยแต่ยังคงมีรายงานอุบัติ-
การณ์เป็นกรณีศึกษา โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ ผู้ป่วย
โรคไต เปลี่ยนนอวัยวะ และอันตรกิริยาระหว่างยา เช่น
กรณีศึกษานี้เป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจใช้ tacrolimus มี
การใช้ยาขับปัสสาวะ furosemide และมีการทำงานของ
ไตบกพร่อง จึงเพิ่มโอกาสที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา
และพิษจาก colchicine ได้ ดังนั้นเภสัชกรจึงควรประ-
เมินความเหมาะสมของขนาด colchicine ในกลุ่มผู้ป่วย
ดังกล่าวเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

เอกสารอ้างอิง

1. Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, Scherrmann JM. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *J Clin Pharmacol.* 1996;36(10):874-83. doi: 10.1002/j.1552-4604.1996.tb04753.x.
2. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, Vrettou AR, Zacharoulis A, Kolokathis F, et al. Colchicine pharmacokinetics and mechanism of action. *Curr Pharm Des.* 2018;24(6):659-63. doi: 10.2174/1381612824666180123110042.
3. สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคเกาต์ (Guideline for management of gout) [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย; 2555 [สืบค้นเมื่อ 15 พ.ย. 2564]. สืบค้นจาก: https://thairheumatology.org/phocadownload/70/Guideline_004_2.pdf
4. Eleftheriou G, Bacis G, Fiocchi R, Sebastiano R. Colchicine-induced toxicity in a heart transplant patient with chronic renal failure. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46(9):827-30. doi: 10.1080/15563650701779703.
5. Amanova A, Kendi Celebi Z, Bakar F, Caglayan MG, Keven K. Colchicine levels in chronic kidney diseases and kidney transplant recipients using tacrolimus. *Clin Transplant.* 2014;28(10):1177-83. doi: 10.1111/ctr.12448.
6. Link LH, Bindels A, Brasse BP, Intven FA, Grouls R, Roos A. Severe colchicine intoxication; always lethal? *Neth J Crit Care [Internet].* 2014 [cited 2021 Nov 15];18:20-3. Available from: https://www.researchgate.net/publication/264464326_Severe_colchicine_intoxication_always_lethal
7. Visser NA, Notermans NC, Linssen RSN, van den Berg LH, Vrancken AF. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology.* 2015;84(3):259-64. doi: 10.1212/WNL.0000000000001160.

8. Hanewinkel R, Drenthen J, van Oijen M, Hofman A, van Doorn PA, Ikram MA. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology*. 2016;87(18):1892-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000003293.
9. Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(1):5-20. doi: 10.1007/s10654-015-0094-6.
10. Hughes RA. Peripheral neuropathy. *BMJ*. 2002;324(7335):466-9. doi: 10.1136/bmj.324.7335.466.
11. Jones MR, Urits I, Wolf J, Corrigan D, Colburn L, Peterson E, et al. Drug-induced peripheral neuropathy: a narrative review. *Curr Clin Pharmacol*. 2020;15(1):38-48. doi: 10.2174/1574884714666190121154813.
12. Castelli G, Desai KM, Cantone RE. Peripheral neuropathy: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2020;102(12):732-9. PMID: 33320513.
13. Vilholm OJ, Christensen AA, Zedan AH, Itani M. Drug-induced peripheral neuropathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(2):185-92. doi: 10.1111/bcpt.12261.
14. Mandel W. Pyridoxine and the isoniazid-induced neuropathy. *Dis Chest*. 1959;36:293-6. doi: 10.1378/chest.36.3.293.
15. กรมควบคุมโรค. กองวัณโรค. คำแนะนำเรื่องการวินิจฉัยและรักษาการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2562 [สืบค้นเมื่อ 15 พ.ย.2564]. สืบค้นจาก: <https://www.tb-thailand.org/download/Manual/คำแนะนำเรื่องการวินิจฉัยและรักษาการติดเชื้อวัณโรคระยะแฝง.pdf>
16. Shoskes A, Wilson R. Neurologic complications of kidney transplantation. *Transl Androl Urol*. 2019;8(2):164-72. doi: 10.21037/tau.2018.08.11.
17. McEwan T, Bhambra J, Liew DF, Robinson PC. Systematic review of colchicine neuromyopathy: risk factors, duration and resolution. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;58:152150. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152150.
18. Lai IC, Cheng CY, Chen HH, Chen WY, Chen PY. Colchicine myoneuropathy in chronic renal failure patients with gout. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(2):147-50. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00542.x.
19. Dupont P, Hunt I, Goldberg L, Warrens A. Colchicine myoneuropathy in a renal transplant patient. *Transpl Int*. 2002;15(7):374-6. doi: 10.1007/s00147-002-0426-9.
20. Wluka AE, Ryan PF, Miller AM, Richardson M, Bergin PJ, Page JL, et al. Post-cardiac transplantation gout: incidence of therapeutic complications. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(10):951-6. doi: 10.1016/s1053-2498(00)00175-3.

ผู้ป่วยโรคโควิด-19 เกิดภาวะเลือดออกใต้ผิวหนังขนาดใหญ่ หลังได้รับยาในกลุ่มเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ

COVID-19 Patient with a Large Size Hematoma Following Low Molecular Weight Heparins Injection

อุรศรี อิมสมบุญ, พย.บ., บธ.ม.
ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลรามธิบดี
e-mail: urasri.ims@mahidol.edu

Urasri Imsomboon, B.N.S., M.B.A.
Department of Nursing, Ramathibodi Hospital
e-mail: urasri.ims@mahidol.edu

ยูดา สุธีรศานต์, พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจ
และภาวะวิกฤติโรคระบบการหายใจ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี
e-mail: sutherasan_yuda@yahoo.com

Yuda Sutherasan, MD, Diploma of Thai Subspecialty
Board of Pulmonary Medicine,
and Pulmonary Critical Care
Department of Medicine, Ramathibodi Hospital
e-mail: sutherasan_yuda@yahoo.com

พิชชาภา แก้วก้น, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม), บธ.ม.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: pitchapa073@gmail.com

Pitchapa Kaewkan,
Pharm.D. (Pharmaceutical Care), M.B.A.
Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital
Corresponding author e-mail: pitchapa073@gmail.com

บทคัดย่อ

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำและโรคลิ่มเลือด
อุดตันในปอด เป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ
ไวรัสโคโรนา 2019 หรือโควิด-19 เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้
มักมีภาวะการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ แนวทางการ
รักษายังแนะนำการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อ
ป้องกันและรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตัน โดยมักใช้ยาต้าน
การแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังที่สามารถ
ออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็ว จากกรณีผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับ
ยาเฮพารินชนิดที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ คือ อิน็อกซาพาริน
ในขนาดยา 40 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ซึ่งเป็นขนาดยา
เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน เกิดภาวะเลือดออก
บริเวณที่ฉีดและกล้ามเนื้อ psoas ซึ่งอยู่ใกล้เคียงบริเวณ
ที่ฉีด โดยความเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกคือ
การได้รับยาในขนาดสูงและเทคนิคการฉีดที่ไม่เหมาะสม

Abstract

Venous thromboembolism and pulmonary
embolism can be found in covid-19 patients due
to hypercoagulable state, requiring anticoagu-
lants in both treatment and prophylaxis. By sub-
cutaneous injection of enoxaparin 40 mg once
daily in ICU patients to prevent embolism, some
patients presented with localized intramuscular
bleeding. Two cases were reported in this
study. Patients developed abdominal wall and
psoas hematoma at the area of injection. Con-
cerning factors were receiving high dose and the
inappropriateness of injection technique. The
bleeding potency can be prevented by changing
to subcutaneous injection, dose adjustment

รับบทความ: 5 มิถุนายน 2566

แก้ไข: 18 ธันวาคม 2566

ตอบรับ: 21 ธันวาคม 2566

ทั้งนี้การป้องกันและลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกสามารถทำได้โดยการปรับขนาดยาตามค่าการทํางานของไต และติดตามค่า anti-Xa หลังจากการได้รับยาครั้งที่ 3 ในผู้ป่วยที่ได้รับยารวันละ 1 ครั้ง หรือหลังจากการได้รับยาครั้งที่ 3 หรือ 4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยารวันละ 2 ครั้ง รวมถึงการฉีดยาด้วยเทคนิคที่ถูกต้อง คือ การฉีดยานานอย่างน้อย 30 วินาทีจนยาหมดหลอดโดยดึงผิวหนังตลอดเวลาขณะฉีดยาและทิ้งเข็มค้างไว้ประมาณ 10 วินาที จะสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยได้

in renal impairment patients and appropriate anti-Xa monitoring after the 3rd dose in patients who received once daily dosing or after the 3rd or 4th dose in patients who received twice daily dosing. It is recommended that enoxaparin should be subcutaneously injected for at least 30 seconds pushing time and pending the needle about 10 seconds before withdrawal.

คำสำคัญ: โควิด-19; อิน็อกซาพาริน; เฮพาริน; ยาในกลุ่มเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ

Keyword: COVID-19; enoxaparin; hematoma; heparin; low-molecular-weight heparin

การอ้างอิงบทความ:

อูรศรี อัมสมบุญ, ยุดา สุธีรศานต์, พิชชาภา แก้วกัน. ผู้ป่วยโรคโควิด-19 เกิดภาวะเลือดออกใต้ผิวหนังขนาดใหญ่หลังได้รับยาในกลุ่มเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3):320-37.

Citation:

Imsomboon U, Sutherasan Y, Kaewkan P. COVID-19 patient with a large size hematoma following low molecular weight heparins injection. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3):320-37.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. เพื่อให้ทราบถึงการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับ low molecular weight heparins (LMWHs) ในขนาดยาเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (prophylactic dose) รวมถึงสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019
2. เพื่อให้ทราบถึงหลักการบริหารยา การตรวจติดตามระดับ anti-Xa ของยาในกลุ่ม LMWHs เพื่อประเมินความเสี่ยงและป้องกันการเกิดภาวะเลือดออกหลังจากผู้ป่วยได้รับยา LMWHs ชนิดฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง

บทนำ

ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือโควิด-19 (coronavirus 2019; covid-19) มักมีความผิดปกติทางระบบโลหิตวิทยาเนื่องจากไวรัสมีผลยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดที่ไขกระดูก ส่งผลให้มีเม็ดเลือดแต่ละชนิดลดลง รวมถึงร่างกายผู้ป่วยมีการสร้างแอนติบอดีหรือโปรตีนจากระบบภูมิคุ้มกันต่อเม็ดเลือดแดงของตัวผู้ป่วยทำให้เกิดการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง เกิดภาวะโลหิตจาง นอกจากนี้เกล็ดเลือดยังถูกทำลายจากไซโตไคน์ (cytokine) ในระบบภูมิคุ้มกัน

ที่ตอบสนองภาวะการอักเสบของร่างกายจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 อีกด้วย ซึ่งจะพบภาวะโลหิตจางและเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรง (critical illness) สำหรับความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดมาจากการที่ไวรัสโคโรนา 2019 ทำลายเซลล์บุผนังหลอดเลือด รวมถึงไซโตไคน์หรือสารโปรตีนที่หลังจากเซลล์ต่างๆในระบบภูมิคุ้มกันเพื่อตอบสนองภาวะการอักเสบของร่างกายจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ทำให้เกิดการอักเสบของผนังหลอดเลือด ส่งผลให้เกิดลิ่มเลือดขึ้นในหลอดเลือด ความผิดปกติของการแข็ง-

ตัวของเลือดที่สำคัญที่ตรวจพบในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้แก่ โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism; PE) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำส่วนลึก (deep vein thrombosis; DVT) เนื่องจากการเกิดภาวะดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคที่เพิ่มขึ้น และการพยากรณ์โรคที่แย่ลง¹

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism; VTE) และ PE เป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 จากการศึกษาในรูปแบบวิเคราะห์ห่อหุ้ม (meta-analysis) เกี่ยวกับ VTE และ PE ในผู้ป่วยโควิด-19 รวม 96 การศึกษา มีผู้ป่วยทั้งหมด 33,970 ราย เป็นผู้ป่วยในภูมิภาคเอเชีย 1,962 ราย พบอุบัติการณ์การเกิด VTE โดยภาพรวมร้อยละ 14.1 เมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) พบอุบัติการณ์การเกิด PE ร้อยละ 3.5 ของผู้ป่วยในหอผู้ป่วยสามัญ และร้อยละ 13.7 ของผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤต² ซึ่งจะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยระยะวิกฤตจะมีความเสี่ยงในการเกิด VTE มากกว่า ทั้งนี้ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด VTE ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีความสามารถในการเคลื่อนไหวลดลง ภาวะการติดเชื้อ ผู้ป่วยที่ใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous catheterization) และโรคร่วมอื่น ๆ เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะบาดเจ็บรุนแรง (major trauma) ผู้ป่วยไขสันหลังบาดเจ็บเฉียบพลัน (acute spinal cord injury) ผู้ป่วยวิกฤต (critical care)³ นอกจากนี้ยังมีข้อสันนิษฐานว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 จะมี VTE ได้ง่ายกว่าปกติเนื่องจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 กระตุ้นกระบวนการอักเสบของร่างกาย ซึ่งมีผลรบกวนภาวะการแข็งตัวของเลือด นอกจากนี้ความเสียหายของปอดยังทำให้เกิดลิ่มเลือดได้เช่นเดียวกัน⁴

จากแนวทางการรักษา American Society of Hematology 2021⁵ และ British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network⁶ ได้แนะนำแนวทางการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วยโควิด-19 ระยะวิกฤตและรักษาพยาบาลในหอผู้ป่วยวิกฤต

โดยให้เริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดยาเพื่อป้องกันอันตรายจากการเกิด VTE ได้ (ขนาดยาระบุไว้ในภาคผนวกที่ 1)⁵

กรณีศึกษาที่ 1

ผู้ป่วยเพศหญิง อายุ 71 ปี น้ำหนัก 66.5 กิโลกรัม มีประวัติการเจ็บป่วยเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคความดันโลหิตสูง และเป็นผู้ป่วยโควิด-19 เข้าสู่ระบบการแยกรักษาตัวที่บ้าน (home isolation) จากนั้นวันที่ 3 ของการป่วย (date of illness; DOI) ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยและไอมากขึ้นจึงเข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยทั่วไปโควิด-19 เริ่มการรักษาด้วยยา favipiravir, methylprednisolone ร่วมกับ tocilizumab หลังจากนั้น (DOI8) ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยมากขึ้นได้รับออกซิเจนอัตราการใช้สูง (high flow nasal cannula; HFNC) และเริ่มใช้อ็อกซาพาริน (enoxaparin) ขนาด 40 mg ชนิดฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous; SC) วันละ 1 ครั้งเพื่อป้องกันการเกิด VTE ก่อนได้รับยาติดตามผลทางห้องปฏิบัติการได้ข้อมูลดังนี้ D-dimer 1,011 ng/mL เกล็ดเลือด (platelet) 319,000 cell/mm³ และซีรัมครีเอตินิน (serum creatinine; SCr) 2.24 mg/dL วันถัดไป (DOI9) ผู้ป่วยหายใจเร็วตื่น อัตราการหายใจ 28-30/mins แพทย์พิจารณาใส่เครื่องช่วยหายใจชนิด noninvasive ventilation (NIV) และเคลื่อนย้ายผู้ป่วยสู่หอผู้ป่วยวิกฤต หยุดยา favipiravir และเริ่มยาด้านไวรัส remdesivir หลังจากได้รับอ็อกซาพารินเป็นเวลา 7 วัน (DOI15) ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องด้านขวาเวลาที่ขยับตัว กดเจ็บบริเวณที่ปวด ระดับความเจ็บปวด (pain score) เท่ากับ 10 คะแนน แพทย์จึงตรวจร่างกายบริเวณที่เจ็บโดยวิธีคลำ ไม่พบก้อนแข็ง ไม่พบบันทึกการพยาบาล (nurse note) ถึงภาวะเลือดออก แพทย์จึงพิจารณาให้ fentanyl 50 mcg รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หลังจากได้รับยาอาการปวดลดลงประเมินระดับความเจ็บปวดอยู่ในช่วง 4-6 คะแนน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (DOI14) (ตารางที่ 1) พบว่า ปริมาตรเม็ดเลือดแดงในเลือด (hematocrit; Hct) ร้อยละ 27 ระดับเฮโมโกลบิน (hemoglobin; Hb) 8.8

g/dL และ เกล็ดเลือด (platelet) $93,000 \text{ cell/mm}^3$ เนื่องจากปริมาณเม็ดเลือดแดงในเลือดต่ำลง ร่วมกับมีอาการปวดท้อง แพทย์จึงสงสัยการเกิดภาวะเลือดออกในช่องท้อง ให้หยุดการใช้ยาคีโนคซาพาริน และให้การรักษาดูแลการให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้นชนิดเม็ดเลือดขาวน้อย (leukocyte-poor red cell; LPRC) วันต่อมา (DOI15) ผู้ป่วยย้ายกลับเข้ารักษาในหอผู้ป่วยทั่วไปโควิด-19 แรก รับมีการรายงานรูปร่างพบรอยช้ำ (ecchymosis) บริเวณด้านข้างลำตัวด้านขวา (รูปที่ 1)

ผลการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณท้อง (computerized tomography whole abdomen; CTWA) พบก้อนเลือดคั่งขนาดใหญ่ (large hematoma) บริเวณผนังช่องท้องด้านหน้าด้านขวา ขนาด $17.8 \times 14.6 \times 6.4 \text{ cm}$ (รูปที่ 2) โดยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ตารางที่ 1) ไม่พบภาวะผิดปกติของระบบแข็งตัวของเลือด (coagulopathy)

แพทย์ให้การรักษาดูแลด้วย LPRC และให้ยาแก้ปวด ประคบเย็นบริเวณที่มีเลือดออกใต้ผิวหนังและติดตามผล



รูปที่ 1 รอยช้ำ (ecchymosis) บริเวณด้านข้างลำตัวด้านขวา หลังได้รับยาคีโนคซาพาริน วันที่ 7
(ถ่ายภาพโดย อรุณี อัมสมบุญ)

ตารางที่ 1 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการกรณีศึกษาที่ 1

ผลการตรวจ	DOI3	DOI8*	DOI10	DOI11	DOI12	DOI13	DOI14	DOI15
BUN (mg/dL)	72	63	69	-	-	83	75	67
SCr (mg/dL)	2.74	2.24	2.02	-	-	2.34	2.25	2.29
Hct (%)	33.8	35.3	25	25.7	22.1	25.6	27	23.4
Hb (g/dL)	11	11.7	8.6	8.5	7.4	8.5	8.8	7.5
Platelet (cell/mm^3)	226,000	319,000	177,000	182,000	176,000	156,000	93,000	127,000
LPRC**		-	1 unit	-	1 unit	-	1 unit	1 unit

*DOI8 = ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนผู้ป่วยได้รับยา

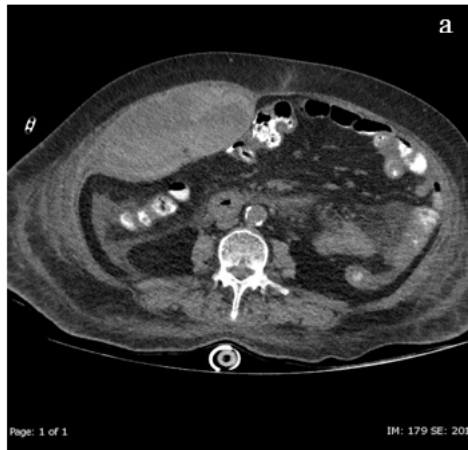
**LPRC = เม็ดเลือดแดงเข้มข้นชนิดเม็ดเลือดขาวน้อย (leukocyte-poor red cell)

BUN = blood urea nitrogen

SCr = serum creatinine

Hct = hematocrit

Hb = hemoglobin



(a) ภาพตามแนวขวาง (axial view)



(b) ภาพพระนาบในแนวตั้ง (sagittal view)

รูปที่ 2 Hematoma บริเวณผนังช่องท้องทางด้านขวา จาก computerized tomography whole abdomen (ถ่ายภาพโดย อูรศรี อิมสมบุญ)

ทางห้องปฏิบัติการ ต่อมา (DOI17) ผู้ป่วยมีการเกิดก้อนเลือดคั่ง (hematoma) บริเวณด้านข้างลำตัวด้านขวาที่มีขนาดขยายเพิ่มขึ้นจนถึงกลางลำตัวด้านหลัง (รูปที่ 3)

จากการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังพบบันทึกการเกิดก้อนเลือดคั่งบริเวณด้านข้างลำตัวข้างขวาแต่ไม่ได้รับขนาด หลังจากจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลได้มีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังหยุดยา

ประมาณ 3 สัปดาห์ ไม่พบภาวะเลือดออกบริเวณลำตัว (รูปที่ 4)

กรณีศึกษาที่ 2

ผู้ป่วยเพศชาย อายุ 63 ปี น้ำหนัก 66.5 กิโลกรัม มีประวัติการเจ็บป่วยเป็นหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular accident; CVA) โรคหัวใจล้มเหลว โรคเบาหวาน

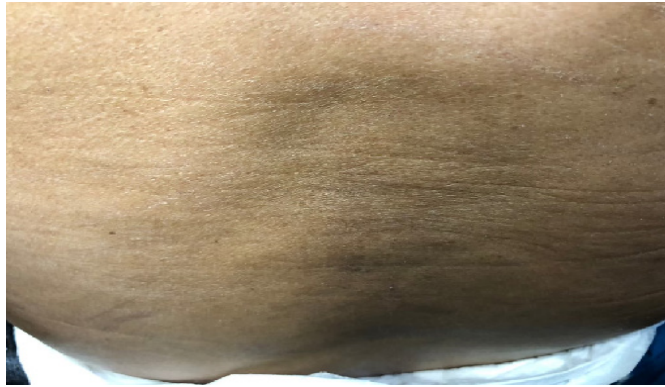


(a)



(b)

รูปที่ 3 Hematoma บริเวณด้านข้างลำตัวด้านขวาที่มีการขยายขนาดเพิ่มขึ้น (a) และภาพขยาย hematoma (b) (ถ่ายภาพโดย อูรศรี อิมสมบุญ)



รูปที่ 4 ผิวหนังด้านหลัง ภายหลัง 3 สัปดาห์หลังหยุดการใช้ยาอิน็อกซาพาริน
(ถ่ายภาพโดย อูรศรี อัมสมบุญ)

ชนิดที่ 2 โรคความดันโลหิตสูง myelodysplastic syndrome มีประวัติเลือดออกที่กระเพาะอาหารจากการรับประทานยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory; NSAIDs) และภาวะการโป่งพองของเส้นเลือดแดงใหญ่ที่เกิดในช่องอก (thoracic aortic aneurysm) ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤตด้วยอาการไข้ และหายใจหอบเหนื่อย ต่อมาได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคโควิด-19 (DOI1) และมีภาวะระบบทางเดินหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory failure) ได้รับการใส่เครื่องช่วยหายใจแบบ invasive mechanical ventilation ยาที่ผู้ป่วยได้รับ ได้แก่ remdesivir และ methylprednisolone ได้รับการป้องกันการเกิด VTE ด้วยอิน็อกซาพารินขนาด 40 mg ชนิดฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง ก่อนเริ่มอิน็อกซาพารินผลทางห้องปฏิบัติการ (ตารางที่ 2) พบปริมาณเม็ดเลือดแดงในเลือดร้อยละ 30.4 ระดับเฮโมโกลบิน 9.3 g/dL D-dimer 3,363 ng/mL และปริมาณเม็ดเลือดแดงในเลือด 181,000 cell/mm³ หลังจากได้รับอิน็อกซาพาริน 14 วัน (DOI14) พบบันทึกการเกิดรอยช้ำ (ecchymosis) บริเวณด้านข้างลำตัวด้านซ้ายขนาดประมาณ 1 ฝ่ามือและลำตัวทางด้านขวาขนาดครึ่งฝ่ามือ ผลทางห้องปฏิบัติการ (ตารางที่ 2) ปริมาณเม็ดเลือดแดงในเลือดร้อยละ 21.2 และ ระดับเฮโมโกลบิน 6.6 g/dL แพทย์พิจารณาให้ LPRC ร่วมกับหยุดการใช้อิน็อกซาพาริน ในวันเดียวกันผู้ป่วยมีอาการ

เหนื่อยมากขึ้น อัตราการหายใจ 28-29/min ความอิ่มตัวออกซิเจนในเลือด (oxygen saturation) ลดลงเป็นร้อยละ 92-93 ผลการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือด (computed tomographic angiography; CTA) พบลิ่มเลือดอุดตันเส้นเลือดที่ปอดและพบก้อนเลือดบริเวณกล้ามเนื้อท้องด้านซ้าย (left psoas hematoma) ขนาด 7.8 x 7 x 20.3 cm (รูปที่ 5) แพทย์ให้หยุดการใช้อิน็อกซาพาริน เนื่องจากก้อนเลือดคั่งมีขนาดใหญ่และยังต้องได้รับการรักษาด้วยการให้เลือด (blood transfusion) ติดตามขนาด hematoma ด้วยเครื่องตรวจวินิจฉัยด้วยคลื่นความถี่สูง (ultrasound) หลังมีการหยุดใช้อิน็อกซาพารินเป็นเวลา 1 เดือนพบว่าก้อนเลือดบริเวณกล้ามเนื้อท้องด้านซ้าย (left psoas hematoma) มีขนาดลดลงเล็กน้อยเป็น 8.1 x 8 x 14 cm ผู้ป่วยได้รับการเจาะคอ (tracheostomy) และใช้เครื่องช่วยหายใจอย่างต่อเนื่อง ต่อมาผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อในกระแสเลือด รวมระยะเวลาการดูแลรักษาในโรงพยาบาล 46 วัน

อภิปรายกรณีศึกษา

จากการศึกษาการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกัน VTE ในผู้ป่วยโควิด-19 พบว่ายังมีข้อมูลจำกัดในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยเนื่องจากพบว่าหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดการรักษา (the-

ตารางที่ 2 ผลทางห้องปฏิบัติการกรณีศึกษาที่ 2

ผลการตรวจ	Baseline	DOI1*	DOI11**	DOI14	DOI15	DOI16	DOI20	DOI21	DOI22	DOI23	DOI27
BUN (mg/dL)	11	13	13	-	-	13	13	-	14	17	42
SCr (mg/dL)	1.16	0.97	0.99	1.06	-	1.01	1.01	-	1.12	1.08	1.44
Hct (%)	33.8	30.4	30.4	21.2	23.4	23.9	23.4	25.6	27.1	26.8	23.5
Hb (g/dL)	10.1	9.3	9.3	6.6	7.3	7.6	7.5	8.3	8.6	8.6	7.4
Platelet (cel/mm ³)	469,000	187,000	181,000	181,000	229,000	194,000	194,000	189,000	176,000	203,000	158,000
LPRC***			-	1 unit	-	1 unit	1 unit	-	-	1 unit	1 unit
LPPC****			-	-	4 unit	4 unit	4 unit	-	-	-	-

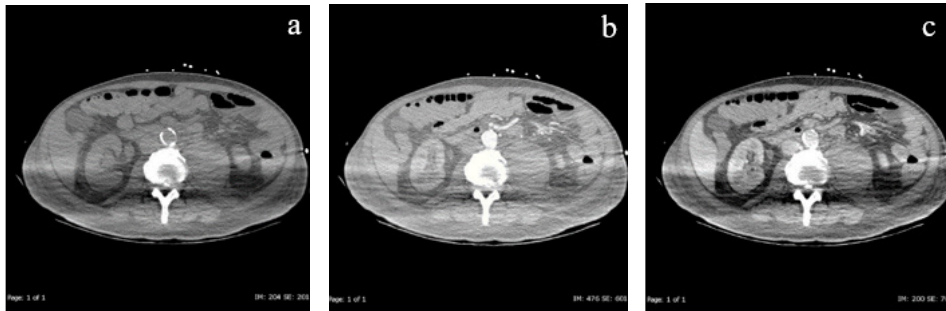
Baseline = ก่อนการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 4 เดือน

*DOI1 = ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนผู้ป่วยได้รับยา

**DOI11 = ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนเกิดอาการไม่พึงประสงค์

***LPRC = เม็ดเลือดแดงไข่ม้วนชนิดเม็ดเลือดขาวน้อย (leukocyte-poor red cell)

****LPPC = เม็ดเลือดชนิดเม็ดเลือดขาวน้อย (pooled leukocyte poor platelet concentrates)



(a) ขณะไม่ฉีดสารทึบรังสี (non-contrast phase)
(b) หลังฉีดสารทึบรังสีช่วงหลอดเลือดแดง (arterial phase)
(c) หลังฉีดสารทึบรังสีช่วงหลอดเลือดดำ (venous phase)

รูปที่ 5 Hematoma บริเวณกล้ามเนื้อ psoas ด้านซ้าย จาก computerized tomography whole abdomen
(ถ่ายภาพโดย อูรศรี อัมสมบุญ)

reapeutic dose) เกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรง เช่น ภาวะเลือดออกบริเวณโพรงหลังเยื่อช่องท้อง (retroperitoneal bleeding) และจากกรณีศึกษาของ Ohn MH และคณะ⁶ พบผู้ป่วยโควิด-19 เพศหญิงอายุ 51 ปี เสียชีวิตจากเลือดออกทางช่องท้อง (retroperitoneal bleeding) หลังจากได้รับ heparin ในขนาดรักษา VTE เป็นเวลา 16 วัน ซึ่งสัมพันธ์กับการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังของ Musoke N และคณะ⁷ ในผู้ป่วยโควิด-19 จำนวน 355 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดขนาดรักษา VTE มีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกและอัตราการเสียชีวิตที่มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดปานกลางและขนาดยาเพื่อป้องกัน ส่วนจากการศึกษา INHIXACOV19 ในรูปแบบ phase II single-arm interventional prospective study ของ Cosmi B และคณะ⁸ ทำการศึกษาการให้อินน็อกซาพาริน ในผู้ป่วยโควิด-19 ที่รักษาตัวในโรงพยาบาลเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาตามน้ำหนัก ดังนี้ อินน็อกซาพาริน 60 mg สำหรับน้ำหนัก 45-60 kg อินน็อกซาพาริน 80 mg สำหรับน้ำหนัก 61-100 kg และอินน็อกซาพาริน 100 mg สำหรับน้ำหนักมากกว่า 100 kg เป็นเวลา 14 วัน และทำการปรับขนาดยาตาม anti-factor Xa โดยมีเป้าหมายคือ 0.4-0.6 IU/mL เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา

ในขนาดยาตามที่ คือ อินน็อกซาพาริน 40 mg วันละ 1 ครั้ง ในกลุ่มที่ได้รับการปรับขนาดยาพบการเกิดเลือดออกร้อยละ 5.4 โดยรายงานอาเจียนเป็นเลือด (epistaxis) และ เลือดออกทางทวารหนัก กลุ่มที่ได้รับยาตามที่พบการเกิดเลือดออกร้อยละ 0.5 (p -value=0.02) โดยในกลุ่มที่มีการปรับขนาดยาไม่พบอุบัติการณ์การเกิด VTE ที่ 30 วัน แต่ในกลุ่มที่ได้รับยาตามที่พบร้อยละ 2.2 (p -value=0.31) นอกจากนี้กลุ่มที่มีการปรับขนาดยามีระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลสั้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดคงที่ (p -value<0.001) และพบว่าอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน และ 90 วัน ยังไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย (p -value=0.37) The American Society of Hematology จึงแนะนำการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดยาเพื่อป้องกัน VTE (ชนิดและขนาดยาระบุไว้ในตารางภาคผนวกที่ 1)⁵ ในผู้ป่วยโควิด-19 ที่อยู่ในภาวะวิกฤตเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงและลดอัตราการเสียชีวิต⁴

การประเมินความเหมาะสมในการได้รับยาจากกรณีศึกษาที่ 1 ผู้ป่วยอายุ 71 ปี น้ำหนัก 66.5 kg มีผลทางห้องปฏิบัติการซีรีมครีอะตินิน 2.24 mg/dL เมื่อคำนวณค่าการกำจัดครีอะตินินจากสมการของ Cockcroft and Gault เท่ากับ 24.14 mL/min ปริมาตรเม็ดเลือด

แดงในเลือดร้อยละ 35.3 ระดับเฮโมโกลบิน 11.7 g/dL และปริมาณเม็ดเลือดแดงในเลือด $391,000 \text{ cell/mm}^3$ ได้รับอิน็อกซาพารินในขนาด 40 mg วันละ 1 ครั้ง ซึ่งเป็นขนาดยาตามแนวทางการรักษาและมีความเหมาะสมกับการทำงานของไตของผู้ป่วยในวันแรกของการรักษา⁴ แต่หลังจากได้รับยา 4 วัน ผู้ป่วยมีค่าการทำงานของไตที่เปลี่ยนแปลง ค่าซีรีมครีอะตินินจาก 2.09 mg/dL (DOI9) เป็น 2.34 mg/dL (DOI13) ตามเกณฑ์วินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) จาก KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline⁹ หากซีรีมครีอะตินินเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 mg/dL ภายใน 48 ชั่วโมง ผู้ป่วยรายนี้เข้าเกณฑ์ภาวะไตวายเฉียบพลัน และมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเลือดออกเนื่องจากการทำงานของไตที่แย่งลง ร่วมกับมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) จาก $156,000 \text{ cell/mm}^3$ เป็น $93,000 \text{ cell/mm}^3$ (DOI14) และภาวะเลือดจาง ปริมาตรเม็ดเลือดแดงในเลือดร้อยละ 27 เป็นร้อยละ 23.4 และระดับเฮโมโกลบิน 8.8 เป็น 7.5 g/dL แนวทางการรักษาแนะนำให้ติดตามระดับ anti-factor Xa หลังได้รับยา 4-6 ชั่วโมงซึ่งเป็นระดับความเข้มข้นสูงสุดของยา (maximum concentration; Cmax)¹⁰ ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกหลังจากได้รับยาอิน็อกซาพาริน 7 วัน โดยไม่ได้รับการติดตาม anti-factor Xa ตลอดระยะเวลาการรักษา ซึ่งภาวะเลือดออกในผู้ป่วยรายนี้อาจมีปัจจัยเสี่ยงมาจากระดับยาที่สูงเกิน หากได้รับการติดตาม anti-factor Xa จะสามารถทราบแนวโน้มของระดับยาในร่างกายและเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้

สำหรับกรณีศึกษาที่ 2 ผู้ป่วยอายุ 63 ปี น้ำหนัก 66.5 kg มีประวัติการเจ็บป่วยเป็น CVA และมีประวัติเลือดออกที่กระเพาะอาหารจากการรับประทานยาในกลุ่ม NSAIDs ผู้ป่วยรายนี้มีค่าการทำงานของไตคงที่ ซีรีมครีอะตินิน 0.9-1 mg/dL เมื่อคำนวณค่าการกำจัดครีอะตินินได้เท่ากับ 71.12 mL/min ได้รับอิน็อกซาพารินในขนาด 40 mg วันละ 1 ครั้ง ซึ่งเป็นขนาดยาตามแนวทางการรักษา ในระหว่างการรักษาผู้ป่วยมีภาวะเลือดจาง ปริมาตรเม็ดเลือดแดงในเลือดร้อยละ 30.4 เป็นร้อยละ

21.2 และ ระดับเฮโมโกลบิน 9.9 เป็น 6.6 g/dL ผู้ป่วยรายนี้ถึงแม้ได้รับอิน็อกซาพารินในขนาดยาเพื่อป้องกัน VTE แต่ยังพบ PE ร่วมด้วย ตลอดระยะเวลาการรักษา ผู้ป่วยไม่ได้รับการติดตาม anti-factor Xa เช่นเดียวกับกรณีศึกษาที่ 1 และเกิดภาวะเลือดออกหลังจากได้รับยาอิน็อกซาพาริน 14 วัน

การศึกษาในประเทศฝรั่งเศสถึงเภสัชจลนศาสตร์ของอิน็อกซาพารินในผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีภาวะวิกฤต ของ Zufferey PJ และคณะ¹¹ โดยติดตาม anti-factor Xa ในผู้ป่วยที่ได้รับอิน็อกซาพารินทั้งในขนาดการรักษาและขนาดเพื่อป้องกัน VTE ผลการวิเคราะห์พบว่าแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสม คือ one compartment model with first order elimination ยามีปริมาตรกระจายตัวเฉลี่ย (volume of distribution; Vd) 17.9 L สูงกว่าค่าปกติ 1.5-2 เท่า และอัตราการกำจัดยาเฉลี่ย (clearance) 1.1 L/hr ซึ่งสัมพันธ์กับค่าการทำงานของไต จากการศึกษานี้พบว่าเมื่อตรวจวัดระดับของ anti-factor Xa ที่ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตปกติ (eGFR 130 mL/min) หลังจากได้รับอิน็อกซาพาริน 40 mg วันละ 1 ครั้ง ผู้ป่วยร้อยละ 64 จะมีระดับ anti-factor Xa 0.2-0.5 IU/mL นอกจากนี้จากการศึกษา HEP-COVID ของ Spyropoulos AC และคณะ¹² ศึกษาการใช้ยาอิน็อกซาพารินเพื่อป้องกัน VTE ในผู้ป่วยโควิด-19 ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลนอกหอผู้ป่วยวิกฤต โดยเปรียบเทียบยาในขนาดป้องกัน คือ อิน็อกซาพาริน 30 mg หรือ 40 mg วันละ 1 หรือ 2 ครั้ง เทียบกับขนาดยาเพื่อรักษา VTE คือ อิน็อกซาพาริน 1 mg/kg วันละ 2 ครั้งหากค่าการกำจัดครีอะตินินมากกว่า 30 mL/min/ 1.73 mm^3 และ 0.5 mg/kg วันละ 2 ครั้งหากค่าการกำจัดครีอะตินิน 15-29 mL/min/ 1.73 mm^3 พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดเพื่อป้องกันสามารถลดการเกิด VTE ได้ร้อยละ 10.9 และกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดการรักษาลดได้ร้อยละ 29 (relative risk (RR)=0.37; 95% CI: 0.21-0.66; $p\text{-value}<0.001$) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยสองกลุ่มมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=2.88;

95% CI: 0.59-14.02; p -value=0.17) สำหรับกรณีศึกษาที่ 2 หากผู้ป่วยได้รับการติดตาม anti-factor Xa จะทำให้ทราบถึงแนวโน้มของการเกิดภาวะเลือดออกและประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ปอดได้อีกด้วย

อย่างไรก็ตาม การติดตาม anti-factor Xa มีความจำเป็นในผู้ป่วยที่มีภาวะความเจ็บป่วยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเภสัชจลนศาสตร์เท่านั้น เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน หญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตที่แย่ง และผู้ป่วยวิกฤต⁹ เป็นต้น จากการศึกษาของ Montalescot G และคณะ¹³ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของ anti-factor Xa และอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ติดตามหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาอินน็อกซาพาริน 30 วัน โดยกำหนดเป้าหมายของ anti-factor Xa มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/mL พบว่าผู้ป่วยที่มี anti-factor Xa น้อยกว่า 0.5 IU/mL มีอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน สูงกว่ากลุ่มที่มี anti-factor Xa 0.5-1.2 IU/mL 3 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value=0.004) และจากการศึกษานี้พบว่า anti-factor Xa ในช่วงเป้าหมายไม่สามารถทำนายภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) ได้ และมีการศึกษาของ Stutsrim AE และคณะ¹⁴ ศึกษาการให้อินน็อกซาพารินตามน้ำหนักและปรับขนาดยาตาม anti-factor Xa ในผู้ป่วยที่มีภาวะบาดเจ็บ (trauma) และต้องได้รับการป้องกันการเกิด VTE โดยกำหนดเป้าหมายของ anti-factor Xa 0.2-0.6 IU/mL พบว่าเกิดภาวะเลือดออกร้อยละ 5.3 และมีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย VTE ใหม่ ร้อยละ 1.7 ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เพราะฉะนั้นการติดตาม anti-factor Xa จึงเป็นเพียงส่วนหนึ่งในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับยาในผู้ป่วยบางรายที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกสูงกว่าผู้ป่วยทั่วไป รวมถึงติดตามแนวโน้มผลการรักษาในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องได้รับยาให้มีประสิทธิภาพสูงสุด เป็นต้น

จากแนวทางการรักษาแนะนำการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโควิด-19 ที่ได้รับการรักษาตัวในหอ

ผู้ป่วยวิกฤต โดยแนะนำให้ใช้ยาฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังแทนการใช้ยาชนิดรับประทานเนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นกว่า เมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์จะหมดฤทธิ์เร็วรวมถึงมีอันตรกิริยาต่อยาอื่นน้อยกว่าชนิดรับประทาน¹⁵

ผู้ป่วยโควิด-19 ควรได้รับการดูแลโดยทีมสหสาขา (multidisciplinary team) เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาและเลือกใช้ยาที่มีประสิทธิภาพจากแพทย์แล้วเภสัชกรมีบทบาทในการประเมินขนาดยาที่เหมาะสม เนื่องจากเภสัชจลนศาสตร์ของอินน็อกซาพารินที่มีปริมาตรกระจายตัวเฉลี่ยสูงกว่าค่าปกติ 1.5-2 เท่า ทำให้ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้มีความเสี่ยงที่จะมีประสิทธิภาพต่ำ รวมถึงมีการกำจัดออกจากทางร่างกายสัมพันธ์กับการทำงานของไตจึงต้องติดตามภาวะเลือดออกอย่างใกล้ชิด สำหรับกรณีศึกษาที่ 1 ผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการติดตาม anti-factor Xa ที่มีการเปลี่ยนแปลงจากการมีภาวะไตวายเฉียบพลันแต่ไม่ได้รับการแนะนำเพื่อติดตาม anti-factor Xa ในการเฝ้าระวังภาวะเลือดออกของผู้ป่วยนำไปสู่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ สำหรับกรณีศึกษาที่ 2 การติดตาม anti-factor Xa ยังให้ประโยชน์ในข้อบ่งชี้ด้านประสิทธิภาพ และประเมินความปลอดภัยจากการใช้ยาเนื่องจากเป็นผู้ป่วยวิกฤตมีภาวะความเจ็บป่วยที่ไม่คงที่ มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหารและมีความเสี่ยงในการเกิด VTE จึงควรต้องแนะนำติดตาม anti-factor Xa อย่างใกล้ชิด การติดตาม anti-factor Xa ควรเจาะเลือดผู้ป่วยหลังจากได้รับอินน็อกซาพาริน 3-4 ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยารวันละ 1 ครั้งแนะนำให้เจาะเลือดหลังได้ยาครั้งที่ 3 กรณีผู้ป่วยที่ได้รับยารวันละ 2 ครั้ง แนะนำให้เจาะเลือดหลังได้ยาครั้งที่ 3 หรือ 4 และติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ เช่น การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC) การติดตามค่าการทำงานของไตจากการวัดปริมาณไนโตรเจนในเลือด (BUN) และ ซีรัมครีเอตินิน เป็นต้น¹⁶⁻¹⁹ นอกจากนี้เภสัชกรยังมีบทบาทในการทบทวนรายการยาของผู้ป่วยโดยผู้ป่วยทั้ง 2 ราย ไม่พบอันตรกิริยาระหว่างยา

นอกจากการเลือกใช้ยา การปรับขนาดยา รวมถึงการติดตามการรักษาอย่างเหมาะสม เทคนิคการบริหารยาอย่างถูกต้องจะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะ

เลือดออกได้ บทบาทสำคัญจากพยาบาลคือการพบทวนยา ขนาดยา และเรียนรู้เทคนิคการบริหารยา การเลือกตำแหน่งการฉีดอย่างถูกวิธีและปลอดภัยโดยการเลือกฉีดบริเวณที่มีไขมัน เช่น บริเวณหน้าท้องซึ่งจะต้องห่างจากสะดืออย่างน้อย 2 นิ้ว หรือสะโพก และห่างจากตำแหน่งเดิม 2 นิ้ว ฉีดยานานอย่างน้อย 30 วินาทีจนยาหมด โดยจะต้องดื่มน้ำตลอดเวลาขณะฉีดยาและทิ้งเข็มค้างไว้ประมาณ 10 วินาที เพื่อให้ยาไม่ย้อนกลับขึ้นมาที่ผิวหนังและได้รับยาอย่างครบถ้วน²⁰⁻²¹ จากการศึกษาเทคนิคการฉีดยาต้านการแข็งตัวของเลือดของ Jueakaew S และคณะ²² พบว่าสามารถลดรอยช้ำ (bruise) ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value=0.03) และมีขนาดของรอยช้ำน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย (p -value=0.026) ถึงแม้ไม่พบรายงานการลดการเกิดก้อนเลือดออกใต้ผิวหนังในการศึกษานี้ แต่การลดการเกิดรอยช้ำเป็นการลดความเสี่ยงหนึ่งในการเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงได้ การเก็บตัวอย่างเลือดอย่างถูกต้องสำหรับการทดสอบ anti-factor Xa และระยะเวลาในการเก็บที่เหมาะสมหลังจากได้รับยาเพื่อลดการปนเปื้อนของ heparin ภายนอกร่างกาย เช่น เลี่ยงการดูดเลือดจากสายสวนหลอดเลือด (catheter) ที่มีการใส่ heparin เป็นต้น เพื่อให้ได้ผลการวิเคราะห์ที่ถูกต้องสำหรับใช้ในการปรับขนาดยาของแพทย์¹⁴⁻¹⁵ นอกจากนี้ บทบาทของพยาบาลยังมีการประเมินภาวะแทรกซ้อนเบื้องต้น เช่น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยได้แก่ การเกิดรอยช้ำและก้อนเลือดออกใต้ผิวหนัง รวมถึงอาการปวดท้องเฉียบพลันร่วมกับประเมินภาวะเลือดออก

เฉียบพลัน ซึ่งเป็นสัญญาณบ่งบอกถึงภาวะเลือดออกที่รุนแรงในช่องท้อง²³ เพื่อทำการบันทึกและรายงานแพทย์อย่างรวดเร็ว จะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมและรวดเร็วได้ โดยในผู้ป่วย 2 รายนี้มีการเลือกตำแหน่งการฉีดที่ถูกต้อง คือบริเวณหน้าท้อง ห่างจากสะดืออย่างน้อย 2 นิ้ว และห่างจากตำแหน่งเดิม 2 นิ้ว แต่ไม่พบการบันทึกเทคนิคการฉีดยาที่ถูกต้อง อย่างไรก็ตามมีการประเมินภาวะแทรกซ้อนเบื้องต้นจากผลเลือดทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงประเมินภาวะการเจ็บปวดของผู้ป่วย ในผู้ป่วยรายที่ 1 คือปวดท้อง และรายงานแพทย์อย่างรวดเร็วทำให้ได้รับการรักษาในลำดับต่อไป

บทสรุป

การให้ยาอินฮิบิเตอร์ของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำและโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด ซึ่งเป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยโควิด-19 จากกรณีศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกที่รุนแรงซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยา ถึงแม้ได้รับยาในขนาดยาที่เหมาะสมในตอนแรกแล้ว ซึ่งสาเหตุหนึ่งมาจากไม่ได้รับการปรับขนาดยาเมื่อมีข้อบ่งชี้จากผลทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงไม่ได้รับการติดตาม anti-factor Xa เพื่อประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วย ทีมสหสาขา แพทย์ เภสัชกร และ พยาบาล จึงควรมีบทบาทในการร่วมกระบวนการสั่งใช้ยา การบริหารยา และการติดตามผลของการได้รับยา รวมถึงการบันทึกข้อมูลที่ต้องครบถ้วน เพื่อให้มีการจัดการปัญหาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยได้รวดเร็ว

เอกสารอ้างอิง

1. Sharma S, Mishra A, Ashraf Z. COVID-19 induced coagulopathy (CIC): thrombotic manifestations of viral infection. TH Open. 2022;6(1):e70-9. doi: 10.1055/s-0042-1744185.
2. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-

19: a systematic review and meta-analysis. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4(7):1178-91. doi: 10.1002/rth.2.12439.

3. Geerts WH. Prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;2006(1):462-6. doi: 10.1182/asheducation-2006.1.462.

4. Sakr Y, Giovini M, Leone M, Pizzilli G, Kortgen A, Bauer M, et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2020;10:124. doi: 10.1186/s13613-020-00741-0.
5. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American society of hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021;5(3):872-88. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003763.
6. Ohn MH, Ng JR, Ohn KM, Luen NP. Double-edged sword effect of anticoagulant in COVID-19 infection. *BMJ Case Rep*. 2021;14(3):e241955. doi: 10.1136/bcr-2021-241955.
7. Musoke N, Lo KB, Albano J, Peterson E, Bhargav R, Gul F, et al. Anticoagulation and bleeding risk in patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;196:227-30. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.035.
8. Cosmi B, Giannella M, Fornaro G, Cristini F, Patacca A, Castagna A, et al. Intermediate dose enoxaparin in hospitalized patients with moderate-severe COVID-19: a pilot phase II single-arm study, INHIXACOV19. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):718. doi: 10.1186/s12879-023-08297-7.
9. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
10. Sikes L, Charles K, Antigua A, Patel R, Imboywa S, Cherian P. Anti-factor Xa level monitoring for enoxaparin prophylaxis and treatment in high-risk patient groups. *HCA Healthc J Med [Internet]*. 2023;4(2):105-9. doi: 10.36518/2689-0216.1464.
11. Zufferey PJ, Dupont A, Lanoiselée J, Bauters A, Poissy J, Goutay J, et al. Pharmacokinetics of enoxaparin in COVID-19 critically ill patients. *Thromb Res*. 2021;205:120-7. doi: 10.1016/j.thromres.2021.07.010.
12. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: the HEP-COVID randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(12):1612-20. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203.
13. Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML, Ankri A, Payot L, Dumaine R, et al. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation*. 2004;110(4):392-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000136830.65073.C7.
14. Stutsrim AE, Eady JM, Collum M, Rebo GJ, Rebo KA, Miller PR, et al. Weight-based enoxaparin achieves adequate anti-Xa levels more often in trauma patients: a prospective study. *Am Surg*. 2021;87(1):77-82. doi: 10.1177/0003134820949519.
15. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19. In: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines [Internet]. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health. 2023 [cited 2023 Nov 25]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>
16. คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ศูนย์บริการพยาธิวิทยา. คู่มือการใช้บริการทางพยาธิวิทยา ฉบับ 2563-2565 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: ศูนย์บริการข้อมูลโรงพยาบาลรามาธิบดี คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล. 2565 [สืบค้นเมื่อ 5 ม.ค. 2566]. สืบค้นจาก: <https://www.ramapatholab.com/homepage/labtest/70>
17. คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ภาควิชาพยาธิวิทยาคลินิก. คู่มือการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ภาควิชาพยาธิวิทยาคลินิก: Anti-Xa assay [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล. 2565 [สืบค้นเมื่อ 5 ม.ค. 2566]. สืบค้นจาก: <https://www.si.mahidol.ac.th/th/manual/Project/pdf/anti-xa.pdf>
18. Thomas O, Lybeck E, Strandberg K, Tynngård N, Schött U. Monitoring low molecular weight heparins at therapeutic levels: dose-responses of, and correlations and differences between aPTT,

- anti-factor Xa and thrombin generation assays. PLoS One. 2015;10(1):e0116835. doi: 10.1371/journal.pone.0116835.
19. Schmid P, Fischer AG, Willemin WA. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. Swiss Med Wkly. 2009;139(31-32):438-52. doi: 10.4414/smw.2009.11284.
20. สุพัตรา อุปนิสากร, จารุวรรณ บุญรัตน์. การฉีดยาในกลุ่มเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำเข้าชั้นใต้ผิวหนัง : ประสิทธิภาพทางการพยาบาล. วารสารมหาวิทยาลัยนราธิวาสราชนครินทร์ [อินเทอร์เน็ต]. 2556 [สืบค้นเมื่อ 25 พ.ย. 2566];5(3):142-50. สืบค้นจาก: <https://li01.tci-thaijo.org/index.php/pnujr/article/view/53780>
21. ฌญา ฌนกิจธรรมกุล. การพยาบาลเพื่อลดการเกิดรอยช้ำในผู้ป่วยที่ได้รับยาอินออกซาพารินโซเดียม. วารสารสมาคมพยาบาลแห่งประเทศไทยฯ สาขาภาคเหนือ [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [สืบค้นเมื่อ 25 พ.ย. 2566];27(1):38-49. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/jnorthnurse/article/view/247399>
22. Jueakaew S, Piancharoensin R, Pinkesorn N, Thippayarom S, Sermsathanasawadi N. Novel subcutaneous low-molecular-weight heparin injection technique to reduce post-injection bruising. Phlebology. 2019;34(6):399-405. doi: 10.1177/0268355518813512.
23. Chung KT. Intra-abdominal hematoma following enoxaparin injection. Clin Med Insights Case Rep. 2016;9:35-8. doi: 10.4137/CCRep.S17881.

ภาคผนวก

ภาคผนวกตารางที่ 1 ขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อรักษาและป้องกันลิ่มเลือดอุดตัน Intensity of anticoagulation⁵

Prophylactic dose (ขนาดยาเพื่อป้องกัน)	Intermediate dose (ขนาดยาปานกลาง)	Therapeutic dose (ขนาดยาเพื่อรักษา)
Apixaban 2.5 mg, PO BID	Enoxaparin 0.5 mg/kg, SC BID (if CrCl >30 mL/min)	*Acenocoumarin, PO (target INR 2.0-3.0 or greater)
Bemiparin 3500 U, SC OD	Enoxaparin 0.5 mg/kg, SC OD (if CrCl <30 mL/min)	Apixaban 5 mg, PO BID
*Betrixaban 80 mg, PO OD	Enoxaparin 30 mg, SC BID (for BMI <40 kg/m ²)	Apixaban 10 mg, PO BID
Dabigatran 220 mg, PO OD	Enoxaparin 40 mg (4000 U), SC BID (for CrCl >30 mL/min and BMI <40 kg/m ²)	*Argatroban, IV to target aPTT therapeutic range as per institutional guidelines
*Dalteparin 5000 U, SC OD	Enoxaparin 60 mg (6000 U), SC BID (for CrCl >30 mL/min and BMI >40 kg/m ²)	Bemiparin 5000 U, SC OD (if weight ≤50 kg and CrCl >30 mL/min)
Enoxaparin 30 mg, SC OD for eGFR 15-30	UFH 7500 U, SC TID	Bemiparin 7500 U, SC OD (if weight 50-70 kg and CrCl >30 mL/min)
Enoxaparin 40 mg, SC OD	*Dalteparin 5000 U, SC BID	Bemiparin 10000 U, SC OD (if weight 70-100 kg and CrCl >30 mL/min)
Fondaparinux 2.5 mg, SC OD		Bemiparin 115 U/kg, SC OD (if weight >100 kg and CrCl >30 mL/min)
UFH 5000 U, SC BID		*Bivalirudin, IV to target aPTT therapeutic range as per institutional guidelines
UF 5000 U, SC TID (for BMI >40 kg/m ²)		Dabigatran 75 mg, PO BID (if CrCl 15-30 mL/min)
*Nadoparin 2850 U, SC q24h (high-risk medical patients >70 kg)		Dabigatran 110 mg, PO BID (AF: age ≥80 y, or >75 y and 1 or more risk factors for bleeding)

ภาคผนวกตารางที่ 1 ขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อรักษาและป้องกันลิ่มเลือดอุดตัน Intensity of anticoagulation⁵ (ต่อ)

Prophylactic dose (ขนาดยาเพื่อป้องกัน)	Intermediate dose (ขนาดยาปานกลาง)	Therapeutic dose (ขนาดยาเพื่อรักษา)
*Nadoparin 3800 U, SC q24h (high-risk medical patients ≤ 70 kg or post-op hip replacement surgery)		Dabigatran 150 mg, PO BID (if CrCl >30 mL/min)
Rivaroxaban 10 mg, PO OD		*Dalteparin 100 U/kg, SC BID
Tinzaparin 3500 U, SC OD		*Dalteparin 150 U/kg, SC OD
Tinzaparin 4500 U, SC OD		*Dalteparin 200 U/kg, SC OD
Tinzaparin 75 U/kg, SC OD		Edoxaban 30 mg, PO OD (≤ 60 kg, CrCl 15-50 mL/min)
		Edoxaban 60 mg, PO OD (weight ≥ 60 kg and CrCl >50 mL/min)
		Enoxaparin 0.8 mg/kg, SC BID (for BMI >40 and CrCl >30 mL/min)
		Enoxaparin 1 mg/kg (100 U/kg), SC BID (for CrCl >30 mL/min)
		Enoxaparin 1.5 mg/kg (150 U/kg), SC OD (for CrCl >30 mL/min)
		Enoxaparin 1 mg/kg (100 U/kg), SC OD (for CrCl <30 mL/min)
		Tinzaparin 175 U/kg, SC OD
		*Fluindione, PO (target INR 2.0-3.0 or greater)
		Fondaparinux 5 mg, SC OD (if weight <50 and CrCl >50 mL/min)
		Fondaparinux 5 mg, SC OD (if weight 50-100 kg and CrCl 30-50 mL/min)
		Fondaparinux 7.5 mg, SC OD (if weight 50-100 kg and CrCl >50 mL/min)

ภาคผนวกตารางที่ 1 ขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อรักษาและป้องกันลิ่มเลือดอุดตัน Intensity of anticoagulation⁵ (ต่อ)

Prophylactic dose (ขนาดยาเพื่อป้องกัน)	Intermediate dose (ขนาดยาปานกลาง)	Therapeutic dose (ขนาดยาเพื่อรักษา)
		Fondaparinux 7.5 mg, SC OD (if weight >100 kg and CrCl 30-50 mL/min)
		Fondaparinux 10 mg, SC OD (if weight >100 kg and CrCl >30 mL/min)
		UFH IV to target aPTT therapeutic range as per institutional guidelines or anti-Xa activity 0.3-0.7 IU/
		UFH 250 U/kg, SC q12h
		*Nadroparin 86 U/kg, SC q12h (for acute coronary syndrome)
		*Nadroparin 171 U/kg, q24h (for DVT treatment)
		*Phenprocoumon, PO (target INR 2.0-3.0 or greater)
		Rivaroxaban 15 mg, PO BID
		Rivaroxaban 15 mg, PO OD (for GFR 15-50 in AF patients)
		Rivaroxaban 20 mg, PO OD
		Warfarin, PO (target INR 2.0-3.0 or greater)

*ยาไม่มีในประเทศไทย

UFH = unfractionated heparin	AF = atrial fibrillation	aPTT = activated partial thromboplastin time
BID = twice daily	BMI = body mass index	CrCl = creatinine clearance
GFR = glomerular filtration rate	INR = international normalized ratio	OD = once a day
PO = oral	post-op = postoperative	q12h = every 12 hours
q24h = every 24 hours	SC = subcutaneous	TID = 3 times a day

ภาพผนวกตารางที่ 2 รายการยาผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 1 ลำดับตามระยะเวลาการเจ็บป่วย (date of illness; DOI)

Medications/Date of illness (DOI)	DOI3	DOI4	DOI5	DOI6	DOI7	DOI8	DOI9	DOI10	DOI11	DOI12	DOI13	DOI14	DOI15	DOI16	DOI17
Favipiravir (200) 9 tab PO bid pc	/	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Favipiravir (200) 4 tab PO bid pc	-	/	/	/	/	/	/off	-	-	-	-	-	-	-	-
Methylprednisolone 250 mg IV OD	/	/	/off	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tocilizumab 400 mg IV	/	-	-	/	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Enoxaparin 40 mg SC OD	-	-	-	-	-	/	/	/	/	/	/	/off	-	-	-
Remdesivir 200 mg IV	-	-	-	-	-	-	/	-	-	-	-	-	-	-	-
Remdesivir 100 mg IV OD	-	-	-	-	-	-	-	/	/	/	/	/	/	/	/
Fentanyl IV 50 mcg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/	/	-	-
Dexamethasone 5 mg IV q 8 hr	-	-	-	/	/	/	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dexamethasone 10 mg IV q 12 hr	-	-	-	-	-	-	/	/	/	-	-	-	-	-	-
Dexamethasone (4) 1.5 tab PO OD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/	/	-	-	-	-
Prednisolone (5) 2 tab PO bid pc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/	/	/	/

ภาคผนวกตารางที่ 3 รายการยาผู้ป่วยกรณีศึกษาที่ 2 ลำดับตามระยะเวลาการเจ็บป่วย (date of illness; DOI)

	DOI0	DOI1	DOI2	DOI3	DOI4	DOI5	DOI6	DOI7	DOI8	DOI9	DOI10	DOI11	DOI12	DOI13	DOI14
Remdesivir 200 mg IV	/	-	-	-	-	-	-	-	-	--	-	-	-	-	-
Remdesivir 100 mg IV OD	-	/	/	/	/	/	/	/	/	/off	-	-	-	-	-
Methylprednisolone 250 mg IV OD	/	-	/	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Methylprednisolone 500 mg IV OD	-	/	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dexamethasone 10 mg IV q 12 hr	-	-	-	/	/	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dexamethasone 5 mg IV q 8 hr	-	-	-	-	-	/	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dexamethasone 5 mg IV q 12 hr	-	-	-	-	-	-	/	-	-	-	-	-	-	-	-
Dexamethasone 5 mg IV	-	-	-	-	-	-	-	/	-	-	-	-	-	-	-
Hydrocortisone 200 mg IV OD	-	-	-	-	-	-	-	-	/	/	-	-	-	-	-
Hydrocortisone 50 mg IV q 8 hr	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/	/	-	-	-
Hydrocortisone 50 mg IV q 12 hr	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/	-	-	-
Enoxaparin 40 mg SC OD	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/off

พิษวิทยาของเฮพาริน

Toxicity of Heparin

พรชนก มนแก้ว, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

e-mail: mook_monkaew@hotmail.com

Pornchanok Monkaew, Pharm.D.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

e-mail: mook_monkaew@hotmail.com

บทคัดย่อ

เฮพารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีใช้มา ยาวนานทางการแพทย์ เป็นสารจำพวก glycosamino-glycan ที่มีโครงสร้างขนาดใหญ่ และมีประจุลบ ทำให้ไม่สามารถดูดซึมในระบบทางเดินอาหารได้ จึงต้องบริหาร ยาในรูปแบบฉีด กลไกการออกฤทธิ์ คือ การเข้าจับกับ antithrombin III (ATIII) และไปมีผลยับยั้งการทำงานของ clotting factor จึงเกิดกระบวนการยับยั้งการสร้าง ลิ่มเลือด ผลข้างเคียงที่สำคัญของ heparin คือการเกิด ภาวะเลือดออก การได้รับเฮพารินเกินขนาดมีอัตราการ เสียชีวิตต่ำ อย่างไรก็ตามหากเกิดขึ้น ผู้ป่วยควรได้รับการ ประเมินความรุนแรงของภาวะเลือดออกและติดตาม ค่า activated partial thromboplastin time อย่าง เหมาะสม ร่วมกับหยุดเฮพาริน จากนั้นให้การรักษาแบบ ประคับประคองตามอาการ ผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องได้ รับยาต้านพิษโดยเฉพาะรายที่มีภาวะเลือดออกอย่างมี นัยสำคัญ ซึ่งยาต้านพิษที่ใช้คือ protamine ซึ่งต้องมีการ คำนวณขนาดยาให้เหมาะสมโดยคำนึงถึงเฮพารินที่ผู้ป่วย ได้รับและยังอยู่ในกระแสเลือด ร่วมกับติดตามภาวะความ ดันโลหิตต่ำและปฏิกิริยาการแพ้ระหว่างที่ได้รับ prota- mine อย่างใกล้ชิด

Abstract

Heparin is one of the oldest anticoa- gulants used in medical practice. It is a glyco- saminoglycan with a large molecular size and a highly negative charge structure. Because of these properties, heparin is poorly absorbed from the gastrointestinal tract. Consequently, heparin must be administered parenterally. Heparin binds to antithrombin III (ATIII) and inhibits clotting factor activity, thus causing the process of inhibiting blood clot formation. Bleeding is an important side effect of hepa- rin. Heparin overdoses can cause death in rare cases. However, if it occurs, the patient should be evaluated for the severity of bleeding and appropriately monitored for activated partial thromboplastin time with discontinuation of heparin. Then provide symptomatic and sup- portive treatments. Some cases need a hepa- rin antidote named protamine, especially when there is significant bleeding. The dose of prota- mine requires an appropriate dose calculation by determining the amount of heparin expected to be found in blood along with closely moni- toring hypotension and allergic reactions while receiving protamine.

คำสำคัญ: พิษวิทยา; เฮพาริน; เกินขนาด; เลือดออก; โปรตามีน

Keyword: toxicity; heparin; overdose; bleeding; protamine

การอ้างอิงบทความ:

พรชนก มนแก้ว. พิษวิทยาของเฮพาริน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3):338-50.

Citation:

Monkaew P. Toxicity of heparin. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3):338-50.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. ผู้อ่านมีความรู้และความเข้าใจเรื่อง heparin เกินขนาด และสามารถให้คำแนะนำเบื้องต้นกับบุคลากรทางการแพทย์ได้
2. ผู้อ่านมีความเข้าใจในการให้ยาต้านพิษ (antidote) protamine และสามารถคำนวณขนาดยาที่เหมาะสมได้

บทนำ

Unfractionated heparin (UFH) หรือที่เรียกโดยทั่วไปในทางปฏิบัติว่าเฮพาริน (heparin) เป็นสารต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาสมดุลระหว่างการสร้างลิ่มเลือดและการสลายลิ่มเลือด heparin ถูกค้นพบในปี พ.ศ. 2459 โดยตอนเริ่มต้นถูกแยกออกมาจากเซลล์ตับของสุนัข (canine liver cells) จึงได้รับการตั้งชื่อว่า heparin (ในภาษากรีก “hepar” มีความหมายว่า “ตับ”)¹ แต่ในปัจจุบัน heparin ที่ใช้ในทางการแพทย์สกัดมาจากเยื่อぶลาไส้ของสุกร และปอดของโคเป็นหลัก² ในทางคลินิกได้นำ heparin มาใช้ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2478¹ และยังคงใช้เรื่อยมาจนถึงปัจจุบัน

Heparin เป็นสารจำพวก glycosaminoglycan ที่มีหมู่ซัลเฟตอยู่ในโครงสร้างเป็นจำนวนมาก¹ เป็นสารที่มีโครงสร้างขนาดใหญ่ มีประจุลบ และมีน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย 15,000 ดาลตัน ทำให้ไม่สามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ ต้องให้ยาทางการฉีดเท่านั้น^{2,3} ข้อบ่งใช้ของ heparin เช่น ใช้ป้องกันและรักษาลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thrombosis) และหลอดเลือดปอดอุดตัน (pulmonary embolism) ใช้รักษาอาการกล้ามเนื้อหัวใจตายบางส่วนเนื่องจากขาดเลือด (myocardial infar-

tion) และหลอดเลือดแดงอุดตัน (arterial embolism) ใช้ป้องกันการแข็งตัวของเลือดในการผ่าตัดหลอดเลือดแดง (arterial surgery) และการผ่าตัดหัวใจ (heart surgery) และป้องกันลิ่มเลือดอุดตันของเส้นเลือดในสมอง (cerebral thrombosis) นอกจากนี้ยังใช้ในการถ่ายเลือด (blood transfusion) เพื่อไม่ให้เลือดข้น⁴ หรือนำมาใช้ในการคาสายฉีดยาเพื่อไม่ให้เกิดการอุดตัน (heparin lock)³

กลไกการออกฤทธิ์

ในภาวะปกติของร่างกาย เมื่อมีการฉีกขาดของหลอดเลือด ร่างกายจะมีระบบการทำให้เลือดแข็งตัวเป็นลิ่มเพื่อป้องกันการสูญเสียเลือดออกจากระบบไหลเวียนโลหิต และมีระบบการสลายลิ่มเลือดเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดลิ่มเลือดมากเกินไปหรือเกิดผิวดำหน่งจนอุดตันระบบไหลเวียนโลหิต โดยทั้ง 2 ระบบต้องทำงานร่วมกันอย่างสมดุล เพื่อให้การห้ามเลือดเป็นไปอย่างปกติ ไม่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และไม่เกิดภาวะเลือดออกง่ายผิวดำหน่ง หากพิจารณาที่ระบบการทำให้เลือดแข็งตัวเป็นลิ่ม พบว่ามี 2 กระบวนการสำคัญที่ทำงานตรงข้ามกัน⁵ ได้แก่

1. กระบวนการสร้างลิ่มเลือด เป็นการทำให้เลือดแข็งตัวเพื่อห้ามเลือด โดยมี 2 ระยะสำคัญเกิดขึ้น

ได้แก่ ภาวะปฏิกิริยา คือ มีการทำให้หลอดเลือดหดตัว ทำให้เลือดไหลผ่านได้ลดลง จึงลดปริมาณการเสียเลือดได้ และมีการกระตุ้นเกล็ดเลือดให้เข้ามาอุดตันบริเวณหลอดเลือดที่เกิดความเสียหาย และภาวะทุติยภูมิ ซึ่งมีผลในการกระตุ้นปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (clotting factor) ต่าง ๆ ให้ทำงานเป็นลำดับ โดยมี 2 วิธี⁶ ได้แก่

1.1 Intrinsic pathway (ตัวกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดอยู่ภายในเลือด) เริ่มจาก factor XII ถูกกระตุ้นให้เปลี่ยนเป็น factor XIIa ซึ่งมีหน้าที่กระตุ้น factor XI ให้เปลี่ยนเป็น factor XIa และเกิดการกระตุ้นเป็นลำดับต่อเนื่องกันจนได้ factor Xa ที่ไปกระตุ้นการเปลี่ยน prothrombin ให้กลายเป็น thrombin ซึ่ง thrombin ก็จะไปกระตุ้น fibrinogen ให้กลายเป็นเส้นใย fibrin ในที่สุด⁶

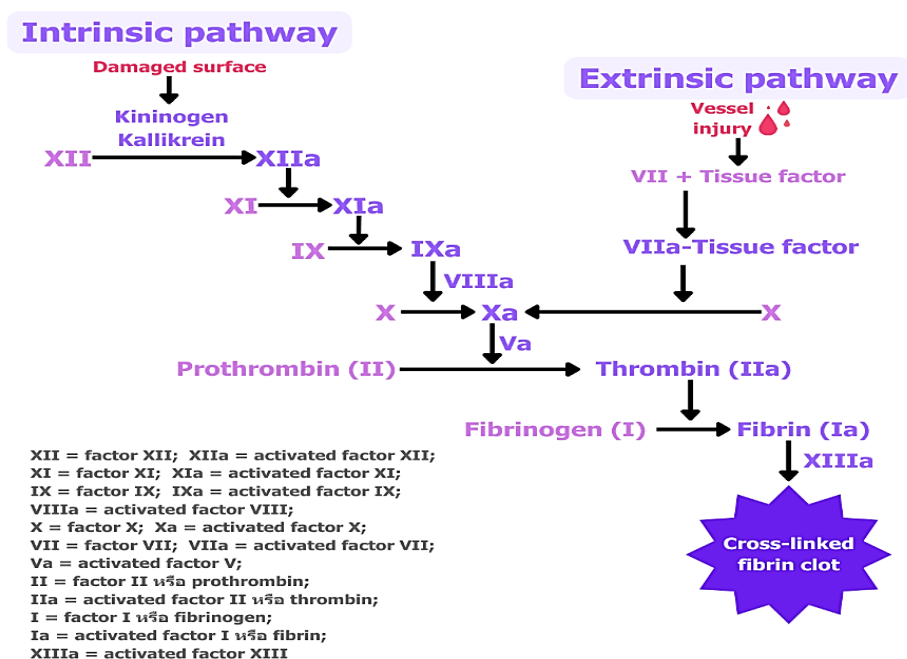
1.2 Extrinsic pathway (ตัวกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดมาจากสิ่งภายนอกที่ทำให้หลอดเลือดบาดเจ็บ) เริ่มจากหลอดเลือดที่บาดเจ็บมีการปลดปล่อยโปรตีนคือ tissue factor ออกมาเพื่อไปจับกับ factor VII

แล้วเหนี่ยวนำให้เปลี่ยนเป็น factor VIIa จากนั้นสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง factor VIIa-tissue factor จะไปกระตุ้นต่อจนได้ factor Xa แล้วเข้าสู่การสร้าง thrombin และ fibrin ต่อไป⁶

ขั้นสุดท้ายของสองวิธีนี้ คือการกระตุ้นเพื่อให้ fibrinogen ที่ละลายน้ำได้ถูกเปลี่ยนเป็นเส้นใย fibrin ที่แข็งแรงและไม่ละลายน้ำเชื่อมโยงต่อกันเป็นเครือข่ายปกคลุมบริเวณหลอดเลือดที่เกิดความเสียหาย ทำให้เลือดไหลเวียนออกนอกระบบไม่ได้⁶ ตามรูปที่ 1

2. กระบวนการยับยั้งการสร้างลิ่มเลือด ทำหน้าที่ไม่ให้เกิดการสร้างลิ่มเลือดมากเกินไป ซึ่งทำงานผ่านตัวยับยั้ง clotting factor ที่อยู่ในพลาสมา ได้แก่ tissue factor pathway inhibitor (TFPI), protein C inhibitor pathway และ antithrombin III (ATIII)⁵

ATIII เป็นตำแหน่งสำคัญในการออกฤทธิ์ของ heparin โดย ATIII คือ glycoprotein สร้างจากตับและเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) ทำหน้าที่ยับยั้ง clotting factor ได้หลายชนิด เช่น factor IIa



รูปที่ 1 ขั้นตอนการแข็งตัวของเลือด (coagulation cascade)
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1 และ 2)

(thrombin), IXa, Xa, XIa และ XIIa โดยปกติการยับยั้ง clotting factor เหล่านี้เกิดขึ้นในร่างกายอย่างช้า ๆ แต่ในภาวะที่มี heparin ซึ่งใช้ส่วน pentasaccharide (คิดเป็น 1/3 ของโมเลกุล heparin) เข้ามาจับกับ ATIII นั้น heparin จะช่วยเพิ่มฤทธิ์และเร่งให้ ATIII ทำงานได้เร็วขึ้นเป็นพันเท่า ในการจับกันนี้อาศัยความต่างกันระหว่างประจุ กล่าวคือ heparin ที่มีประจุลบจับกับ ATIII ที่มีประจุบวก แล้วมีผลเหนี่ยวนำให้โครงสร้างของ ATIII เปลี่ยนแปลง ทำให้ ATIII สามารถเข้าจับและยับยั้งการทำงานของ clotting factor โดยเฉพาะ factor Xa และ thrombin ได้รวดเร็วและดียิ่งขึ้น ผลสุดท้ายคือ ป้องกันการเปลี่ยน fibrinogen เป็น fibrin ที่ทำให้เลือดแข็งตัว จึงทำให้ heparin สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดได้ และภายหลังจากที่ heparin ไปเร่งให้ ATIII จับกับ clotting factor ได้เรียบร้อยแล้ว heparin ก็จะถูกปลดปล่อยออกมาเพื่อไปทำหน้าที่กับ ATIII ตัวต่อไปได้อีก^{1,5-7} ดังแสดงในรูปที่ 2

เภสัชพลศาสตร์ หรือ กลไกการออกฤทธิ์ของ heparin แตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล จึงต้องติดตามการตอบสนองต่อยาอย่างใกล้ชิด ค่าที่นิยมใช้ติดตามในทางปฏิบัติคือ activated partial thromboplastin time (aPTT) ซึ่งเป็นการวัดระยะเวลาเป็นวินาทีที่เลือดใช้ในการสร้างก้อนเลือด (clot) ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับ heparin ซึ่งออกฤทธิ์ป้องกันไม่ให้เกิดการสร้างก้อนเลือดจึงมีค่า

aPTT ที่ยาวขึ้นได้¹

เภสัชจลนศาสตร์^{2-4,9,10}

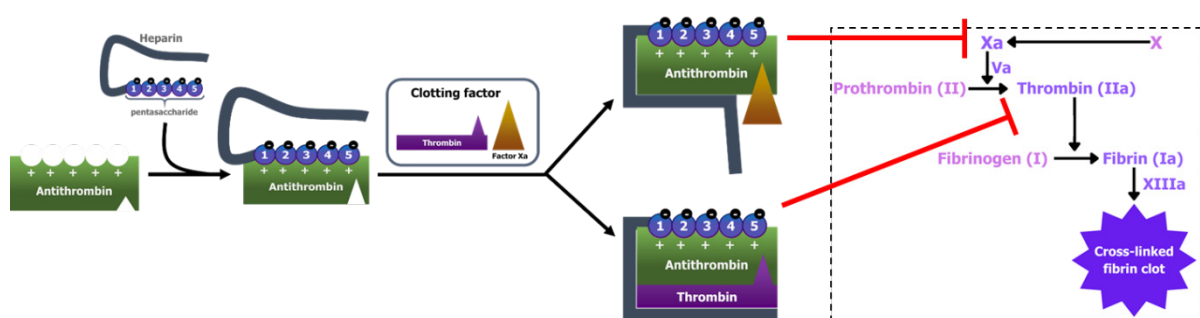
การฉีด heparin ในปัจจุบันมี 2 วิธี คือ

1. การฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous; IV) ซึ่ง heparin สามารถออกฤทธิ์ได้ทันที

2. การฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous; SC) ซึ่งระยะเวลาที่ heparin เริ่มมีฤทธิ์ (onset) โดยทั่วไปประมาณ 1 – 2 ชั่วโมง ซึ่งช้ากว่าการให้แบบ IV ในกรณีที่ต้องการฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดทันที ควรบริหารยาทาง IV มากกว่า สำหรับระยะเวลาที่ heparin มีความเข้มข้นในเลือดสูงสุด (T_{max}) มีข้อมูลว่าเท่ากับ 2 – 4 ชั่วโมง

สำหรับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อนั้นไม่แนะนำ เนื่องจากทำให้เกิดก้อนเลือดบริเวณที่ฉีด (hematoma) ได้สูง

เมื่อฉีด heparin เข้าไปในร่างกาย ตัวยาจะจับกับโปรตีนในเลือด เช่น lipoprotein, globulin (รวมถึง alpha-globulin antithrombin III) และ fibrinogen ปริมาณการกระจายตัวของ heparin เฉลี่ย 0.060 ลิตร/กิโลกรัม จึงพบ heparin กระจายตัวอยู่ในเลือดเป็นหลัก ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาออกจากร่างกายขึ้นกับขนาดยา แต่โดยทั่วไปประมาณ 60 – 90 นาที การเปลี่ยนสภาพของ heparin เกิดที่ตับได้อย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ heparinase แล้ว heparin จะถูกขับออกทางปัสสาวะต่อไป มีข้อมูลว่าหลังจากฉีด heparin เข้าหลอดเลือด



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของ heparin
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1 และ 8)

เลือดดำไปแล้ว 8 ชั่วโมง จะสามารถพบตัวยาในปัสสาวะได้ถึงร้อยละ 80

ขนาดยาโดยทั่วไป^{10,11}

Heparin มีขนาดและวิธีการให้ยาที่หลากหลาย ขึ้นกับข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยแต่ละราย ในทางปฏิบัติจึงต้องติดตามค่า aPTT เพื่อปรับขนาดยาและติดตามผลการรักษา โดยตัวอย่างข้อบ่งใช้ ขนาดยา และค่าเป้าหมาย aPTT แสดงดังตารางที่ 1

ขนาดความเป็นพิษ

Heparin ไม่มีขนาดความเป็นพิษชัดเจน เพราะขนาดการใช้ยามีหลากหลายขึ้นกับสภาวะและวิธีการบริหารยาในผู้ป่วยแต่ละราย การตั้งใจใช้ยาเกินขนาดด้วยตัวผู้ป่วยเองพบน้อยมาก เนื่องจาก heparin เป็นยาฉีดที่ถูกใช้โดยบุคลากรทางการแพทย์ในโรงพยาบาล

เป็นหลัก เหตุการณ์ความคลาดเคลื่อนส่วนใหญ่เกิดขึ้นโดยไม่ได้ตั้งใจ¹² เช่น การให้ยาผิดชนิดหรือผิดความแรง เนื่องจากขวดยามีความคล้ายคลึงกัน การล้าง (flush) สายให้ยาที่มี heparin หล่อสายอยู่ผิดพลาด ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาทั้งที่ไม่ควรได้ หรืออุปกรณ์ที่ควบคุมอัตราการไหลของยาทำงานผิดพลาดจนผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาด²

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการใช้ heparin คือ การเกิดภาวะเลือดออก ซึ่งพบได้ร้อยละ 9 - 45 ตำแหน่งที่เกิดเลือดออกได้บ่อยคือ ระบบทางเดินอาหาร บริเวณผิวหนัง ทางเดินปัสสาวะ ระบบทางเดินหายใจ ระบบหัวใจและหลอดเลือด³ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกมากกว่าคนทั่วไปเมื่อได้รับ heparin เช่น ใช้ยาป้องกันเกล็ดเลือดอุดตัน หรือยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs ร่วมด้วย ผู้ป่วยมีตำแหน่ง

ตารางที่ 1 ตัวอย่างข้อบ่งใช้ ขนาดยา และค่าเป้าหมาย aPTT ของ heparin

ข้อบ่งใช้	ยาขนาดโดม (loading dose)	ขนาดยาแบบต่อเนื่อง (continuous dose)	เป้าหมาย aPTT
ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันชนิดเอส-ทียกสูง (acute ST segment elevation myocardial infarction) ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด (reperfusion with fibrinolytic therapy)	IV: 60 ยูนิต/กิโลกรัม (ขนาดสูงสุด 4,000 ยูนิต)	IV: 12 ยูนิต/กิโลกรัม/ชั่วโมง (ขนาดสูงสุด 1,000 ยูนิต)	1.5 - 2 เท่าของค่าปกติ
ภาวะเจ็บหน้าอกชนิดไม่คงที่ (unstable angina)	IV: 60 ยูนิต/กิโลกรัม (ขนาดสูงสุด 4,000 ยูนิต)	IV: 12 ยูนิต/กิโลกรัม/ชั่วโมง (ขนาดสูงสุด 1,000 ยูนิต)	1.5 - 2.5 เท่าของค่าปกติ
รักษาภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism; VTE)	IV: 80 ยูนิต/กิโลกรัม (ขนาดยาคงที่ (fixed dose): IV 5,000 ยูนิต)	IV: 18 ยูนิต/กิโลกรัม/ชั่วโมง (fixed dose: IV 1,000 ยูนิต/กิโลกรัม/ชั่วโมง)	1.5 - 2 เท่าของค่าปกติ

aPTT = activated partial thromboplastin time

IV = intravenous

ST = คลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง ST

VTE = venous thromboembolism

ที่เลือดออกอยู่เดิม มีภาวะไตล้มเหลว มีโรคทางตับ มีประวัติเพิ่งผ่าตัดหรือเพิ่งประสบอุบัติเหตุ เป็นโรคแผลทางเดินอาหาร หรือมีอายุมากกว่า 65 ปี^{10,13}

อาการแสดงหลักที่ต้องเฝ้าระวังในผู้ป่วยที่ได้รับ heparin เกินขนาด คือการเกิดภาวะเลือดออก ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจสอบว่ามีเลือดออกเกิดขึ้นหรือไม่ ซึ่งพบได้ตั้งแต่ เลือดกำเดา ปัสสาวะเป็นเลือด ถ่ายเป็นสีคล้ำ ปวกง่าย มีจุดเลือดออกเกิดขึ้น เป็นต้น³ สิ่งที่ต้องพึงระวังในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาดเฉียบพลันคือผู้ป่วยอาจไม่มีลักษณะอาการใดที่แสดงออกมาอย่างเด่นชัด แต่ภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงได้เกิดขึ้นแล้ว เช่น การเกิด hematoma ได้ผิวหนังบริเวณที่ฉีดยา การเกิดเลือดออกในอวัยวะต่าง ๆ แม้อัตราการเสียชีวิตจาก heparin เกินขนาดจะต่ำ แต่เคยมีรายงานไว้เช่นกัน¹²

การวินิจฉัยและการติดตาม

การวินิจฉัยหรือตัดสินว่าผู้ป่วยเกิดพิษจาก heparin หรือไม่นั้น ไม่ได้มีเกณฑ์จำเพาะ เพียงแต่เมื่อทราบว่าผู้ป่วยได้รับ heparin เกินจากขนาดที่ควรใช้ ควรต้องติดตามดูการเกิดเลือดออกในตำแหน่งต่าง ๆ ทั่วร่างกาย เช่น ตำแหน่งที่มีการเจาะเลือด ระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบทางเดินอาหาร ตรวจติดตามสัญญาณชีพ จดบันทึกเวลาที่พบว่าผู้ป่วยมีหลักฐานการเกิดเลือดออกหรือพบว่าผู้ป่วยได้รับ heparin เกินขนาด³ ร่วมกับติดตามค่า aPTT ในกรณีทั่วไปที่ผู้ป่วยได้รับ heparin ในขนาดรักษา การติดตามข้างต้นนี้ ก็ควรกระทำเช่นกัน

ค่า aPTT ของแต่ละห้องปฏิบัติการ อาจมีค่าปกติหรือค่าอ้างอิงที่แตกต่างกัน ขึ้นกับน้ำยาและเครื่องมือที่ใช้ทดสอบ อย่างไรก็ตาม ขนาด heparin ที่เหมาะสมจะปรับให้ aPTT อยู่ในช่วง 1.5 - 2.5 เท่าของค่าปกติ (ในบางห้องใช้ aPTT อาจเป็น 1.5 - 2.0 เท่าของค่าปกติ) มีการศึกษาย้อนหลังในปี พ.ศ. 2513 พบว่าหาก aPTT อยู่ในช่วง 1.5 - 2.5 เท่าของค่าปกติ จะลดความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของ VTE ลงได้¹⁰ การติดตามค่า aPTT ในกรณีทั่วไป จะติดตามภายใน 6 ชั่วโมงหลังให้ loading dose จากนั้นจึงปรับ continuous dose ตามผล aPTT

อีกครั้งเพื่อให้ค่า aPTT อยู่ในช่วงการรักษา⁹ แต่ในกรณี heparin เกินขนาด ควรติดตาม ค่า aPTT ทันที

สำหรับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่แนะนำให้ติดตามด้วย เช่น complete blood count (CBC) ระดับอิเล็กโทรไลต์ (electrolyte) ในเลือด (อาจพบระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น) ค่าการทำงานของตับและไต และควรส่งตรวจ thrombin time (TT), fibrinogen, prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR) ร่วมด้วย เพื่อเป็นประโยชน์ในการพิจารณาสาเหตุอื่น¹²

การดูแลรักษาผู้ป่วย

เมื่อทราบว่าผู้ป่วยได้รับ heparin เกินขนาด ต้องรีบหยุดยาทันทีโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ จากนั้นให้การรักษาตามอาการและประคับประคองเพื่อให้ผู้ป่วยมีอาการคงที่ เช่น จัดการภาวะความดันโลหิตต่ำด้วยการให้สารน้ำ หรือยาบีบหลอดเลือด (vasopressors เช่น dopamine, norepinephrine) ตามความเหมาะสม พิจารณาการใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยที่ไม่สามารถหายใจเองได้ เช่น ไอเป็นเลือดอย่างรุนแรง (severe hemoptysis) มีเลือดออกในสมองหรือสงสัยการเกิดเลือดออกในสมอง ในกรณีนี้ควรปรึกษาประสาทศัลยแพทย์ร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มีการเสียเลือดอย่างรุนแรงจนอาจเกิดภาวะช็อก ควรเตรียมการให้เลือด และพลาสมาสดแช่แข็ง (fresh frozen plasma)^{3,12}

การรักษาแบบจำเพาะในผู้ป่วยที่ได้รับ heparin เกินขนาด

มีคำแนะนำดังนี้

1. การเร่งการขับสารพิษออก เนื่องจาก heparin มีปริมาตรการกระจายตัวต่ำ จึงถูกกำจัดออกโดยการถ่ายเปลี่ยนเลือด (exchange transfusion) ได้ วิธีนี้อาจใช้ในทารกแรกเกิดที่ไม่สามารถให้ยาต้านพิษได้ อย่างไรก็ตาม การที่ heparin มีระยะเวลาออกฤทธิ์สั้น ถูกกำจัดออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็ว ดังนั้นการเร่งการขับสารพิษออกไม่ว่าจะด้วย exchange transfusion หรือการฟอกเลือด (hemodialysis) จึงไม่มีความจำเป็น^{2,12}

2. การให้ยาด้านพิษ protamine sulfate

Protamine

เป็นโปรตีนชนิดหนึ่ง พบในสเปิร์มของปลาแซลมอน ถูกค้นพบในปี พ.ศ. 2411 โดย Friedric Miescher และได้รับการอนุมัติทะเบียนให้เป็นยาด้านพิษของ heparin ในปี พ.ศ. 2511¹⁴ กลไกการออกฤทธิ์คือ protamine ซึ่งมีประจุบวกเข้าไปสร้างพันธะไอออนิกกับ heparin ซึ่งมีประจุลบได้อย่างรวดเร็ว เกิดเป็น protamine - heparin complex ที่เป็นกลางและเสถียร ทำให้ heparin ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ การจับกันระหว่าง protamine - heparin นี้มีความแข็งแรงมากกว่า antithrombin (AT) - heparin^{2,14} โดยในการศึกษา immunoelectrophoretic แสดงให้เห็นว่า การเป็นประจุบวกของ protamine ทำให้มีความชอบจับกับ heparin มากกว่า AT จึงเกิดการแยกตัวของ AT - heparin complex แล้ว เกิดเป็น protamine - heparin complex แทน และถูกขับออกทางระบบ reticuloendothelial ต่อไป¹⁴

ข้อบ่งใช้

Protamine ถูกนำมาใช้ในทางพิษวิทยาเพื่อสะเทินฤทธิ์ของ heparin หลังจากผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาด¹⁵ แต่การตัดสินใจว่าจะให้ protamine หรือไม่นั้น ต้องพิจารณาปัจจัยหลายประการ เช่น ค่า aPTT เกินกว่าค่าปกติ ผู้ป่วยมีเลือดออกอย่างต่อเนื่อง หรือมีแนวโน้มที่จะเกิดเลือดออกรุนแรง หรือได้รับ heparin ในปริมาณที่สูงมาก^{3,14} การให้ protamine ในกรณีที่ยังไม่มีการเกิด

เลือดออก หรือเกิดเลือดออกที่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก ยังมีข้อมูลขัดแย้งกันอยู่บ้าง เนื่องจาก heparin มีฤทธิ์สั้น บางครั้งการหยุด heparin และสังเกตอาการเบื้องต้นอาจเพียงพอแล้ว¹²

ขนาด protamine

Protamine ออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็วหลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำ สามารถสะเทินฤทธิ์ heparin ได้เร็วภายใน 5 - 15 นาที¹⁶ การให้ยาซ้ำอาจจำเป็นในบางกรณี ทั้งนี้ควรพิจารณาจากความรุนแรงของอาการผู้ป่วย และระดับความผิดปกติของค่าการแข็งตัวของเลือด โดยเฉพาะค่าของ aPTT ประกอบกัน¹⁵

การคำนวณขนาด protamine ต้องพิจารณาว่าให้ heparin ครึ่งสุดท้ายที่เวลาใด และขนาด heparin คือเท่าไร¹⁵ โดยคิดว่าค่าครึ่งชีวิตของ heparin เท่ากับ 60 - 90 นาที จากนั้นใช้สัดส่วนการคำนวณว่า protamine 1 มิลลิกรัม สามารถสะเทินฤทธิ์ heparin ได้ 100 ยูนิต โดยขนาดยาสูงสุดของ protamine ที่ใช้ต่อครั้งคือ 50 มิลลิกรัม² สำหรับขนาด protamine ที่ใช้ในผู้ป่วยเด็กแสดงไว้ในตารางที่ 2 ทั้งนี้ ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 50 มิลลิกรัม เช่นเดียวกัน³

กรณีผู้ป่วยได้รับ heparin แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (continuous IV infusion) ขนาด protamine อาจแตกต่างกันตามแหล่งข้อมูลที่ใช้ เช่น Olson KR, Smollin CG, editors. Poisoning & Drug Overdose 8th edition แนะนำขนาด protamine 25 - 50 มิลลิกรัม¹⁵ ส่วนในฐานข้อมูล UpToDate® แนะนำ

ตารางที่ 2 ขนาดยา protamine ที่ใช้เพื่อสะเทินฤทธิ์ heparin ที่เวลาต่าง ๆ หลังให้ heparin ในผู้ป่วยเด็ก³

ระยะเวลาหลังให้ heparin	ขนาด protamine
< 30 นาที	protamine 1 มิลลิกรัม : heparin 100 ยูนิต
30 - 60 นาที	protamine 0.5 - 0.75 มิลลิกรัม : heparin 100 ยูนิต
60 - 120 นาที	protamine 0.375 - 0.5 มิลลิกรัม : heparin 100 ยูนิต
>120 นาที	protamine 0.25 - 0.375 มิลลิกรัม : heparin 100 ยูนิต

ให้คำนวณขนาด heparin ที่ผู้ป่วยได้รับไปแล้วก่อนหน้านี้ ประมาณ 2 – 3 ชั่วโมงในผู้ใหญ่ หรือ 2 - 4 ชั่วโมงในเด็ก แล้วคิดเทียบสัดส่วนว่าจะใช้ protamine เท่าใด¹⁷ เพื่อให้เข้าใจในการคำนวณขนาดยาของ protamine มากขึ้น จึงขอยกตัวอย่าง ดังนี้

1. ผู้ป่วยอายุ 2 ปีได้รับ heparin IV bolus ขนาด 10,000 ยูนิต แทนขนาด 1,000 ยูนิต เวลา 10:00 น. และ พบความคลาดเคลื่อนที่เวลา 11:30 น. หรือ 90 นาทีหลัง ให้ heparin ดังนั้นสัดส่วนที่ใช้ในการคำนวณคือ protamine 0.375 - 0.5 มิลลิกรัม : heparin 100 ยูนิต หรือเท่า- กับ protamine 37.5 - 50 มิลลิกรัม : heparin 10,000 ยูนิต

2. ผู้ป่วยอายุ 50 ปีได้รับ heparin continuous IV infusion ขนาด 1,250 ยูนิต/ชั่วโมง แทนขนาด 800 ยูนิต/ชั่วโมง และได้รับยาไปแล้วประมาณ 6 ชั่วโมงก่อน จะทราบว่าบริหารยาผิด หากคำนวณขนาด heparin ในช่วง 2 – 3 ชั่วโมงก่อนหน้านี้ จะได้เป็น 2,500 - 3,750 ยูนิต ดังนั้น ขนาด protamine ที่ต้องใช้เพื่อสะเทิน heparin คือ protamine 1 มิลลิกรัม : heparin 100 ยูนิต หรือ protamine 30 มิลลิกรัม : heparin 3,000 ยูนิต^{10,17}

คำแนะนำในการบริหารยาฉีด protamine มีดังนี้^{3,14,16}

- รูปแบบยา: สารละลายใส ปราศจากสี บรรจุในหลอดยาฉีด (รูปที่ 3)

- ความแรงของผลิตภัณฑ์ยาที่มีในโรงพยาบาล: protamine sulfate ขนาด 50 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร

- การเจือจางยา: อาจเจือจางหรือไม่ก็ได้ หากเจือจางสามารถใช้สารน้ำ 0.9% sodium chloride หรือ dextrose 5% in water โดยความเข้มข้นสูงสุดคือ 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

- การบริหารยา: หยดยาเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ นาน 10-15 นาที (อัตราเร็วในการบริหารยาไม่เกิน 5 มิลลิกรัม/นาที) เพื่อป้องกันความดันโลหิตต่ำจากการให้ยาเร็ว

คำเตือนพิเศษในการใช้ protamine

- ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อ

protamine หรือส่วนประกอบอื่นใดของตำรับยานี้¹⁶

- ควรมีการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ของยา ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ ปฏิกิริยาการแพ้ (anaphylaxis และ anaphylactoid reactions) หัวใจเต้นช้า อาเจียน เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) การเกิดลิ่มเลือด (thrombogenicity) เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) เกิดกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome, ARDS) ภาวะความดันเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) และระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว (cardiovascular collapse)^{14,16}

- ข้อควรระวังในการใช้:

- Protamine อาจก่อให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ที่รุนแรง จึงควรเตรียมยาและอุปกรณ์กู้ชีพให้พร้อม¹⁶

- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ ควรได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด ปฏิกิริยาเหล่านี้ เช่น มีประวัติแพ้ปลา เคยใช้ protamine มาก่อน ผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ protamine insulin ผู้ป่วยที่ทำหัตถ์ (vasectomy)¹⁶

- การให้ยาเร็วเกินไป อาจทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำรุนแรง และ anaphylactoid reaction ได้ เนื่องจากมีการหลั่งของ histamine ออกมา ผู้ป่วยจึงเกิดความดันโลหิตต่ำรุนแรง หัวใจเต้นช้า ผิวดำแดง (flushing) หายใจลำบาก (dyspnea) ผื่นลมพิษ (urticaria)³



รูปที่ 3 ยาฉีด protamine

- ผู้ป่วยที่ได้รับ protamine พบ anaphylactoid reaction ที่มีความดันโลหิตต่ำ ได้ประมาณร้อยละ 0.2 จึงต้องพิจารณาอย่างถี่ถ้วนว่าผู้ป่วยรายใดจะได้รับประโยชน์จากยา สำหรับสตรีตั้งครรภ์ ควรใช้อย่างระมัดระวังเนื่องจากความดันโลหิตต่ำอาจเป็นอันตรายต่อตัวอ่อนในครรภ์¹² รวมถึงยังไม่มีหลักฐานหรือมีหลักฐานอยู่อย่างจำกัดที่จะตัดสินว่า protamine มีความเสี่ยงต่อตัวอ่อนในครรภ์¹⁶

การติดตามผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ได้รับ heparin เกินขนาด ควรได้รับการประเมินอาการทั่วไป และความรุนแรงของการเกิดภาวะเลือดออก³ แนะนำให้ติดตามค่า aPTT โดยให้ติดตามที่ 5 – 15 นาที และ 2 – 8 ชั่วโมง หลังจากให้ protamine ไปครั้งแรก¹⁵ การให้ protamine เพื่อสะเทินฤทธิ์ heparin เพิ่มเติม อาจจำเป็นในกรณีที่พบว่า heparin กลับมามีฤทธิ์ได้อีกครั้ง (heparin rebound) ซึ่งอาจพิจารณาจากการเกิดเลือดออกของผู้ป่วย และค่า aPTT ที่ยังยาวกว่าปกติ^{14,15} สำหรับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น เช่น CBC, electrolyte ค่าการทำงานของตับและไต อาจติดตามวันละ 1 ครั้งได้ เว้นแต่ผู้ป่วยมีสภาวะความเจ็บป่วยอื่นที่จำเป็นต้องติดตามก่อน

เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมแล้ว หากมีความจำเป็นต้องได้ heparin ต่อ ควรเริ่มยาเมื่อค่า aPTT อยู่ในเกณฑ์ปกติและมีความปลอดภัยเพียงพอที่จะให้ยาได้ หากผู้ป่วยยังมีภาวะเลือดออกอยู่ ควรหยุด heparin หรือพิจารณาการให้ยาต้านพิษไปก่อน²

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยเด็กชาย อายุ 5 เดือน น้ำหนัก 6.4 กิโลกรัม คลอดก่อนกำหนดตอนอายุครรภ์ (gestational age) 33 สัปดาห์ และมีปัญหาหนังหน้างอไม่ปิดแต่กำเนิด (gastroschisis) จึงได้รับการผ่าตัดและดูแลรักษาเรื่อยมา ล่าสุดผู้ป่วยเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อทำหัตถการเตรียมใส่สายอาหารทางหน้าท้อง และให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ เมื่อประมาณ 2 เดือนก่อน ผู้ป่วยได้รับ

การใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (สาย Hickman) มาแล้ว ล่าสุดขณะที่พักรักษาตัวในหอผู้ป่วย มีการเก็บตัวอย่างเลือดจากสาย Hickman ไปตรวจเชื้อแล้วพบว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ *Enterobacter cloacae* อีกทั้งผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อได้ง่าย ทางแพทย์โรคติดเชื้อจึงแนะนำให้หล่อสาย Hickman ด้วยยาต้านแบคทีเรีย (antibiotic lock) โดยแนะนำเป็น gentamicin (1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) + heparin (2,500 ยูนิต/มิลลิลิตร) lock สายครั้งละ 2 มิลลิลิตร และเปลี่ยนสารละลายยาใหม่ทุก 24 ชั่วโมง

ประมาณ 20:00 น. ผู้ป่วยต้องได้รับการเปลี่ยนสารละลายยาใหม่ โดยวิธีปกติคือ ดูดสารละลายยาเก่าออกมาก่อน จากนั้นฉีดล้างสายด้วยน้ำเกลือ แล้วจึงใส่สารละลายยาใหม่เข้าไป แต่เกิดความคลาดเคลื่อนในขั้นตอนการปฏิบัติงาน คือ มีการฉีดล้างสายด้วยน้ำเกลือโดยไม่ได้ดูดสารละลายยาเก่าออกมา ทำให้สารละลายยาเก่าทั้งหมดที่หล่อสายไว้ 2 มิลลิลิตร ถูกฉีดเข้าไปในตัวผู้ป่วย ผู้ป่วยจึงได้รับ gentamicin 2 มิลลิกรัม + heparin 5,000 ยูนิต เข้าไป เมื่อพยาบาลทางหอผู้ป่วยทราบเหตุการณ์จึงแจ้งให้แพทย์เจ้าของไข้รับทราบทันที แพทย์ที่มาถึงได้ตรวจประเมินผู้ป่วยและเจาะเลือดส่งตรวจค่าการแข็งตัวของเลือด ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 3

เวลาประมาณ 23:30 น. แพทย์เจ้าของไข้โทรมาปรึกษาศูนย์พิษวิทยา เรื่องการให้ยาต้านพิษ protamine โดยขณะนี้ผู้ป่วยมีอาการทั่วไปคงที่ ยังไม่มีเลือดออกที่ตำแหน่งใด สัญญาณชีพปกติ ความดันโลหิต 96/51 มิลลิเมตรปรอท อัตราการเต้นหัวใจ 137 ครั้ง/นาที อัตราการหายใจ 34 ครั้ง/นาที อุณหภูมิกาย 37.2 องศาเซลเซียส ความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือด (oxygen saturation) 100% หายใจเองปกติ และระดับความรู้สึกตัว (Glasgow Coma Score) E4V5M6 ส่งตรวจค่าการแข็งตัวของเลือดซ้ำเป็นครั้งที่ 2 แต่ค่า aPTT ยังนานกว่า 180 วินาที จึงปรึกษาเรื่องการให้ยาต้านพิษ protamine

คำแนะนำจากเภสัชกรศูนย์พิษวิทยาหลังจากปรึกษาอาจารย์แพทย์ด้านพิษวิทยา

ตารางที่ 3 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของค่าการแข็งตัวของเลือด (ก่อนปรึกษาศูนย์พิษวิทยา)

ค่าการแข็งตัวของเลือด	ค่าอ้างอิง	ครั้งที่ 1 เวลา 20:53 น.	ครั้งที่ 2 เวลา 23:24 น.
PT	10.3-12.3 วินาที	>120 วินาที	>120 วินาที
INR	2.00-3.00	>10	>10
aPTT	21.5-30.5 วินาที	>180 วินาที	>180 วินาที
aPTT ratio	1.8-2.5	>6.0	>6.0

PT = prothrombin time; INR = international normalized ratio; aPTT = activated partial thromboplastin time

1. เห็นด้วยในการให้ยาต้านพิษ protamine โดยคำนวณระยะเวลานับจากผู้ป่วยได้รับ heparin จนถึงเวลาปัจจุบันคือ 3.5 ชั่วโมง (20:00 – 23:30 น)

ขนาดยา protamine ในผู้ป่วยเด็ก ที่เวลาหลังให้ heparin ผ่านไปนานกว่า 120 นาที คือ protamine 0.25 - 0.375 mg : heparin 100 units

วิธีการคำนวณ

heparin 100 units : protamine 0.25 ถึง 0.375 mg
heparin 5,000 units : protamine

$$= (0.25 \text{ ถึง } 0.375 \text{ mg}) \times 5,000 / 100$$

$$= 12.5 \text{ ถึง } 18.75 \text{ mg}$$

ในผู้ป่วยรายนี้แนะนำขนาด protamine 12.5 มิลลิกรัม โดยให้เจือจางใน dextrose 5% in water 10 มิลลิตร IV ประมาณ 15 นาที ดูแลอย่างใกล้ชิดขณะให้ยาระวังความดันโลหิตต่ำ และปฏิกิริยาการแพ้แบบ anaphylaxis

phylaxis

2. หลังให้ protamine ไปแล้ว 15 นาที ให้ส่งตรวจค่าการแข็งตัวของเลือดซ้ำ หากค่ายังผิดปกติให้แจ้งศูนย์พิษวิทยาอีกครั้ง หากค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติแล้ว ให้ติดตามผลซ้ำที่ 2-8 ชั่วโมง โดยช่วงเช้าให้ส่งตรวจ CBC, electrolyte ค่าการทำงานของตับและไต

3. gentamicin นั้น ผู้ป่วยได้รับไปเพียง 2 มิลลิกรัม ซึ่งถือว่าขนาดยาน้อยมาก และไม่เกินขนาดยาทั่วไปที่ผู้ป่วยรายนี้สามารถใช้ได้ จึงไม่คิดถึงภาวะพิษไต

การติดตามผู้ป่วย

ผู้ป่วยได้รับการตรวจค่าการแข็งตัวของเลือดครั้งที่ 3 - 5 (หลังให้ protamine) ได้ค่าดังแสดงในตารางที่ 4 และได้รับการติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นในช่วงเช้าของวันรุ่งขึ้น พบว่ามีค่าคงเดิม ไม่มีเกล็ดเลือดต่ำ

ตารางที่ 4 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของค่าการแข็งตัวของเลือด (หลังปรึกษาศูนย์พิษวิทยา)

ค่าการแข็งตัวของเลือด	ค่าอ้างอิง	ครั้งที่ 3 เวลา 00:58 น.	ครั้งที่ 4 เวลา 02:51 น.	ครั้งที่ 5 เวลา 06:23 น.
PT	10.3-12.3 วินาที	14.0 วินาที	14.4 วินาที	14.2 วินาที
INR	2.00-3.00	1.28	1.31	1.29
aPTT	21.5-30.5 วินาที	32.1 วินาที	35.8 วินาที	34.1 วินาที
aPTT ratio	1.8-2.5	1.26	1.39	1.34

PT = prothrombin time; INR = international normalized ratio; aPTT = activated partial thromboplastin time

ไม่มีเม็ดเลือดแดงต่ำลง ผู้ป่วยมีอาการปกติดี ตอบสนองต่อการกระตุ้นได้เท่าเดิม ภายนอกร่างกายไม่พบตำแหน่งเลือดออกระยะเวลาดังแต่ผู้ป่วยได้รับ heparin เกินขนาด จนถึงเข้าประมาณ 6 นาฬิกา เท่ากับ 10 ชั่วโมง (มากกว่า 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของ heparin) จึงคาดการณ์ว่าผู้ป่วยปลอดภัยจากการได้รับ heparin เกินขนาดแล้ว สำหรับ antibiotic lock ทางแพทย์โรคติดเชื้อแนะนำให้ใช้สูตรเดิมต่อ พยาบาลที่ปฏิบัติงานจึงมีการทบทวนขั้นตอนการเปลี่ยนสารละลายยาในสาย Hickman เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดความคลาดเคลื่อนซ้ำอีก

อภิปรายกรณีศึกษา

Heparin เกินขนาดเป็นเหตุการณ์ที่พบได้น้อย ส่วนใหญ่เกิดในโรงพยาบาลเป็นหลักอันเนื่องมาจากความคลาดเคลื่อนในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งของการรักษา โดยในกรณีศึกษานี้เกิดขึ้นระหว่างการเปลี่ยน antibiotic lock ที่มี heparin ผสมอยู่ในสูตร ซึ่งทราบจากการรายงานของผู้ปฏิบัติงานในหอผู้ป่วย โดยในขั้นตอนปกติต้องดูสารละลายยาเก่าออกมาก่อน แล้วล้างสายด้วยน้ำเกลือ 0.9% sodium chloride ก่อนจะใส่สารละลายยาใหม่เข้าไป แล้วทำสัญลักษณ์แสดงว่าเป็นสาย antibiotic lock เพื่อให้ผู้ดูแลผู้ป่วยรับทราบ¹⁸ การระบุว่าแต่ละสายคืออะไร มีประโยชน์ที่ช่วยให้การปฏิบัติงานง่ายขึ้นและมีความคลาดเคลื่อนน้อยลง ดังนั้นผู้ปฏิบัติงานต้องทำความเข้าใจในขั้นตอนดังกล่าวด้วย หลังจากที่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับ heparin เกินขนาด ควรส่งตรวจค่าการแข็งตัวของเลือดไว้เพื่อใช้ในการประเมินติดตามผู้ป่วย โดยค่าหนึ่งที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในผู้ที่ได้รับ heparin คือค่า aPTT ซึ่งเป็นการตรวจวัดระยะเวลาที่ใช้ในการสร้างสาย fibrin จากตัวอย่างเลือดที่ส่งตรวจ หากระดับ clotting factor ได้แก่ factor II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII และ fibrinogen ชนิดใดชนิดหนึ่งลดลงจะทำให้ค่า aPTT ที่วัดได้ยาวนานขึ้น ซึ่งค่าอ้างอิงของแต่ละห้องปฏิบัติการจะแตกต่างกันไป¹⁹ จากกรณีศึกษา ค่า aPTT ของผู้ป่วยยืดออกยาวนานมากคือ นานกว่า 180 วินาที แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยต้องใช้เวลานาน

กว่าเดิมประมาณ 6 - 7 เท่าในการสร้างสาย fibrin ที่ช่วยให้เลือดแข็งตัว

เป้าหมายในการรักษาผู้ป่วยคือ เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยเกิดเลือดออกจากการได้รับ heparin เกินขนาดจนเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต แม้อุบัติการณ์การเสียชีวิตจะน้อย แต่เคยมีรายงานผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2549 ซึ่งเป็นทารกคลอดก่อนกำหนด 6 รายที่รักษาอยู่ในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดภาวะวิกฤต (neonatal intensive care unit; NICU) ที่ได้รับ heparin เกินขนาดไป 1,000 เท่าโดยไม่ตั้งใจ (ตั้งใจให้ heparin เพื่อสวนล้างสาย) จนทำให้มีผู้เสียชีวิต 3 ราย ใน 6 ราย²⁰ นอกจากนี้ยังมีอีกหนึ่งรายงานในปี พ.ศ. 2553 เป็นผู้ป่วยเด็กที่ได้รับ heparin เกินขนาดจากความผิดพลาดในการตั้งค่าเครื่องควบคุมอัตราเร็วในการให้สารละลายทางหลอดเลือด (infusion pump) ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาดไปนาน 5 ชั่วโมงจนเกิดเลือดออกในสมองและภาวะสมองตายตามมา²¹

ในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับ heparin เกินขนาด แพทย์จะตรวจร่างกายของผู้ป่วยเพื่อมองหาลักษณะเลือดออกในตำแหน่งต่าง ๆ ทั่วร่างกาย ผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการแสดงใดอย่างเด่นชัด แต่อาจมีเลือดออกภายในร่างกาย จึงต้องเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด ดังนั้นการซักประวัติผู้ป่วยเพื่อสอบถามอาการหรือความผิดปกติในร่างกาย และการตรวจติดตามสัญญาณชีพ ยังคงเป็นขั้นตอนพื้นฐานที่ควรปฏิบัติ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการไม่คงที่ เช่น มีความดันโลหิตต่ำลง หรือระดับความรู้สึกเปลี่ยนแปลง แพทย์ผู้ดูแลจะให้การรักษาตามแนวทางการรักษาเบื้องต้นจนกว่าผู้ป่วยมีอาการคงที่ จากนั้นจึงประเมินวิธีการรักษาที่จำเพาะมากขึ้น โดยในผู้ป่วยรายนี้ หากพิจารณาอาการของผู้ป่วย จะไม่พบความผิดปกติใด แต่เมื่อพิจารณาค่า aPTT ร่วมด้วย พบว่าค่า aPTT ยาวกว่าปกติมาก อีกทั้งข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของ heparin ในเด็กที่คลอดก่อนกำหนด พบว่าเด็กมีค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาที่สั้นกว่าผู้ใหญ่คือ 35 - 40 นาที²² ดังนั้นการที่ aPTT ยังยาวกว่าปกติทั้งที่ผ่านไปแล้ว 3.5 ชั่วโมงแล้ว จึงเป็นเหตุผลหนึ่งที่สนับสนุนให้ผู้ป่วยรายนี้ควรได้

รับยาต้านพิษ protamine ทั้งที่ยังไม่พบตำแหน่งของ การเกิดเลือดออก อีกทั้งผู้ป่วยเด็กยังไม่สามารถสื่อสาร ได้ และได้รับ heparin ในขนาดสูง ดังนั้นการให้ยาต้าน พิษน่าจะมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงจาก protamine ที่ผู้ป่วยอาจได้รับ สำหรับขนาด protamine ใช้สัดส่วน protamine 0.25 มิลลิกรัม ต่อ heparin 100 ยูนิตใน การคำนวณ เพราะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับ heparin นาน กว่า 2 ชั่วโมง ส่วนการติดตามหลังผู้ป่วยได้รับยาต้านพิษ แนะนำให้ติดตามที่ 15 นาทีหลังจากให้ protamine ไป ครั้งแรก เนื่องจาก protamine สามารถทำให้ heparin หมดฤทธิ์ได้เร็วภายใน 5 – 15 นาที จากนั้นจึงติดตามที่ เวลา 2 – 8 ชั่วโมง เพื่อประเมินว่าค่า aPTT กลับสู่ช่วง ปกติหรือไม่

บทสรุป

Heparin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดรูปแบบ ยาฉีดที่มีใช้มาอย่างยาวนาน แต่มีรายงานการใช้ยาเกิน ขนาดไม่บ่อยนัก ทั้งนี้เพราะ heparin มักถูกใช้โดยบุคลากรทางการแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ การได้รับ heparin เกิน ขนาดมักเป็นเหตุการณ์ความคลาดเคลื่อนทางยาที่เกิด

ขึ้นโดยไม่ได้ตั้งใจ ซึ่งผู้ป่วยต้องได้รับการเฝ้าระวังเรื่อง การเกิดเลือดออกอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะในช่วงแรกที่ยา ยังไม่หมดไปจากร่างกาย การรักษาตามอาการและ ประคับประคองยังคงเป็นขั้นตอนสำคัญที่ช่วยให้ผู้ป่วย พ้นจากภาวะวิกฤต จากนั้นจึงพิจารณาถึงการรักษาแบบ จำเพาะ ในที่นี้คือการให้ยาต้านพิษ protamine ซึ่ง สามารถสะเทินฤทธิ์ของ heparin ได้อย่างรวดเร็ว ผู้ป่วย ที่ได้รับ heparin เกินขนาด ไม่จำเป็นต้องได้รับ prota mine เสมอไป บางรายอาจได้รับการรักษาขั้นพื้นฐาน และเฝ้าระวังเรื่องการเกิดเลือดออกก็เพียงพอแล้ว แต่ใน บางรายที่มีเลือดออกรุนแรงหรือได้รับ heparin ในขนาด สูงมาก การให้ protamine อาจมีประโยชน์มากกว่า โดย ขนาด protamine ต้องมีการคำนวณอย่างถูกต้อง ซึ่ง เภสัชกรมีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับการให้ข้อมูลขนาดยา ที่ใช้ วิธีการบริหารยาฉีด และการเฝ้าระวังอาการไม่พึง ประสงค์จากการใช้ยา โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือปฏิกิริยาการแพ้และความดันโลหิตต่ำ ซึ่งป้องกันไม่ให้ เกิดได้โดยการบริหารยาฉีดช้า ๆ ร่วมกับเฝ้าระวังอาการ ความผิดปกติอย่างใกล้ชิด เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษา อย่างปลอดภัยที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Lee MS, Kong J. Heparin: physiology, pharmacology, and clinical application. Rev Cardiovasc Med. 2015;16(3):189-99. doi: 10.3909/ricm0778.
2. Chen BC, Su MK. Antithrombotics. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p.883-91.
3. Merative™ Micromedex® POISINDEX®. Heparin. In: Merative™ Micromedex® POISINDEX® [electronic version]. Ann Arbor, Michigan, USA: Merative US L.P.; 2022 [cited 2022 Nov 2]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>
4. LEO Pharma A/S. Heparin LEO® [package insert]. Denmark: LEO Pharma A/S; 2016.
5. ชัชวาล ศรีสวัสดิ์. บทที่ 5 การห้ามเลือด. ใน: วรพรรณ ศิริวัฒนอักษร, ชัชวาลย์ ศรีสวัสดิ์, นิโบล เนื่องตัน, ภัทรบุตร มาศรีรัตน์, สมทรง เลชะกุล, บรรณาธิการ. E-book ชีวิตเคมีของเลือด [อินเทอร์เน็ต]. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล; 2562 [สืบค้นเมื่อ 1 พ.ย. 2565]: 77-94. สืบค้นจาก: https://www.si.mahidol.ac.th/department/biochemistry/home/MD/Lecture/Biochemistry_of_blood.pdf
6. คัมภีร์พร บุญหล่อ. บทที่ 14 ยาที่ใช้รักษาความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด. ใน: วีรพล คู่คงวิริยพันธุ์, ลัดดาวัลย์ เสี่ยงกันไพร, บรรณาธิการ. เภสัชวิทยา สำหรับนักศึกษาวิทยาศาสตร์สุขภาพ เล่ม 1. พิมพ์ครั้งที่ 9. ขอนแก่น: คลังนานาวิทยา;

2562. หน้า 287-312.
7. วีระพล ภิมาลัย. ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2560 [สืบค้นเมื่อ 30 ต.ค. 2565]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=334
 8. Levy JH, Connors JM. Heparin resistance - clinical perspectives and management strategies. *N Engl J Med*. 2021;385(9):826-32. doi: 10.1056/NEJMra2104091.
 9. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to anti-coagulant therapy: heparin: a statement for health-care professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103(24):2994-3018. doi: 10.1161/01.cir.103.24.2994.
 10. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S-43S. doi: 10.1378/chest.11-2291.
 11. Merative™ Micromedex® DRUGDEX®. Heparin. In: Merative™ Micromedex® DRUGDEX® [electronic version]. Ann Arbor, Michigan, USA: Merative US L.P.; [cited 2023 Sep 8]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>
 12. Smollin C. Heparins. In: Olson KR, Smollin CG, editors. *Poisoning & drug overdose*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2022. p. 255-7.
 13. Tahir R. A review of unfractionated heparin and its monitoring. *US Pharm* [Internet]. 2007 [cited 2023 Sep 8];32(7):HS-26-36. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/a-review-of-unfractionated-heparin-and-its-monitoring>
 14. Howland MA. Antidotes in depth: protamine. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p.919-21.
 15. Zarate MR. Protamine. In: Olson KR, Smollin CG, editors. *Poisoning & drug overdose*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2022. p. 585-6.
 16. LEO Pharma A/S. Protamine sulphate LEO® [package insert]. Denmark: LEO Pharma A/S; 2016.
 17. Uptodate®. Protamine sulfate: pediatric drug information. In: Uptodate® [electronic version]. Waltham, Massachusetts: UpToDate Inc.; 2022 [cited 2022 Dec 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
 18. จาญพัจน์ เหมพรรณไพเราะ. Antibiotic lock therapy [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2563 [สืบค้นเมื่อ 15 พ.ย. 2565]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=850
 19. ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสภณ. การตรวจระบบการแข็งตัวของเลือด (Hemostatic testing). ใน: ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสภณ, วรพามโนสร้อย, กิตติ เทียนขาว, ปกป้อง พิริยคุณธร, บรรณาธิการ. *Handbook of clinical interpretation of diagnostic tests*. เชียงใหม่: ทรिक อินค์; 2565. หน้า 83-6.
 20. Arimura J, Poole RL, Jeng M, Rhine W, Sharek P. Neonatal heparin overdose-a multidisciplinary team approach to medication error prevention. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2008;13(2):96-8. doi: 10.5863/1551-6776-13.2.96.
 21. Institute for Safe Medication Practices. Latest heparin fatality speaks loudly-what have you done to stop the bleeding? [Internet]. Plymouth Meeting, PA: Institute for Safe Medication Practices (ISMP); 2010 [cited 2022 Dec 20]. Available from: <https://www.ismp.org/resources/latest-heparin-fatality-speaks-loudly-what-have-you-done-stop-bleeding>
 22. Uptodate®. Heparin (unfractionated): pediatric drug information. In: Uptodate® [electronic version]. Waltham, Massachusetts: UpToDate Inc.; 2023 [cited 2023 Sep 8]. Available from: <https://www.uptodate.com/>

Methylphenidate SODAS: ยารักษาโรคสมาธิสั้นรูปแบบออกฤทธิ์นาน

Methylphenidate SODAS: A Long-acting Formulation for Treatment of ADHD

อรรณพ ภู่อประดิษฐ์, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: annop.pharm@gmail.com

ณัฐวรรณ ชูสกุล, ภ.บ.(บริหารเภสัชกรรม)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ปิยมหาราชการุณย์

e-mail: nutthawan.chu@gmail.com

Annop Phupradit, B.Pharm.,

M.Sc. in Pharm.(Clinical Pharmacy)

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

Corresponding author e-mail: annop.pharm@gmail.com

Nutthawan Chusakul,

Pharm.D.(Pharmaceutical Care)

Pharmacy Department, Siriraj Piyamaharajkarun Hospital

e-mail: nutthawan.chu@gmail.com

บทคัดย่อ

Methylphenidate เป็นยาที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางในกลุ่ม stimulant ที่ใช้สำหรับการรักษาโรคสมาธิสั้นกันอย่างแพร่หลาย จากข้อจำกัดในการใช้ methylphenidate รูปแบบปลดปล่อยทันที คือการมีค่าครึ่งชีวิตที่สั้น ทำให้ต้องบริหารยาหลายครั้งในแต่ละวัน และทำให้เกิดปัญหาต่าง ๆ อาทิ ความไม่สะดวกในการใช้ยา ความไม่ร่วมมือในการรับประทานยา ปัจจุบันจึงมีการพัฒนา methylphenidate ในรูปแบบออกฤทธิ์นาน นั่นคือ methylphenidate Spheroidal Oral Drug Absorption System (SODAS) เป็นยาในรูปแบบออกฤทธิ์นาน ที่ใช้เทคโนโลยี SODAS โดยภายในแคปซูลแข็งประกอบด้วยเม็ดบีดส์ (beads) ที่มีตัวยาสำคัญในรูปแบบปลดปล่อยทันทีร้อยละ 50 และรูปแบบปลดปล่อยแบบทยอยร้อยละ 50 ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้เร็วภายใน 1 ชั่วโมง และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานถึง 8 ชั่วโมง จึงสามารถบริหารยาเพียงวันละ 1 ครั้ง จากผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า methylphenidate SODAS มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการหลักของโรคสมาธิสั้นได้ ไม่แตกต่างจากยาในรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีและรูปแบบออกฤทธิ์นานอื่น ๆ

Abstract

Methylphenidate (MPH) is a central nervous system stimulant which is most frequently prescribed for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). However, MPH immediate release formulation are limited of using due to short half-life, and this leads to the problems associated with multiple daily dosing, inconvenience, and non-compliance. The Spheroidal Oral Drug Absorption System of methylphenidate (SODAS-MPH), a new generation long-acting MPH formulation is developed. SODAS-MPH contains 50% of immediate-release (IR) beads which provide a rapid onset of action within 1 hour and 50% of extended-release (XR) beads, an effect of which lasts up to 8 hours, allowing patients to take once daily dose. Based on the clinical evidence, the efficacy of SODAS-MPH in ADHD patients was non-inferior to IR-MPH and other XR-MPH. SODAS-MPH is

รับบทความ: 9 เมษายน 2566

แก้ไข: 30 กันยายน 2566

ตอบรับ: 15 ตุลาคม 2566

นอกจากนี้ methylphenidate SODAS ยังมีข้อดีสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาการกลืนหรือมีภาวะทางเดินอาหารอุดตัน เนื่องจากสามารถแกะเปลือกแคปซูลนำเม็ดบีดส์ที่อยู่ด้านในออกมาได้ อีกทั้งเม็ดบีดส์ยังสามารถละลายได้ดีไม่ทำให้เกิดการอุดตันของทางเดินอาหาร ขนาดยาแนะนำสำหรับการใช้ methylphenidate SODAS ในการรักษาโรคสมาธิสั้น เริ่มต้นด้วย 20 มิลลิกรัม/วัน และปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น 10 มิลลิกรัม/สัปดาห์ โดยขนาดยาสูงสุดคือ 60 มิลลิกรัม/วัน (เด็ก) และ 80 มิลลิกรัม/วัน (ผู้ใหญ่) ทั้งนี้การปรับขนาดยาจะพิจารณาตามอาการทางคลินิกและผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

also beneficial to patients with swallowing difficulties or gastrointestinal obstruction because the capsule can be opened, allowing the use of the beads inside. Furthermore, the beads can dissolve completely and will not cause an obstruction in the gastrointestinal tract. The recommended dose of SODAS-MPH for the treatment of ADHD should be initiated at 20 mg once daily in the morning and may be adjusted in 10 mg increments at weekly interval to a maximum dosage of 60 mg once daily in children and 80 mg once daily in adults. The dosage adjustment should be considered according to clinical response and related side effects.

คำสำคัญ: โรคสมาธิสั้น; รูปแบบยาออกฤทธิ์นาน; methylphenidate, SODAS

Keyword: ADHD; long-acting formulation; methylphenidate; SODAS

การอ้างอิงบทความ:

อรรณพ ภูประดิษฐ์, ณัฐวรรณ ชุสกุล. Methylphenidate SODAS: ยารักษาโรคสมาธิสั้นรูปแบบออกฤทธิ์นาน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3):351-70.

Citation:

Phupradit A, Chusakul N. Methylphenidate SODAS: a long-acting formulation for treatment of ADHD. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3):351-70.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายข้อมูลที่สำคัญของโรคสมาธิสั้นและยาที่ใช้ในการรักษาโรคสมาธิสั้นได้
2. อธิบายข้อมูลที่สำคัญรวมถึงข้อจำกัดของ methylphenidate ในรูปแบบต่าง ๆ ได้
3. อธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ รูปแบบการนำส่งยา และข้อมูลที่สำคัญจากการศึกษาทางคลินิกของ methylphenidate SODAS ได้
4. สามารถประยุกต์ใช้ methylphenidate SODAS ในการรักษาโรคสมาธิสั้น โดยสามารถกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม รวมทั้งติดตามผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้

บทนำ

โรคสมาธิสั้น หรือ attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) จัดเป็นโรคในกลุ่มความผิดปกติของการพัฒนาระบบประสาท (neurobehavioral disorder) ซึ่งพบบ่อยที่สุดในเด็กวัยเรียน พบอุบัติการณ์ใน

ช่วงอายุ 3-17 ปี ร้อยละ 9.8¹ และพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 2 เท่า โดยร้อยละ 50 ของเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยสมาธิสั้นจะพบอาการเรื้อรังต่อเนื่องไปสู่วัยรุ่นหรือวัยผู้ใหญ่ และกรณีที่ไม่ได้รับการรักษาอาจเกิดผลกระทบต่อผู้ป่วยทั้งในด้านการเรียน อาชีพ ครอบครัว

และสังคม^{1,2}

อาการและการแสดง

โรคสมาธิสั้นเป็นภาวะที่พบความผิดปกติทางด้านพฤติกรรมนอกเหนือกว่าพฤติกรรมตามปกติของเด็กในระดับพัฒนาการเดียวกัน สามารถแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มอาการ^{2,3} ดังนี้

1. อาการอยู่ไม่นิ่ง (hyperactivity) เป็นอาการที่พบได้ชัดเจนตั้งแต่วัยเด็กเล็ก ผู้ป่วยมักมีอาการซุกซนมากกว่าปกติ ขอบว้าง เคลื่อนไหว เล่นส่งเสียงดังอยู่ตลอดเวลา เมื่อเข้าโรงเรียนมักชวนเพื่อนเล่นในเวลาเรียน ก่อกวนเพื่อนในชั้นเรียน และเมื่อเข้าสู่วัยรุ่นหรือผู้ใหญ่ อาการอยู่ไม่นิ่งอาจเหลือเพียงความรู้สึกกระวนกระวายใจ ไม่สามารถทำกิจกรรมอย่างสงบได้

2. อาการหุนหันพลันแล่น (impulsivity) เป็นอาการที่พบได้ตั้งแต่วัยเด็กเล็กเช่นกัน ผู้ป่วยมักทำกิจกรรมต่าง ๆ โดยไม่ระวังตัวหรือไม่ระวังอันตราย หุนหันพลันแล่นเมื่อต้องรอหรือไม่ได้ตั้งใจ และอาการจะชัดเจนขึ้นในช่วงวัยรุ่น ผู้ป่วยจะมีอาการใจร้อน วู่วาม หุนหันพลันแล่นทำให้เกิดพฤติกรรมเสี่ยงอันตรายและเกิดอุบัติเหตุได้

3. อาการขาดสมาธิ (inattention) เป็นอาการที่ไม่ปรากฏชัดเจนในวัยเด็กเล็ก แต่จะสังเกตเห็นชัดเจนในวัยเรียน โดยผู้ป่วยมักมีอาการเหม่อ ลอกแวกได้ง่ายตามสิ่งเร้า ไม่ตั้งใจฟัง ขาดความละเอียดรอบคอบในการทำงาน ไม่สามารถทำงานต่อเนื่องจนเสร็จสิ้น หลงลืมได้ง่าย ไม่สามารถบริหารเวลาในการทำกิจกรรมต่าง ๆ ได้

ทั้งนี้ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจะมีความผิดปกติในกลุ่มอาการหลักที่แตกต่างกัน โดยอาการจะเปลี่ยนแปลงไปตามช่วงอายุ กล่าวคือ ผู้ป่วยสามารถมีทั้ง 3 กลุ่มอาการหลักร่วมกันในวัยเด็ก แต่เมื่อเข้าสู่วัยรุ่นหรือผู้ใหญ่ อาการอยู่ไม่นิ่งจะพบลดลง แต่ยังพบอาการขาดสมาธิและหุนหันพลันแล่นได้

เกณฑ์การวินิจฉัย

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders Fifth edition (DSM-5)⁴ กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยโรคสมาธิสั้นในวัยเด็ก ดังนี้ ผู้ป่วยต้องมีอาการขาดสมาธิ และ/หรือ อาการอยู่ไม่นิ่ง หุนหันพลัน

แล่น ที่มากกว่าปกติในเด็กระดับพัฒนาการเดียวกัน โดยเกิดอาการขึ้นอย่างน้อย 2 สถานการณ์ขึ้นไป เช่น เป็นทั้งที่บ้านและที่โรงเรียน จนทำให้เกิดปัญหาด้านสังคม การเรียน หรือการทำงานตามมา และเริ่มสังเกตพบอาการตั้งแต่อายุ 12 ปี โดยต้องวินิจฉัยแยกออกจากภาวะและโรคอื่น ๆ เช่น โรคอารมณ์ผิดปกติ โรควิตกกังวล โรคบุคลิกภาพผิดปกติ (personality disorder) โรคหลายนบุคลิก (dissociative disorder) รวมทั้งภาวะเป็นพิษหรือถอนจากสารเสพติด (substance intoxication/withdrawal) เช่น พิษจากสารตะกั่ว ผลข้างเคียงจากยา เช่น phenobarbital, theophylline เป็นต้น³

สาเหตุของการเกิดโรค

สาเหตุของการเกิดโรคสมาธิสั้น มีหลายปัจจัยประกอบร่วมกัน^{2,5} โดยปัจจัยด้านพันธุกรรม (genetic factor) เป็นปัจจัยหลักที่สำคัญ พบรายงานอุบัติการณ์ในการเกิดโรคในเด็กจากครอบครัวที่พ่อแม่เป็นโรคสมาธิสั้นประมาณ 4-8 เท่า โดยยีน (gene) สำคัญที่มีความสัมพันธ์ในการเกิดโรค เช่น dopamine D4 receptor (DRD4), dopamine D5 receptor (DRD5), solute carrier family 6 member 3 (SLC6A3), solute carrier family 6 member 4 (SLC6A4), synaptosome associated protein 25 (SNAP-25), 5-hydroxytryptamine receptor 1B (HTR1B) และ dopamine beta-hydroxylase (DBH) ซึ่งส่วนใหญ่จะอยู่บริเวณ receptor และ transporter ของสารสื่อประสาท dopamine, serotonin และ norepinephrine⁵ ส่วนปัจจัยด้านอื่น ๆ ได้แก่ ปัจจัยด้านประสาทวิทยา (neurobiological factor) พบรายงานว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคสมาธิสั้นจะมีเนื้อสมองส่วน cerebral และ cerebellar ลดลง มีพัฒนาการของสมองส่วน prefrontal cortex และ striatum ล่าช้า และยังพบรายงานความผิดปกติของสารสื่อประสาทโดยเฉพาะ dopamine และ norepinephrine ที่ลดลงในสมอง² และปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม เช่น ในระหว่างตั้งครรภ์มารดาสูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์ สัมผัสสารเคมี ยาฆ่าแมลง (organophosphate) ตะกั่ว เป็นต้น⁵

เป้าหมายในการรักษา

โรคสมาธิสั้นสามารถพบได้ทั้งในวัยเด็กและผู้ใหญ่ ซึ่งจะมีอาการแสดงที่แตกต่างกัน ดังนั้น การตั้งเป้าหมายในการรักษาจึงแตกต่างกันตามอาการที่แสดงในแต่ละช่วงวัย กล่าวคือในวัยเด็กจะตั้งเป้าหมายให้ผู้ป่วยสามารถนั่งที่เก้าอี้ได้อย่างน้อย 20 นาที สามารถทำการบ้านได้เสร็จครบถ้วน สามารถเลือกใช้วิธีแสดงความคิดเห็นในชั้นเรียนได้อย่างเหมาะสม เป็นต้น สำหรับในวัยผู้ใหญ่จะตั้งเป้าหมายให้ผู้ป่วยสามารถอ่านหนังสือพิมพ์ที่ได้รับมอบหมายให้อ่านได้ ใช้เวลาในการทำภารกิจที่ได้รับมอบหมายได้อย่างเหมาะสม ภารกิจสำเร็จตามเป้าหมาย เป็นต้น และในกรณีที่มีผู้ป่วยมีความผิดปกติอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น โรคซึมเศร้า โรคอารมณ์สองขั้ว โรคย้ำคิดย้ำทำ การตั้งเป้าหมายในการรักษาก็จะต้องครอบคลุมความผิดปกติเหล่านี้ร่วมด้วย^{2,3}

การรักษา

การรักษาโรคสมาธิสั้นประกอบด้วยการรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacotherapy) และการใช้ยา (pharmacotherapy) โดยจะต้องใช้ทั้ง 2 วิธีร่วมกัน ทั้งนี้ การรักษาโดยไม่ใช้ยาที่สำคัญ ได้แก่ การให้คำปรึกษาแก่ผู้ดูแลเช่น พ่อแม่ผู้ปกครอง รวมทั้งครูในชั้นเรียนเกี่ยวกับความรู้เรื่องโรคสมาธิสั้นและการปรับพฤติกรรม เพื่อให้เข้าใจโรคได้อย่างถูกต้อง ทราบแนวทางในการรักษาและสามารถเตรียมรับมือกับปัญหาต่าง ๆ อีกทั้งทำให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการรักษากับผู้ดูแลมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการรักษาด้วยวิธีจิตบำบัด ได้แก่ การทำจิตบำบัดประคับประคอง การบำบัดความคิดและพฤติกรรม เป็นต้น^{2,3}

สำหรับการรักษาโดยใช้ยา ในปัจจุบันสามารถแบ่งกลุ่มยาที่ใช้รักษาโรคสมาธิสั้นออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ ยาในกลุ่ม stimulants และยาในกลุ่ม non-stimulants โดยยาในกลุ่ม stimulants เช่น dexamphetamine, methylphenidate และยาในกลุ่ม non-stimulants เช่น atomoxetine, clonidine, guanfacine โดยยาในกลุ่ม stimulant เป็นยาอันดับแรกในการรักษาโรคสมาธิสั้น ในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามใช้ยา เนื่องจากหลายการศึกษาพบว่ายามีประสิทธิภาพในการรักษาอาการหลักของโรคสมาธิสั้น

ได้ถึงร้อยละ 80-90 และมีความปลอดภัยจากการใช้ยาสำหรับยาในกลุ่ม non-stimulant เป็นทางเลือกในการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม stimulant และในผู้ป่วยที่มีโรคร่วม เช่น โรควิตกกังวล โรค Tic (โรคที่มีความผิดปกติทางระบบประสาท ทำให้มีอาการกระตุกของกล้ามเนื้อ หรือเปล่งเสียงซ้ำ ๆ) หรือมีปัญหาเกี่ยวข้องกับการใช้สารเสพติด^{2,6}

ในประเทศไทย ยาในกลุ่ม stimulant มีเพียงรายการเดียว³ คือ methylphenidate ออกฤทธิ์ยับยั้ง dopamine และ norepinephrine transporter บริเวณ presynaptic (ยามีความชอบจับกับ dopamine transporter มากกว่า norepinephrine transporter) ทำให้เพิ่มสารสื่อประสาท dopamine และ norepinephrine ในระบบประสาทส่วนกลาง โดยการเพิ่มสารสื่อประสาทที่บริเวณ prefrontal cortex จะเพิ่มสมาธิ ความสามารถในการจดจำ ความสามารถในการบริหารจัดการที่บริเวณ basal ganglia จะลดอาการอยู่นิ่ง และที่ hypothalamus จะช่วยควบคุมเรื่องอารมณ์^{2,6}

Methylphenidate มีคุณสมบัติเป็น racemic mixture ประกอบด้วย *d*- และ *l*-threo isomer ในอัตราส่วน 1:1 โดย *d*-threo isomer มีความสามารถในการจับกับ dopamine และ norepinephrine transporter ที่แรงกว่า *l*-threo isomer ประมาณ 10 เท่า ในบางผลิตภัณฑ์มีการพัฒนาส่วนประกอบยาเฉพาะ *d*-isomer เป็นรูปแบบยาที่มีฤทธิ์รักษา จะเห็นได้ว่าคุณสมบัติเรื่อง racemic mixture จึงเป็นอีกหนึ่งประเด็นที่สำคัญในการตั้งตำรับยา⁶ โดย *d,l*-threo-methylphenidate จะให้ผลในการรักษาภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน และมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ประมาณ 4 ชั่วโมง ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ คือ 10-15 มิลลิกรัม/วัน และปรับขนาดยาตามอาการแสดงของผู้ป่วย โดยขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ คือ 60 มิลลิกรัม/วัน^{2,6}

อย่างไรก็ตาม methylphenidate มีข้อจำกัดในเรื่องระยะเวลาในการออกฤทธิ์ที่สั้น ทำให้การออกฤทธิ์ของยาไม่ต่อเนื่อง เกิดภาวะ rebound ของอาการโรคสมาธิสั้นทำให้ต้องบริหารยาหลายครั้งเพื่อควบคุมอาการ

ให้ครอบคลุมในช่วงระยะเวลาที่ต้องการ โดยเฉพาะในเด็กวัยเรียนจำเป็นต้องบริหารยาที่โรงเรียน ในผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องให้บุคลากรของโรงเรียนช่วยในการบริหารยาเกิดปัญหาความไม่สะดวกในการใช้ยาอีกทั้งยังพบปัญหาการถูกตีตราทางสังคม (social stigma) จากการใช้ยา นำไปสู่ปัญหาความไม่ร่วมมือในการรับประทานยาตามมา ดังนั้น ในปัจจุบันจึงมีการพัฒนา methylphenidate ให้อยู่ในระบบนำส่งยาที่ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น (ออกฤทธิ์อย่างน้อย 8 ชั่วโมง) ไม่จำเป็นต้องรับประทานยาเพิ่มในระหว่างวัน โดยในยา 1 เม็ด จะมีสัดส่วนของยาที่ปลดปล่อยทันที (immediate-release) และยาที่ปลดปล่อยแบบทยอย (extended release) ที่แตกต่างกันไปในแต่ละเทคโนโลยีของระบบการนำส่งยาที่เป็นผลิตภัณฑ์จำหน่าย⁷ ดังแสดงใน **ตารางที่ 1**

ในประเทศไทยรูปแบบ methylphenidate ที่ออกฤทธิ์นาน รูปแบบแรกที่มีการจำหน่ายในท้องตลาดคือ methylphenidate controlled-release (ชื่อการค้า Concerta[®]) ออกฤทธิ์ได้นานประมาณ 12 ชั่วโมง ใช้เทคนิค Osmotic Release Oral System (OROS) โดยโครงสร้างของยามีลักษณะเป็นเม็ดรูปร่างคล้ายแคปซูล

(capsule-shaped tablets) มีรูเปิดที่ปลายด้านหนึ่งซึ่งคำนวณอัตราการปลดปล่อยยาไว้แล้ว ชั้นนอกสุดเคลือบด้วย methylphenidate ร้อยละ 22 ซึ่งจะละลายและดูดซึมทันทีหลังรับประทานยา ชั้นต่อมาเป็นเปลือกที่มีคุณสมบัติ semipermeable membrane หุ้มโครงสร้างด้านในไว้ โดยโครงสร้างด้านในประกอบด้วย 3 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 บริเวณที่ใกล้รูเปิดของเม็ดยาจะบรรจุ methylphenidate ความเข้มข้นต่ำ ในส่วนถัดมาจะบรรจุ methylphenidate ที่ความเข้มข้นสูงชันกว่าส่วนที่ 1 โดยทั้ง 2 บริเวณจะมี methylphenidate รวมกันได้ร้อยละ 78 และในส่วนที่ 3 จะเป็นส่วน push compartment โดยบรรจุสารต่าง ๆ เช่น cellulose acetate, polyethylene glycol, triacetin เมื่อน้ำเข้ามายังบริเวณส่วนที่ 3 จะทำให้สารต่าง ๆ เกิดการขยายตัว เกิดแรงผลักดันให้ยาในส่วนที่ 1 และ 2 ค่อย ๆ ผ่านออกมาบริเวณรูเปิดทำให้ยาถูกดูดซึมสู่ร่างกายอย่างช้า ๆ ยาจึงออกฤทธิ์ได้นานขึ้น ดังแสดงใน **รูปที่ 1** โดยระยะเวลาในการออกฤทธิ์เทียบเท่ากับการรับประทาน methylphenidate วันละ 3 ครั้ง อย่างไรก็ตาม methylphenidate controlled-release รูปแบบ OROS มีข้อควรระวังคือ ไม่สามารถหัก

ตารางที่ 1 รูปแบบ methylphenidate ชนิดออกฤทธิ์นาน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 7)

ชื่อการค้า	เทคโนโลยี	อัตราส่วน IR:XR (%)	ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ (ชั่วโมง)
Biphentin [®]	Multilayer-release bead	40:60	12
Concerta [®]	OROS	22:78	12
Equasym XL [®]	Diffucaps	30:70	8
Focalin XR [®]	SODAS	50:50	12
Medikinet [®] retard	Modified-release capsule	50:50	8
Ritalin LA [®]	SODAS	50:50	8
Ritalin SR [®]	Wax matrix	Continuous release	8

IR = immediate-release

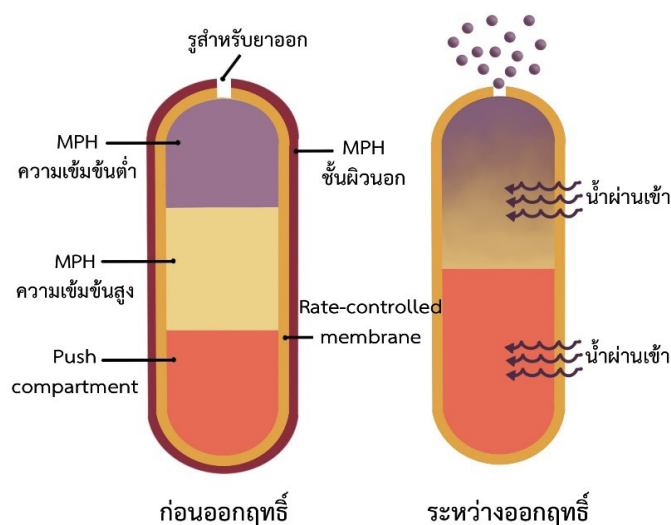
SR = sustained release

OROS = osmotic release oral system

LA = long acting

XL/XR = extended-release

SODAS = spheroidal oral drug absorption system



รูปที่ 1 ระบบการนำส่ง methylphenidate (MPH) รูปแบบ Osmotic Release Oral System (OROS)
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 11)

แบ่ง หรือทำให้เม็ดยาแตกได้ เนื่องจากจะทำให้รูปแบบการออกฤทธิ์ของยาเสียไป อีกทั้งยังไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่มีปัญหากระเพาะอาหารตึงเครียด เนื่องจากเม็ดยาจะไม่ถูกทำลายซึ่งอาจทำให้เกิดการอุดตันทางเดินอาหารตามมาได้⁸⁻¹⁰

ในปัจจุบันประเทศไทย ได้มีการนำเข้าและจัดจำหน่าย methylphenidate รูปแบบออกฤทธิ์นานเพิ่มขึ้นอีก 1 รายการ ในชื่อการค้า Ritalin LA^{®12} โดยเทคโนโลยีที่ใช้มีความแตกต่างจาก methylphenidate OROS (Concerta[®]) รวมทั้งยังมีข้อมูลที่สำคัญในประเด็นต่าง ๆ

ดังรายละเอียดต่อไปนี้

Methylphenidate SODAS

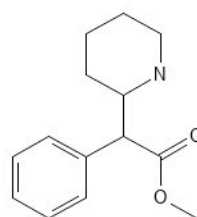
ข้อมูลทั่วไป

ชื่อสามัญ: Methylphenidate¹³

ชื่อทางเคมี: Methyl 2-phenyl-2-piperidin-2-ylacetate¹³

สูตรโมเลกุล: $C_{14}H_{19}NO_2$ มีโครงสร้างทางเคมี ดังแสดงในรูปที่ 2

ผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย: ชื่อการค้า



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ methylphenidate

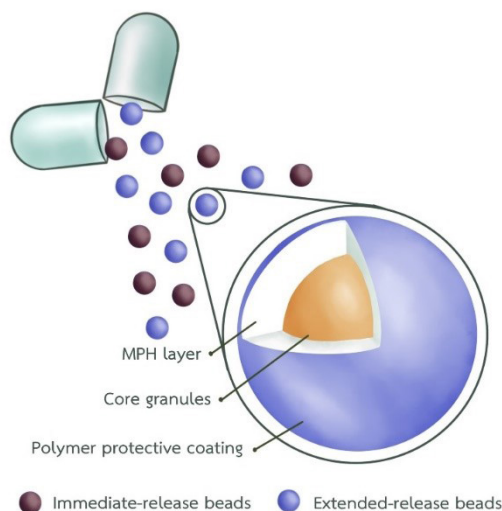
Ritalin LA[®] ขนาด 10, 20, 30 และ 40 มิลลิกรัม/แคปซูล จัดจำหน่ายโดย บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด¹²

รูปแบบการนำส่งยา: SODAS เป็นระบบการนำส่งยาแบบหนึ่งที่มีเทคนิคการปลดปล่อยยาโดยใช้เม็ด beads รูปทรงกลมที่มีขนาด 1-2 มิลลิเมตร ซึ่งประกอบด้วยตัวยาสำคัญและเคลือบด้วยพอลิเมอร์ที่ควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสำคัญในระยะเวลาที่แตกต่างกัน ให้ปลดปล่อยทันที หรือปลดปล่อยแบบทยอย ที่เป็น enteric coated ส่งผลให้ยาแบบนี้สามารถลดจำนวนครั้งในการรับประทานยาต่อวัน อีกทั้งยังลดความผันแปรของระดับยาในเลือดที่ความแตกต่างของอัตราส่วนของระดับยาในเลือดที่ความเข้มข้นสูงสุดต่อระดับยาในเลือดที่ความเข้มข้นต่ำสุด (peak/trough ratios) และสำหรับผู้ที่มีปัญหาในการกลืนยาหรือไม่ชอบรับประทานยาเม็ด สามารถแกะเปลือกแคปซูลแล้วนำเม็ด beads ที่อยู่ภายในแคปซูลมาโรยลงบนอาหารที่จะรับประทานได้ (sprinkle dosing) โดยไม่ส่งผลกระทบต่อระบบการนำส่งยา แต่ห้ามเคี้ยวเม็ด beads เนื่องจากจะทำให้สูญเสียระบบการปลดปล่อยยาแบบทยอยได้^{9,10,14}

ผลิตภัณฑ์ methylphenidate SODAS แต่ละแคปซูล ประกอบด้วยเม็ด beads ที่มีตัวยาสำคัญ methylphenidate ในรูปแบบออกฤทธิ์ได้ทันทีและออกฤทธิ์นาน ในอัตราส่วนร้อยละ 50:50^{9,10,14} ดังแสดงใน **รูปที่ 3**

เภสัชพลศาสตร์

สมองส่วน prefrontal cortex เป็นสมองส่วนที่สำคัญ ในการทำหน้าที่ในการควบคุมพฤติกรรม (behavior) ความสนใจต่อสิ่งเร้าหรือสมาธิ (attention) อารมณ์ (emotion) รวมถึงการวางแผนหรือตัดสินใจเพื่อให้บรรลุเป้าหมาย (executive function) โดยอาศัยการทำงานที่เหมาะสมของสารสื่อประสาท dopamine และ norepinephrine ในการจับกับตัวรับบริเวณ post-synaptic (ตัวรับ D1, D3 สำหรับสารสื่อประสาท dopamine และตัวรับ α 2-adrenergic สำหรับสารสื่อประสาท norepinephrine) ทำให้เกิดการส่งสัญญาณประสาท และการทำหน้าที่ต่าง ๆ ของสมองบริเวณนี้ โดยสารสื่อประสาท dopamine มีหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับ การเรียนรู้ แรงจูงใจ และระบบการให้รางวัล ส่วนสารสื่อประสาท norepi-



รูปที่ 3 ระบบการนำส่ง methylphenidate (MPH) รูปแบบ Spheroidal Drug Absorption System (SODAS) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 14)

nephine มีหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับความจำ ความคิดความเข้าใจ และการตอบสนองต่อสิ่งเร้า¹⁵

ในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น พบว่า สมองส่วน prefrontal cortex มีระดับสารสื่อประสาท dopamine และ norepinephrine ที่ลดลง ก่อให้เกิดกระบวนการส่งสัญญาณประสาทที่ไม่มีประสิทธิภาพ ทำให้เกิดอาการต่าง ๆ ของโรคสมาธิสั้นตามมา โดยพบว่าอาการอยู่ไม่นิ่ง อาการขาดสมาธิ และอาการหุนหันพลันแล่นสัมพันธ์กับการทำงานของสมองบริเวณ prefrontal motor cortex บริเวณ dorsolateral prefrontal cortex และบริเวณ orbital frontal cortex ตามลำดับ¹⁵

Methylphenidate สามารถกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางผ่านการยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท norepinephrine และ dopamine บริเวณ presynaptic neuron ทำให้เพิ่มระดับของ norepinephrine และ dopamine ใน synaptic cleft โดยเฉพาะบริเวณ prefrontal cortex ทำให้รักษาอาการต่าง ๆ ของโรคสมาธิสั้นได้^{6,15}

ขนาดยาของ methylphenidate รูปแบบรับประทาน ที่ใช้ในการรักษาโรคสมาธิสั้น พบว่าจะไม่ทำให้เกิดภาวะพึ่งพิงยา (dependence) จากการกระตุ้นระบบการให้รางวัล (rewards system) ภายในระบบประสาทส่วนกลางได้ อย่างไรก็ตาม การใช้ methylphenidate รูปแบบฉีด ขนาด 0.1-0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และ methylphenidate รูปแบบสูดพ่นเข้าจมูก ขนาด 20-50 มิลลิกรัม พบว่ามีความแรงในการยับยั้งการเก็บกลับสารสื่อประสาท dopamine ได้สูงกว่าโคเคนที่เป็นสารเสพติด อีกทั้ง methylphenidate รูปแบบฉีดและสูดพ่นเข้าจมูกยังสามารถกระจายเข้าสู่สมองได้อย่างรวดเร็วเมื่อเปรียบเทียบกับยารูปแบบรับประทาน ทำให้กระตุ้นระบบการให้รางวัลของร่างกายได้อย่างรวดเร็ว ก่อให้เกิดภาวะพึ่งพิงยาและนำไปสู่การใช้ methylphenidate ในทางที่ผิด¹⁶

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมยา

ยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร โดยมีค่าชีวประ-

สิทธิภาพสัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของ *d-threo*-methylphenidate ร้อยละ 22.8 และ *l-threo*-methylphenidate ร้อยละ 5.3

ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (peak concentration; Cmax) มี 2 ช่วง (bi-model plasma concentration-time profile) โดยระยะเวลาที่ให้ระดับยาในเลือดสูงสุด (time to peak concentration; Tmax) ห่างกันประมาณ 4 ชั่วโมง (Tmax ครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 ประมาณ 2 ชั่วโมง และ 6 ชั่วโมงหลังการรับประทานยาตามลำดับ)^{9,17,18}

อาหารไขมันสูงจะชะลอการดูดซึมยา ส่งผลให้เพิ่มระยะเวลาที่ให้ระดับยาในเลือดสูงสุด และพบว่าไม่ส่งผลต่อระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดครั้งที่ 1 แต่ลดระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดครั้งที่ 2 ลงร้อยละ 25 และไม่ส่งผลต่อปริมาณความเข้มข้นของยาในเลือดทั้งหมด¹⁷

สำหรับการตีแผ่แอลกอฮอล์จะเพิ่มอัตราเร็วในการปลดปล่อยตัวยา โดยที่ความเข้มข้นแอลกอฮอล์ร้อยละ 40 จะทำให้เกิดการปลดปล่อย methylphenidate ร้อยละ 98 ในชั่วโมงแรก จึงควรหลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์ร่วมกับ methylphenidate SODAS¹⁷

การกระจายยา

Methylphenidate มีความสามารถในการจับกับโปรตีนในพลาสมาค่อนข้างต่ำ (ร้อยละ 10-33) และปริมาตรการกระจาย (volume of distribution; Vd) สำหรับ *d-threo*-methylphenidate และ *l-threo*-methylphenidate เท่ากับ 2.65 ± 1.11 ลิตร/กิโลกรัม และ 1.80 ± 0.91 ลิตร/กิโลกรัม ตามลำดับ^{17,18}

การเปลี่ยนแปลงสภาพยา

Methylphenidate ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพด้วยกระบวนการ de-esterification โดยเอนไซม์ carboxyl esterase 1 (CES1) ได้เมแทบอลิต์หลัก คือ alpha-phenyl-2-piperidine acetic acid (ritalinic acid) ซึ่งไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา^{17,18}

การกำจัดยา

Methylphenidate ถูกขับออกทางปัสสาวะร้อยละ

ละ 78-97 และถูกขับออกทางอุจจาระร้อยละ 1-3 โดยยาที่ถูกขับออกทางปัสสาวะส่วนใหญ่อยู่ในรูป ritalinic acid (ร้อยละ 60-86) ซึ่งไม่ออกฤทธิ์ โดยค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาออกจากพลาสมา (terminal elimination half-life; T_{1/2}) ประมาณ 2.5-5.4 ชั่วโมง¹⁹ และอัตราการกำจัดยาออกจากร่างกาย (systemic clearance) สำหรับ *d-threo*-methylphenidate และ *l-threo*-methylphenidate คือ 0.40 ± 0.12 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม และ 0.73 ± 0.28 ลิตร/ชั่วโมง/กิโลกรัม ตามลำดับ^{17,18}

ระยะเวลาในการออกฤทธิ์

6-8 ชั่วโมง หลังการรับประทานยา⁸

การศึกษาทางคลินิก

1. การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง methylphenidate SODAS (Ritalin LA[®]) และยาหลอก

การศึกษาของ Biederman J และคณะ²⁰ (ปี พ.ศ. 2546)

Biederman J และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ methylphenidate SODAS ในการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นที่มีอายุระหว่าง 6-14 ปี จำนวน 134 คน โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS จำนวน 63 คน และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 71 คน รูปแบบการศึกษาเป็น multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel โดยในการศึกษาประกอบด้วยช่วง pre-randomization ซึ่งมีผู้ป่วยผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจำนวน 161 คน และผู้ป่วยทุกคนจะได้รับ methylphenidate SODAS วันละครั้ง (ขนาด 10, 20, 30 หรือ 40 มิลลิกรัม/วัน) โดยจะมีการปรับขนาดยาที่เหมาะสมและเห็นผลในการรักษา ซึ่งใช้ระยะเวลา 4 สัปดาห์ และตามด้วยระยะพัก (washout period) โดยการให้ยาหลอก เป็นระยะเวลาอีก 1 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยที่ผ่านระยะ pre-randomization มีจำนวน 134 คน จากนั้นจะเริ่มการศึกษาวิจัย โดย randomized เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS (ผู้ป่วยแต่ละคนอ้างอิงขนาดยาตามการศึกษาช่วง pre-

randomization) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ระยะเวลาการศึกษาวิจัย 2 สัปดาห์

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ ประเมินประสิทธิภาพของ methylphenidate SODAS เปรียบเทียบกับยาหลอก จากค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงคะแนน Corners ADHD/DSM-IV Scales for teachers (CADS-T) ที่ระยะเวลา 2 สัปดาห์หลังการรักษา เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา (ช่วงสิ้นสุดระยะเวลาคัก)

ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพพบว่า ที่ระยะเวลา 2 สัปดาห์หลังการรักษา ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงคะแนน CADS-T เมื่อเปรียบเทียบกับช่วงระยะเวลาก่อนเริ่มการศึกษา ในกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS มีความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-10.7 ± 15.68 , 2.8 ± 10.59 ตามลำดับ, p -value < 0.0001) และเมื่อพิจารณาในกลุ่มอาการหลักของโรคสมาธิสั้น คือ ขาดสมาธิ และ อยู่ไม่นิ่ง/หุนหันพลันแล่น พบค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงคะแนน CADS-T ในกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS มีความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (p -value < 0.001) และเมื่อพิจารณาการตอบสนองต่อการรักษา โดยใช้ Clinical Global Impression-Improvement Scale (CGI-I) เพื่อประเมินการตอบสนองของผู้ป่วย โดยมีคะแนน 7 ระดับ (แย่ที่สุด แย่มาก แย่ ไม่เปลี่ยนแปลง ดีเล็กน้อย ดีมาก และดีที่สุด) พบว่า มีการตอบสนองที่วัดจากการให้คะแนนระดับดีเล็กน้อย ดีมาก และดีที่สุด ในกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS พบร้อยละ 69.8 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบร้อยละ 40.0

ในด้านความปลอดภัย กลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยในกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS พบรายงาน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของระบบประสาทมากที่สุด (ร้อยละ 9.2) โดยอาการที่พบได้บ่อย คือ ไม่อยากอาหาร นอนไม่หลับ และปวดศีรษะ

ดังนั้น จากการศึกษาจะพบว่าการให้ methyl-

phenidate SODAS รับประทานวันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคสมาธิสั้นที่มีอายุในช่วง 6-14 ปี เหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง methylphenidate SODAS (Ritalin LA[®]) และ methylphenidate OROS (Concerta[®])

การศึกษาของ Lopez F และคณะ²¹ (ปี พ.ศ. 2546)

Lopez F และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพของ methylphenidate ชนิดออกฤทธิ์นาน 2 รูปแบบ ได้แก่ methylphenidate SODAS และ methylphenidate OROS ในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นอายุ 6-12 ปี จำนวน 36 คน ทำการศึกษาในรูปแบบ randomized, single-blind, placebo-controlled, crossover โดยผู้ป่วยทุกคนต้องได้รับ methylphenidate ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน หรือได้รับยาอื่นที่มีขนาดเทียบเท่า จากนั้นเมื่อเข้าร่วมการศึกษาก็จะถูกแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS 20 มิลลิกรัม/วัน, methylphenidate OROS 18 และ 36 มิลลิกรัม/วัน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยแต่ละคนจะถูกสุ่มให้รับแผนการรักษาด้วยยาที่แตกต่างกันทุกวันที่ 7, 14, 21 และ 28 หลังเริ่มการศึกษาวิจัย ทั้งนี้ผู้ป่วยทุกคนจะเคยได้รับการรักษาด้วยยาแต่ละแผนการรักษา

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ methylphenidate SODAS, methylphenidate OROS และยาหลอก ในช่วง 4 ชั่วโมง หลังรับประทานยา เปรียบเทียบกับก่อนเริ่มได้รับยา โดยใช้แบบประเมิน Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn and Pelham Scale (SKAMP) ซึ่งแบบประเมินนี้ใช้วัดความบกพร่องของการทำงานด้านต่าง ๆ ที่สัมพันธ์กับโรคสมาธิสั้นที่พบในห้องเรียนมี 2 ประเด็นที่สำคัญ คือ อาการขาดสมาธิ และ พฤติกรรมในห้องเรียน (deportment) (วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาคือประเด็นเรื่องอาการขาดสมาธิ) โดยนำคะแนนที่ได้ในแต่ละช่วงเวลาที่ทำการศึกษา มาพล็อตกราฟเพื่อคำนวณหาพื้นที่ใต้

กราฟ (area under the curve; AUC) โดยใช้กฎสี่เหลี่ยมคางหมู (trapezoidal rule)

ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพ มีรายงานดังนี้

- จากการประเมิน SKAMP ในด้านอาการขาดสมาธิ พบรายงานค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงของพื้นที่ใต้กราฟ ในช่วงระยะเวลา 4 ชั่วโมงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มให้ยา ในกลุ่ม methylphenidate SODAS ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน ที่มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate OROS ขนาด 18, 36 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-2.48 , -1.36 , -1.55 และ 1.24 ตามลำดับ; p -value = 0.015 , 0.043 , <0.001 ตามลำดับ) และพบการตอบสนองต่อการรักษาสูงสุดในด้านอาการขาดสมาธิ ดังนี้ กลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน พบร้อยละ 54 ที่เวลา 2 ชั่วโมง กลุ่มที่ได้รับ methylphenidate OROS ขนาด 18 มิลลิกรัม/วัน พบร้อยละ 35 ที่เวลา 1 ชั่วโมง และกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate OROS ขนาด 36 มิลลิกรัม/วัน พบร้อยละ 35 ที่เวลา 3 ชั่วโมง

- จากการประเมิน SKAMP ในด้านพฤติกรรม พบรายงานค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงของพื้นที่ใต้กราฟ ในช่วงระยะเวลา 4 ชั่วโมงเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มให้ยา ในกลุ่ม methylphenidate SODAS ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน ที่มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate OROS ขนาด 18, 36 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-1.67 , -0.28 , -0.55 และ 0.95 ตามลำดับ; p -value <0.001 , $=0.004$, <0.001 ตามลำดับ) และพบการตอบสนองต่อการรักษาสูงสุดในด้านพฤติกรรม ดังนี้ กลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน พบร้อยละ 63 ที่เวลา 2 ชั่วโมง กลุ่มที่ได้รับ methylphenidate OROS ขนาด 18 มิลลิกรัม/วัน พบร้อยละ 32 ที่เวลา 8 ชั่วโมง และกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate OROS ขนาด 36 มิลลิกรัม/วัน พบร้อยละ 40 ที่เวลา 6 ชั่วโมง

ในด้านความปลอดภัย ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่ทำการศึกษา พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์น้อยกว่าร้อยละ 3 และพบในระดับความรุนแรงเล็กน้อย เช่น ปวด

ท้อง และคลื่นไส้อาเจียน

ดังนั้นจากการศึกษาพบว่า methylphenidate SODAS และ methylphenidate OROS มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการโรคสมาธิสั้นที่โรงเรียนในเด็กอายุ 6-12 ปี โดยในกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate SODAS จะเห็นผลการรักษาได้ดีใน 4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา แต่ในกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate OROS จะเห็นผลการรักษาหลังรับประทานยาที่ช้ากว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ methylphenidate SODAS เนื่องจากยาทั้ง 2 รูปแบบใช้เทคโนโลยีในการปลดปล่อยยาที่แตกต่างกัน

3. การศึกษาเปรียบเทียบในกลุ่มที่ไม่เคยได้รับ methylphenidate มาก่อนหรือได้รับยาในรูปแบบต่าง ๆ แล้วเปลี่ยนมาเป็น methylphenidate SODAS (Ritalin LA®)

การศึกษาของ Haertling F และคณะ²² (ปี พ.ศ. 2558)

Haertling F และคณะ ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ methylphenidate SODAS ในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจำนวน 262 คน โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาประกอบด้วยผู้ป่วยใหม่ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยโรคสมาธิสั้นและไม่ได้รับยารักษาใด ๆ มาก่อน และกลุ่มที่ได้รับ methylphenidate ในรูปแบบต่าง ๆ มาก่อน (ยกเว้น methylphenidate SODAS) จากนั้นผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับ methylphenidate SODAS ทำการศึกษาในรูปแบบ prospective, multicenter, observational

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ เปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาโรคสมาธิสั้นก่อนและหลังได้รับ methylphenidate SODAS โดยใช้การประเมิน Clinical Global Impression Severity (CGI-s) (แบบประเมินความรุนแรงของโรค โดยประเมิน 4 ด้านที่สำคัญ คือ อาการขาดสมาธิ อาการหุนหันพลันแล่น อาการอยู่นิ่ง และปัญหาด้านการเรียน โดยมีคะแนน 4 ระดับ คือ ไม่มีอาการ อาการเล็กน้อย อาการปานกลาง และอาการรุนแรงผิดปกติ) ระยะเวลาการศึกษาวิจัย 3 เดือน

จากการศึกษาวิจัย ผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจำนวน 262 คน ประกอบด้วยผู้ป่วยใหม่ที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยามา

ก่อนจำนวน 50 คน (ร้อยละ 19.1) และผู้ป่วยที่ได้รับ methylphenidate ในรูปแบบต่าง ๆ มาก่อน จำนวน 212 คน (ร้อยละ 80.9) ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพพบว่า ผู้ป่วยทั้งหมดหลังได้รับ methylphenidate SODAS มีคะแนน CGI-s ที่ตอบสนองต่อการรักษาจำนวน 137 คน (ร้อยละ 59.4) โดยพบอาการที่ตอบสนองดีขึ้นต่อการรักษา คือ อาการขาดสมาธิ (ร้อยละ 64.4) อาการหุนหันพลันแล่น (ร้อยละ 51.3) และอาการอยู่นิ่ง (ร้อยละ 44.8) ตามลำดับ เมื่อพิจารณารายกลุ่มย่อย พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ methylphenidate ในรูปแบบต่าง ๆ มาก่อน เมื่อเปลี่ยนมาใช้ methylphenidate SODAS ด้วยเหตุผลไม่ตอบสนองต่อการรักษาก่อนหน้านี้หรือเหตุผลอื่น ๆ เช่น ปัญหาการทนต่อยา มีคะแนน CGI-s ที่ตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 74.4 และ 74.6 ตามลำดับ

เมื่อประเมินคุณภาพชีวิตทั้งผู้ปกครองและเด็กหลังได้รับ methylphenidate SODAS พบว่า มีคุณภาพชีวิตในภาพรวมที่ดีขึ้น (ร้อยละ 61.0 จากการประเมินของผู้ปกครอง และร้อยละ 63.7 จากการประเมินของเด็ก) เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับ methylphenidate SODAS (ร้อยละ 38.7 จากการประเมินของผู้ปกครอง และร้อยละ 28.3 จากการประเมินของเด็ก) และพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่ทุกข์ทรมานจากภาระโรค (burden disease) ลดลงจากร้อยละ 40.7 เป็น 15.1 หลังได้รับ methylphenidate SODAS

ในด้านความปลอดภัย พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังได้รับ methylphenidate SODAS ทั้งหมด ร้อยละ 10.7 โดยระดับความรุนแรง ระดับเล็กน้อยพบร้อยละ 30.2 ระดับปานกลางพบร้อยละ 39.7 และระดับรุนแรงพบร้อยละ 22.0 โดยอาการที่พบบ่อย คือ ไม่อยากอาหาร ปวดท้อง คลื่นไส้ และอาเจียน

ดังนั้น จากการศึกษาพบว่า methylphenidate SODAS มีประสิทธิผลในการใช้รักษาในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น เมื่อนำมาใช้ในทางปฏิบัติ (routine practice) สามารถลดอาการแสดงหลักของโรค ลดความรุนแรง และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

ข้อบ่งใช้

รักษาโรคสมาธิสั้น ในเด็กอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไปและในผู้ใหญ่ (อายุ 18-60 ปี)^{17,18}

ขนาดและวิธีการใช้ยา

ขนาดยาในเด็ก (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 6 ปี) แนะนำขนาดเริ่มต้น คือ 20 มิลลิกรัม/วัน และขนาดยาที่ใช้สูงสุดไม่เกิน 60 มิลลิกรัม/วัน^{17,18}

ขนาดยาในผู้ใหญ่ (อายุ 18-60 ปี) แนะนำขนาดเริ่มต้น คือ 20 มิลลิกรัม/วัน และขนาดยาที่ใช้สูงสุดไม่เกิน 80 มิลลิกรัม/วัน^{17,18}

หากผู้ป่วยกำลังใช้ methylphenidate ชนิดออกฤทธิ์ทันทีอยู่สามารถเปลี่ยนเป็น methylphenidate SODAS ได้ด้วยขนาดยาต่อวันที่เท่ากัน^{17,18}

ขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยแต่ละคน ให้ปรับตามการตอบสนองของผู้ป่วยโดยแนะนำให้สามารถปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นได้สัปดาห์ละครั้ง และหากผู้ป่วยไม่มีการตอบสนองต่อการรักษาหลังได้รับยาในขนาดการรักษาเป็นระยะเวลาประมาณ 1 เดือน แนะนำให้หยุดการใช้ยา¹⁸

หากการออกฤทธิ์ของ methylphenidate SODAS ไม่สามารถควบคุมอาการของโรค ADHD จนถึงช่วงเย็นได้ หรือมีพฤติกรรมที่ผิดปกติ อีกทั้งอาการดังกล่าวรบกวนการใช้ชีวิตของผู้ป่วย อาจพิจารณาเพิ่ม methylphenidate ชนิดออกฤทธิ์ทันที ในขนาดต่ำช่วงเย็นเพื่อช่วยควบคุมอาการได้¹⁸

แนะนำให้รับประทาน methylphenidate SODAS ในช่วงเช้า สามารถรับประทานยาพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้ อีกทั้งยังสามารถแกะแคปซูลแล้วโรยเม็ด beads ที่บรรจุด้วยยาสำคัญพร้อมอาหารที่รับประทานได้ โดยต้องไม่โรยในอาหารที่อุ่นหรือร้อน และห้ามเคี้ยว บด หรือทำให้เม็ด beads แตก เนื่องจากจะทำให้สูญเสียระบบการนำส่งยาแบบออกฤทธิ์นานได้^{9,17,18}

การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ

การใช้ยาในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 6 ปี และผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 60 ปี

ไม่แนะนำให้ใช้ methylphenidate SODAS ในประชากรทั้ง 2 กลุ่มนี้ เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย^{17,18}

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

ไม่แนะนำให้ใช้ methylphenidate SODAS ในหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากพบรายงานความผิดปกติของทารกแต่กำเนิด (birth defects) รวมทั้งโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (cardiac malformation) ที่เกิดจากมารดาที่ได้รับ methylphenidate ในขณะตั้งครรภ์ในไตรมาสที่ 1 เมื่อเปรียบเทียบกับทารกที่เกิดจากมารดาที่ไม่ได้รับ methylphenidate ระหว่างตั้งครรภ์²³ อีกทั้งยังพบรายงานภาวะทารกวิรูปในสัตว์ทดลอง (กระต่าย)^{17,18}

การใช้ยาในมารดาให้นมบุตร

ข้อมูลการการใช้ methylphenidate SODAS ในมารดาให้นมบุตรมีจำกัด และเมื่อพิจารณาค่า relative infant dose (RID) หรือ maternal weight-adjusted dosage พบว่า มีค่า RID ร้อยละ 0.16-0.7 ซึ่งโดยทั่วไปที่มีค่า RID มากกว่าร้อยละ 10 จัดอยู่ใน level of concern คือควรใช้ยานี้ในมารดาให้นมบุตรด้วยความระมัดระวัง

ดังนั้น การใช้ methylphenidate SODAS ให้พิจารณาตามความจำเป็นในการใช้ยาของมารดา และในทารกที่มารดามีการใช้ methylphenidate SODAS ให้เฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่น กระวนกระวายนอนไม่หลับ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด^{17,18,24}

การใช้ยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ทำให้ยังไม่มีคำแนะนำในการปรับขนาด methylphenidate อย่างไรก็ตามในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องคาดว่าส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาน้อย เนื่องจากพบ methylphenidate parent drug ที่ไม่ถูกเปลี่ยนสภาพที่ติดด้วยสารที่บ่งชี้ถูกขับออกทางปัสสาวะในปริมาณน้อยกว่าร้อยละ 1 และ ritalinic acid ที่เป็นเมแทบอลิต์หลักที่ขับออกทางไตก็มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาน้อยมากหรืออาจไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเลย^{17,18}

การใช้ยาในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ทำให้ไม่มีคำแนะนำในการปรับขนาด methylphenidate อย่างไรก็ตามในผู้ที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องคาดว่าส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาน้อย เนื่องจากการเปลี่ยนสภาพยาไปเป็น ritalinic acid นั้นเกิดโดยเอนไซม์ nonmicrosomal hydrolytic esterase ซึ่งสามารถพบได้ทั่วร่างกาย^{17,18}

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ methylphenidate SODAS^{2,17,18} ดังแสดงในตารางที่ 2

อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อยแต่ถือว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง^{2,17,18,25-27} ดังนี้

1. อาการทางจิตเวช

พบรายงานการเกิดภาวะอาการทางจิตหรืออาการ mania ในทุกช่วงอายุของผู้ที่ได้รับ methylphenidate รวมทั้งยายังสามารถกระตุ้นให้อาการดังกล่าวกำเริบในผู้ที่มีประวัติเคยตรวจพบอาการมาก่อน และพบด้วยว่า methylphenidate สามารถกระตุ้นให้เกิดอาการก้าวร้าวรุนแรงในเด็กได้ โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ ผู้ที่มี

ประวัติเคยมีอาการทางจิตเวชมาก่อน ผู้ที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคทางจิตเวช เช่น โรคจิตเภท โรคอารมณ์สองขั้ว โรคซึมเศร้า รวมถึงผู้ที่มีอายุน้อย (เด็ก วัยรุ่น และวัยรุ่นใหญ่ตอนต้น)

ดังนั้น ควรประเมินประวัติโรคทางจิตเวชก่อนเริ่ม methylphenidate หากยังพบอาการทางจิตเวชอยู่ อาจพิจารณาหลีกเลี่ยงการใช้ยา หรือหากเกิดอาการทางจิตเวชขณะที่มีการใช้ยาอยู่ ให้พิจารณาประโยชน์และความเสี่ยงของการใช้ methylphenidate

2. อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด

พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือด คือ การเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ การเพิ่มขึ้นของความดันโลหิต ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน ภาวะโรคหลอดเลือดสมอง ในผู้ที่ได้รับ methylphenidate โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ ผู้ที่มีความผิดปกติของโครงสร้างของหัวใจ ผู้ที่ได้รับยาที่มีความเสี่ยงในการเกิด QT prolongation ร่วมด้วย

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการศึกษาของ Zang L และคณะ²⁵ ในปี พ.ศ. 2565 จำนวน 19 การศึกษา (รูปแบบการศึกษาเชิงสังเกต)

ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์และแนวทางการจัดการในผู้ที่ได้รับ methylphenidate SODAS^{2,17,18}

อาการไม่พึงประสงค์	คำแนะนำและแนวทางการจัดการ
พบบ่อยมาก (very common) ($\geq$ ร้อยละ 10)	
ความอยากอาหารลดลง น้ำหนักลด	รับประทานยาร่วมกับอาหารแคลอรีสูง หรือพิจารณาเพิ่ม cyproheptadine เพื่อเพิ่มความอยากอาหาร
นอนไม่หลับ	รับประทานยามื้อเช้า หรือพิจารณาใช้ยาที่มีฤทธิ์ช่วยนอนหลับในตอนก่อนนอน เช่น guanfacine, clonidine, melatonin
พบบ่อย (common) ($\geq$ ร้อยละ 1 และ $<$ ร้อยละ 10)	
ปวดท้อง	รับประทานยาพร้อมอาหาร หรืออาจปรับลดขนาดยาให้ต่ำที่สุด
ปวดศีรษะ	พิจารณาใช้ยาบรรเทาอาการปวด เช่น paracetamol, ibuprofen
อาการหงุดหงิด/อาการสั่น เมื่อมีปัจจัยกระตุ้น	ประเมินสภาวะร่วมอื่น ๆ เช่น bipolar disorder ลดขนาดยา หรือพิจารณาเพิ่ม mood stabilizer หรือ atypical antipsychotic

ผู้เข้าร่วมวิจัย 3,931,532 คน โดยประกอบด้วย เด็ก วัย-
รุ่น และผู้ใหญ่ ไม่พบความสัมพันธ์ของการใช้ยารักษา
ADHD กับความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของระบบ
หัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามพบความสัมพันธ์ของความเสี่ยงของการเกิดความ
ผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือดกับยาที่ใช้รักษา
ADHD ในผู้ที่มีความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด
อยู่เดิม

ดังนั้น ควรประเมินปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการไม่
พึงประสงค์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยไม่แนะนำ
ให้ใช้ methylphenidate ในผู้ที่มีโครงสร้างของหัวใจผิดปกติ และแนะนำให้ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนเริ่ม me-
thylphenidate ในผู้ที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด ตรวจติดตามความดันโลหิตและอัตราการเต้นของ
หัวใจหลังได้รับ methylphenidate

3. ภาวะการเจริญเติบโตช้า

ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 12 ปี ที่ได้รับ methyl-
phenidate เป็นระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 3 ปี พบ
รายงานการเจริญเติบโตที่ช้า มีการเปลี่ยนแปลงของส่วน
สูงและน้ำหนักที่น้อย อีกทั้งยังพบความเสี่ยงในการเกิด
ภาวะกระดูกพรุน โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ ระยะเวลา
และขนาดยาสะสมของ methylphenidate ที่ได้รับ

ดังนั้น ควรตรวจติดตามภาวะการเจริญเติบโต และ
หากพบภาวะการเจริญเติบโตที่ช้าลงไม่เป็นไปตามวัย
อาจพิจารณาการรักษาอื่นเพิ่มเติม อีกทั้งอาจพิจารณา
หยุดยาชั่วคราว (drug holiday) ในวันที่ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้อง
ทำกิจกรรมที่สำคัญ

4. อาการชัก

พบรายงานการเกิดอาการชัก ในผู้ที่ได้รับ me-
thylphenidate เนื่องจากยาสามารถลด seizure thresh-
old ได้ โดยพบอุบัติการณ์อาการชักที่สูงในช่วงระยะ
เวลา 30 วันแรกหลังเริ่ม methylphenidate เมื่อเปรียบ
เทียบกับช่วงก่อนได้รับยาหรือการได้รับยาติดต่อกันมา
เป็นระยะเวลานาน อีกทั้งยังมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอื่น ๆ
เช่น เด็กที่เกิดก่อนกำหนด เด็กที่มีประวัติบาดเจ็บจากการ
คลอด มีประวัติบาดเจ็บที่ศีรษะ มีการติดเชื้อในระบบ

ประสาทส่วนกลาง²⁶

ดังนั้น ในช่วงแรกของการรับประทาน methyl-
phenidate ควรเฝ้าระวังอาการชัก โดยเฉพาะผู้ที่มี
ประวัติบาดเจ็บที่สมอง และหากมีอาการชัก ควรหยุดยา
แล้วหาสาเหตุและรักษาอาการชักที่เกิดขึ้น

5. ความผิดปกติของการมองเห็น

ในเด็กที่อายุ 6-13 ปี ที่ได้รับ methylphenidate
เป็นระยะเวลา 12 เดือน พบรายงานการลดลงของระดับ
สายตา (visual acuity) และการปรับโฟกัสของเลนส์ตา
(accommodation disorder) โดยพบว่า มีการลดลงของ
กำลังเพ่งของเลนส์ตา (accommodation amplitude)
ซึ่งส่งผลต่อการมองเห็นระยะใกล้ และทำให้เกิดตาพร่า
มัวได้²⁷

ดังนั้น ผู้ที่ได้รับ methylphenidate เป็นระยะ
เวลานาน ควรตรวจติดตามค่าระดับสายตาเป็นประจำ
และหากพบปัญหาเกี่ยวกับดวงตาและการมองเห็น ควร
เข้ารับการรักษากับจักษุแพทย์ทันที

อันตรกิริยาระหว่างยา

ด้านเภสัชจลนศาสตร์

การเปลี่ยนแปลง pH ในระบบทางเดินอาหาร จาก
การให้ยาสะเทินกรดและยาลดการหลั่งกรดในระบบ
ทางเดินอาหาร พบว่าส่งผลต่อการปลดปล่อยของ me-
thylphenidate SODAS เนื่องจากในแคปซูลของยามีเม็ด
beads ชนิดออกฤทธิ์นาน ซึ่งเป็น enteric coated เมื่อ
pH ในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น จะทำให้ enteric coated
สลาย ทำให้ตัวยาสลายและดูดซึมเพิ่มขึ้นตามมา ซึ่งอาจ
ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากระดับยาที่เพิ่มขึ้น และ
ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของเม็ด beads ชนิดออกฤทธิ์
นานที่สั้นลง อย่างไรก็ตามเอกสารกำกับยาไม่ได้มีข้อห้าม
ใช้ยาสะเทินกรดและยาลดการหลั่งกรดในระบบทางเดิน
อาหารร่วมกับ methylphenidate SODAS เนื่องจาก
ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกถึงผลกระทบของการเพิ่ม pH
ของทางเดินอาหารหลังได้ยาสะเทินกรดและยาลดการ
หลั่งกรดร่วมกับ methylphenidate SODAS หากมี
ความจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน ควรติดตามประสิทธิภาพและ

อาการไม่พึงประสงค์หลังการใช้ยาอย่างใกล้ชิด^{17,18}

Methylphenidate ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 ดังนั้น ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 จึงไม่ส่งผลต่อระดับ methylphenidate ในเลือด อีกทั้ง methylphenidate ก็ไม่มีคุณสมบัติในการเหนี่ยวนำและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 เช่นกัน^{17,18}

อย่างไรก็ตาม พบรายงานข้อมูลจากกรณีศึกษาเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่าง methylphenidate กับ warfarin ยารักษาโรคลมชัก เช่น phenobarbital, phenytoin, primidone และยาด้านอาการซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic เช่น imipramine, clomipramine, desipramine โดยพบรายงานระดับยาที่ใช้ร่วมเพิ่มสูงขึ้น และผลข้างเคียงที่เพิ่มมากขึ้นของยา warfarin ยาแก้ชัก และยาด้านอาการซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic เมื่อใช้ร่วมกับ methylphenidate^{17,18}

อย่างไรก็ตามยังไม่พบการศึกษาเพื่อยืนยันถึงอันตรกิริยาระหว่างยาดังกล่าวในกลุ่มประชากรจำนวนมาก ดังนั้น หากมีการใช้ methylphenidate ร่วมกับ warfarin ยารักษาโรคลมชัก และยาด้านอาการซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic ควรตรวจติดตามระดับยาในเลือด (หากตรวจวัดระดับยาในเลือดได้) ผลทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา เช่น international normalized ratio (INR) และอาการไม่พึงประสงค์ของยาที่ใช้ร่วมดังกล่าว เพื่อนำมาปรับขนาดยาให้เหมาะสม ในช่วงที่มีการเริ่มหรือหยุดการใช้ methylphenidate^{17,18}

ด้านเภสัชพลศาสตร์

Methylphenidate ออกฤทธิ์โดยเพิ่มสารสื่อประสาทที่สำคัญ คือ norepinephrine และ dopamine ดังนั้น หากมีการใช้ยาร่วมกับยาที่เพิ่มสารสื่อประสาทที่สำคัญดังกล่าวก็จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการเพิ่มสารสื่อประสาท norepinephrine และ dopamine และหากใช้ร่วมกับยาที่ลดการทำงานของสารสื่อประสาท norepinephrine และ dopamine ก็จะทำให้ประสิทธิภาพจากการรักษาโรคของยาที่ใช้ร่วม

ลดลง^{17,18} อันตรกิริยาระหว่าง methylphenidate กับกลุ่มยาอื่น ๆ ในด้านเภสัชพลศาสตร์ที่สำคัญ ดังแสดงใน **ตารางที่ 3**

จากผลของอันตรกิริยาระหว่างยา ด้านเภสัชพลศาสตร์ดังกล่าว จึงไม่แนะนำให้มีการใช้ methylphenidate ร่วมกับยากลุ่ม monoamine oxidase inhibitors (contraindication) เนื่องจากทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงวิกฤติซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตได้ ส่วนผลของอันตรกิริยาระหว่าง methylphenidate และยากลุ่มอื่น ๆ ให้มีการเฝ้าระวังผลของอันตรกิริยาระหว่างยาอย่างใกล้ชิดเพื่อที่จะทำการรักษาได้ทันเวลาที่ และหากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการเกิดผลจากอันตรกิริยาระหว่างยา อาจพิจารณาหลีกเลี่ยงการใช้ methylphenidate ร่วมกับยากลุ่มนั้น ๆ^{17,18}

ข้อห้ามใช้

Methylphenidate SODAS มีข้อห้ามใช้ ดังต่อไปนี้^{17,18}

- ผู้ป่วยที่แพ้ methylphenidate หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ของยา
- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย Motor Tics Tourette's syndrome หรือมีประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัย Tourette's syndrome
- ผู้ป่วยที่มีภาวะวิตกกังวล
- ผู้ป่วยที่มีอาการกระสับกระส่าย
- ผู้ป่วยโรคต่อหิน
- ผู้ป่วยที่มีโรคต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน
- ผู้ป่วยที่มีภาวะความผิดปกติของโครงสร้างหัวใจ เช่น ภาวะความดันโลหิตสูงรุนแรง หัวใจขาดเลือดรุนแรง โรคเส้นเลือดแดงอุดตัน หัวใจวาย หัวใจผิดปกติแต่กำเนิดที่มีผลกระทบต่อระบบไหลเวียนเลือด กล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หัวใจเต้นผิดจังหวะจนเสียชีวิต และ โรคที่เกิดจากการบกพร่องของ ion channel
- ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกที่ประกอบด้วยเซลล์ chromaffin (phaeochromocytoma)
- การใช้ร่วมกับยากลุ่ม non-selective, irrever-

ตารางที่ 3 อันตรกิริยาที่สำคัญระหว่าง methylphenidate และยากลุ่มต่าง ๆ^{17,18}

กลุ่มยา	ตัวอย่างยา	ผลของอันตรกิริยาระหว่างยา
Antihypertensive drugs	- Angiotensin-converting-enzyme inhibitors เช่น enalapril - Angiotensin II receptor blockers เช่น losartan - Beta blockers เช่น propranolol - Calcium-channel blockers เช่น amlodipine - Potassium-sparing และ thiazide diuretics เช่น hydrochlorothiazide, spironolactone	ลดประสิทธิภาพของยาลดความดันโลหิต
Dopaminergic drugs	Antiparkinson เช่น levodopa, bromocriptine	เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการเพิ่ม dopamine เช่น psychosis
Dopamine antagonist drugs	Antipsychotics เช่น haloperidol, risperidone	ลดประสิทธิภาพของยา antipsychotic
Halogenated anesthetic drugs	Sevoflurane, desflurane, isoflurane	เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะความดันโลหิตสูง และอัตราการเต้นของหัวใจที่สูงขึ้นในขณะที่ทำการผ่าตัด
Monoamine oxidase inhibitors	Moclobemide	ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงวิกฤติ (hypertensive crisis)
Serotonergic drugs	- Selective serotonin reuptake inhibitors เช่น fluoxetine - Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors เช่น venlafaxine	เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะ serotonin syndrome

sible monoamine oxidase inhibitors หรือเพียงหยุดยามาไม่เกิน 2 สัปดาห์

คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา

จากคำแนะนำในการรักษาโรคสมาธิสั้นของ American Academy of Pediatrics (AAP) (พ.ศ. 2562)²⁸, British Association for Psychopharmacology (BAP) (พ.ศ.2557)²⁹ และ Canadian ADHD Practice Guidelines (CAP-G) (พ.ศ.2561)³⁰ แนะนำให้มีการประเมินผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา โดยประเมินประวัติความเจ็บป่วยทางการแพทย์ โดยเฉพาะโรคหัวใจและหลอดเลือด ประวัติความเจ็บป่วยทางจิตเวช ประวัติการใช้ยาอื่น ๆ รวมถึงการใช้สารเสพติดและการติดยา

ทัศนคติต่อการรักษาด้วยยา รวมถึงการตรวจร่างกายและ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อป้องกันความเสี่ยงที่อาจเกิดจากการใช้ยา โดยการเลือกใช้ในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น จะพิจารณาร่วมกันทั้งแพทย์ ผู้ป่วย ผู้ปกครอง และควรประเมินผลการรักษา ผลข้างเคียงและความสม่ำเสมอจากการใช้ยาเป็นระยะ²⁸⁻³⁰

กลุ่มยาที่เป็นทางเลือกแรกสำหรับการรักษาโรคสมาธิสั้น คือ ยาในกลุ่ม stimulants เนื่องจากพบรายงานการรักษาโรคสมาธิสั้นที่มีประสิทธิภาพสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยากกลุ่ม non-stimulants (effect size เท่ากับ 1 และ 0.7 ตามลำดับ) โดยสามารถเลือกใช้ยาทั้งในรูปแบบออกฤทธิ์สั้นหรือรูปแบบออกฤทธิ์นาน และสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา สามารถเปลี่ยนเป็นยารายการอื่นในกลุ่ม stimulants ได้²⁸⁻³⁰

สำหรับ BAP²⁹ แนะนำยาในกลุ่ม stimulants ที่เป็นทางเลือกแรกสำหรับการรักษาโรคสมาธิสั้น คือ methylphenidate และ dexamphetamine โดย methylphenidate รูปแบบออกฤทธิ์นานถูกแนะนำให้ใช้ในเด็ก เนื่องจากรับประทานวันละครั้ง ทำให้สะดวกในการบริหารยา อีกทั้งยังลดการถูกตีตราทางสังคมจากเรื่องการรับประทานยา และการใช้ methylphenidate รูปแบบออกฤทธิ์นานในผู้ใหญ่ก็มีข้อมูลช่วยลดความเสี่ยงในการนำยาไปใช้ในทางที่ผิดและเพิ่มความร่วมมือในการบริหารยา

สำหรับ CAP-G³⁰ แนะนำยาในกลุ่ม stimulants รูปแบบออกฤทธิ์นานเป็นทางเลือกแรกในการรักษาโรคสมาธิสั้น เนื่องจากมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ยา ไม่ว่าจะเป็นเรื่องการรับประทานที่เป็นส่วนตัว ไม่ต้องนำยาไปที่ทำงานหรือโรงเรียน เพิ่มความร่วมมือในการรับประทานยา

สำหรับในประเทศไทย ยาในกลุ่ม stimulants มีเพียง 1 รายการ คือ methylphenidate โดยมีทั้งในรูปแบบออกฤทธิ์สั้นและแบบออกฤทธิ์นาน อย่างไรก็ตาม methylphenidate ในรูปแบบออกฤทธิ์นาน ไม่ได้อยู่ในรายการบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้น ควรพิจารณาในด้านเศรษฐฐานะของผู้ป่วยก่อนการเริ่มใช้ยา

อภิปราย

จากการทบทวนวรรณกรรม methylphenidate ถือเป็นยาทางเลือกแรกที่เหมาะสมในการรักษาโรคสมาธิสั้นทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ เนื่องจากพบรายงานประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาโดยเฉพาะอาการหลักของโรค อย่างไรก็ตาม methylphenidate มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้น (ประมาณ 4 ชั่วโมง) ทำให้ต้องรับประทานยาวันละหลายครั้ง ในผู้ป่วยบางรายต้องนำยาติดตัวไปที่โรงเรียน หรือที่ทำงาน ซึ่งในผู้ป่วยบางรายอาจเกิดการถูกตีตราทางสังคม ถูกล้อเลียน จากการรับประทานยาที่ไม่เป็นส่วนตัวส่งผลต่อความร่วมมือในการรับประทานยาตามมา อีกทั้งในเด็กเล็กบางราย ต้องพึ่งพาคุณครูช่วยบริหารยาให้ตรงตามเวลาที่กำหนด ก่อให้เกิดภาระของคุณครูที่โรงเรียน

จากปัญหาระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ methylphenidate ที่สั้นจึงมีการพัฒนารูปแบบยาให้ออกฤทธิ์ให้นานขึ้น โดยใช้เทคโนโลยีที่แตกต่างกัน การนำส่งยาบางเทคโนโลยีจำเป็นต้องรับประทานยาทั้งเม็ด ไม่สามารถแบ่งรับประทานยาได้ เนื่องจากการแบ่งจะทำลายระบบการนำส่งยารูปแบบออกฤทธิ์นานและทำให้ผู้ป่วยได้รับยาปริมาณมากเกินไป ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ตามมา และในบางรูปแบบยามีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ที่นาน (ประมาณ 12 ชั่วโมง) ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาในช่วงเย็น เช่น ความอยากอาหารที่ลดลง ทำให้ไม่รับประทานอาหารในช่วงเย็น ก่อให้เกิดปัญหาน้ำหนักตัวที่น้อยโดยเฉพาะเด็กและวัยรุ่น ภาวะนอนไม่หลับ อีกทั้งระยะเวลาที่เริ่มออกฤทธิ์ของยารูปแบบออกฤทธิ์นานในบางรูปแบบยังมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ที่ช้า ทำให้ไม่สามารถบรรเทาอาการได้อย่างรวดเร็ว

Methylphenidate SODAS ได้รับการออกแบบให้ออกฤทธิ์นาน ใช้ระบบ SODAS ในการนำส่งยา โดยยาจะประกอบด้วยเม็ด beads ที่มีตัวยาสำคัญในรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีและรูปแบบออกฤทธิ์นานรูปแบบ enteric coated ร้อยละ 50 : 50 โดยยาเริ่มออกฤทธิ์ได้เร็ว (ประมาณ 2 ชั่วโมง) และมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ประมาณ

6-8 ชั่วโมง ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำคือ 20 มิลลิกรัม/วัน โดยขนาดยาสูงสุดคือ 60 มิลลิกรัม/วัน สำหรับเด็กและ 80 มิลลิกรัม/วัน สำหรับผู้ใหญ่ โดยผู้ที่รับประทาน methylphenidate รูปแบบออกฤทธิ์สั้นอยู่เดิม สามารถเปลี่ยนมาใช้ methylphenidate SODAS ในขนาดยาต่อวันที่เท่ากัน ระยะเวลาการรับประทานยาแนะนำรับประทานวันละครั้งตอนเช้า และผู้ที่มีปัญหาในการกลืนเม็ดยาหรือไม่สะดวกรับประทานยาแคปซูลทั้งเม็ดใหญ่ สามารถแกะเปลือกแคปซูล แล้วโรยเม็ด beads ลงในน้ำหรืออาหารอ่อนหภูมิปกติ เพื่อช่วยในการรับประทานได้

บทสรุป

Methylphenidate SODAS เป็นยาที่ใช้ระบบ SODAS ในการนำส่งยา โดยมีระยะเวลาที่เริ่มออกฤทธิ์ที่เร็วและระยะเวลาในการออกฤทธิ์ที่นาน รับประทานยาเพียงวันละครั้ง สามารถใช้ในผู้ที่มีปัญหาการกลืนยาได้จึงเพิ่มความร่วมมือในการรับประทานยาและคุณภาพชีวิต และมีรายงานประสิทธิภาพในการรักษาโรคสมาธิสั้นไม่แตกต่างจาก methylphenidate รูปแบบอื่น ๆ ดังนั้น methylphenidate SODAS จึงถือว่าเป็นอีกทางเลือกในการรักษาโรคสมาธิสั้นทั้งในเด็กอายุตั้งแต่ 6 ปี และผู้ใหญ่

เอกสารอ้างอิง

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Data and statistics about ADHD [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/data.html>
- Dopheide JA, Pliszka SR. Attention deficit/hyperactivity disorder. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. Pharmacotherapy: a pathophysiological approach. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014. p.957-71.
- Boon-yasidhi V. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. J Psychiatr Assoc Thailand [Internet]. 2012 [cited 2023 Jan 5];57(4):373-86. Available from: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JPAT/article/view/5792>
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. p.59-66.
- Thapar A, Cooper M, Jefferies R, Stergiakouli E. What causes attention deficit hyperactivity disorder?. Arch Dis Child. 2012;97(3):260-5. doi: 10.1136/archdischild300482-2011-.
- Brown KA, Samuel S, Patel DR. Pharmacologic management of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a review for practitioners. Transl Pediatr. 2018;7(1):36-47. doi: 10.21037/tp.2017.08.02.
- Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, Pelaz A, Gagliano A, Doepfner M. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. BMC Psychiatry. 2013;13(1):237. doi: 10.1186/1471-244X-13-237.
- Liu F, Muniz R, Minami H, Silva RR. Review and comparison of the long acting methylphenidate preparations. Psychiatr Q. 2005;76(3):259-69. doi: 10.1007/s0-2979-005-11126.
- Maldonado R. Comparison of the pharmacokinetics and clinical efficacy of new extended-release formulations of methylphenidate. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(8):1001-14. doi: 10.1517/17425255.2013.786041.
- Patrick KS, González MA, Straughn AB, Markowitz JS. New methylphenidate formulations for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Expert Opin Drug Deliv. 2005;2(1):121-43. doi: 10.1517/17425247.2.1.121.
- Majeed MH, Zafar MK. ADHD symptoms are stable, then a sudden relapse. Curr Psychiatr [Internet].

- 2016 [cited 2023 Apr 2];15(10):26-30. Available from: <https://www.mdedge.com/psychiatry/article/114026/adhd/adhd-symptoms-are-stable-then-sudden-relapse>
12. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ตรวจสอบการอนุญาต [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข; 2566 [สืบค้นเมื่อ 2 เม.ย. 2566]. สืบค้นจาก: https://porta.fda.moph.go.th/fda_search_all/main/search_center_main.aspx
13. National Library of Medicine. PubChem, compound summary methylphenidate [Internet]. Bethesda, Maryland: National Library of Medicine; 2023 [cited 2023 Apr 6]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methylphenidate>
14. Siddiqui MA. SODAS® (Spheroidal oral drug absorption system) [Internet]. n.p.: Pharmaceutical Research; 2012 [cited 2023 Apr 6]. Available from: <https://pharmaceuticalresearch.wordpress.com/2012/07/05/sodas-spheroidal-oral-drug-absorption-system/>
15. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 5th ed. Cambridge, England: Cambridge University Press; 2022. p.449-85.
16. Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry*. 2003;160(11):1909-18. doi: 10.1176/appi.ajp.160.11.1909.
17. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Ritalin LA® (methylphenidate hydrochloride extended-release capsules) prescribing information [Internet]. New Jersey: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2021 [cited 2023 Apr 5]. Available from: https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/ritalin_la.pdf
18. Novartis (Thailand) Ltd. Ritalin LA® [package insert]. Bangkok (Thailand): Novartis (Thailand) Ltd; 2021.
19. Markowitz JS, Straughn AB, Patrick KS, DeVane CL, Pestreich L, Lee J, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate after oral administration of two modified-release formulations in healthy adults. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(4):393-401. doi: 10.2165/00003088-200342040-00007.
20. Biederman J, Quinn D, Weiss M, Markabi S, Weidenman M, Edson K, et al. Efficacy and safety of Ritalin LA®, a new, once daily, extended-release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Paediatr Drugs*. 2003;5(12):833-41. doi: 10.2165/00148581-200305120-00006.
21. Lopez F, Silva R, Pestreich L, Muniz R. Comparative efficacy of two once daily methylphenidate formulations (Ritalin LA® and Concerta®) and placebo in children with attention deficit hyperactivity disorder across the school day. *Paediatr Drugs*. 2003;5(8):545-55. doi: 10.2165/00148581-200305080-00005.
22. Haertling F, Mueller B, Bilke-Hentsch O. Effectiveness and safety of a long-acting, once-daily, two-phase release formulation of methylphenidate (Ritalin LA®) in school children under daily practice conditions. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2015;7(2):157-64. doi: 10.1007/s12402-014-0154-x.
23. Medicines Adverse Reactions Committee. Methylphenidate and risk of birth defects [Internet]. Wellington: Medsafe; 2022 [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://www.medsafe.govt.nz/committees/marc/reports/190-Methylphenidate-and-risk-of-%20birth-defects.pdf>
24. Kelsey JJ. Drug principles in lactation. In: Pharmacotherapy Self-Assessment Programs (PSAP) [Internet]. Lenexa, Kansas: The American College of Clinical Pharmacy; 2016 [cited 2023 Apr 5]. Available from: https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p2016b3_sample.pdf
25. Zhang L, Yao H, Li L, Du Rietz E, Andell P, Garcia-Arribas M, et al. Risk of cardiovascular diseases associated with medications used in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(11):e2243597. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.43597
26. Man KKC, Lau WCY, Coghill D, Besag FMC, Cross JH, Ip P, et al. Association between methylphenidate

- treatment and risk of seizure: a population-based, self-controlled case-series study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(6):435–43. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30100-0.
27. Bingöl-Kızıltunç P, Yürümez E, Atilla H. Does methylphenidate treatment affect functional and structural ocular parameters in patients with attention deficit hyperactivity disorder? - a prospective, one year follow-up study. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(5):1664–8. doi: 10.4103/ijo.IJO_2966_21.
28. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, Chan E, Davidson D, Earls M, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2019;144(4):e20192528. doi: 10.1542/peds.2019-2528.
29. Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2014;28(3):179–203. doi: 10.1177/0269881113519509.
30. Almagor D, Duncan Don, Gignac M, editors. Canadian ADHD practice guidelines. 4.1th ed. [Internet]. Toronto: Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA); 2020 [cited 2023 Mar 3]. Available from: <https://adhdlearn.caddra.ca/purchase-guidelines/>

คู่มือยา ยารักษาโรคผิวหนังแพ้อาหาร

Dupilumab for Treatment of Atopic Dermatitis

วิภาณี อุไรสกุล, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี

ผู้พิมพ์หลัก e-mail: wipaneeu@yahoo.com

Wipanee Uraisakul, B.Pharm.

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

Corresponding author e-mail: wipaneeu@yahoo.com

นิตติ โอศิริสกุล, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี

e-mail: niti_o@rocketmail.com

Niti Osirisakul, B.Pharm.

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

e-mail: niti_o@rocketmail.com

รุ่งรดา โลนุช, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี

e-mail: aim_karo12@hotmail.com

Rungrada Lonuch, Pharm.D.

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

e-mail: aim_karo12@hotmail.com

บทคัดย่อ

คู่มือยาเป็นยาในกลุ่ม monoclonal antibody ของมนุษย์ ออกฤทธิ์ยับยั้งการส่งสัญญาณของ interleukin-4 (IL-4) และ interleukin-13 (IL-13) โดยจับแบบเจาะจงกับหน่วยย่อย interleukin-4 receptor alpha (IL-4Rα) ของ IL-4 receptor ชนิดที่ 1 และ 2 โดยยับยั้งการส่งสัญญาณของ IL-4 ผ่านตัวรับชนิดที่ 1 และยับยั้งการส่งสัญญาณของ IL-4 และ IL-13 ผ่านตัวรับชนิดที่ 2 ทำให้ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและการหลั่งไซโตไคน์ของ T-helper cell type 2 (Th2) ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคผิวหนังแพ้อาหาร ยามีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาโรคผิวหนังแพ้อาหารที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรงในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป ที่ไม่ตอบสนองต่อยาทาหรือมีข้อจำกัดในการใช้ยาทา จากงานวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของคู่มือยาและยาหลอกพบว่ายาสามารถลดความรุนแรงของโรค ลดอาการคัน ลดความกังวลและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบมาก คือ เยื่อตาอักเสบ และ ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีด

Abstract

Dupilumab is human monoclonal antibody that inhibits interleukin-4 (IL-4) and interleukin-13 (IL-13) signaling by specifically binding to the interleukin-4 receptor alpha subunit (IL-4Rα) of interleukin-4 receptor complex type 1 and type 2. Dupilumab inhibits IL-4 signaling via the type 1 receptor and both IL-4 and IL-13 signaling through the type 2 receptor, therefore inhibiting T-lymphocyte differentiation and decreasing T-helper cell type 2 (Th2) cytokines, which play important role in pathophysiology of atopic dermatitis. It is indicated for the treatment of patients aged 6 months and older with moderate-to-severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with topical therapies or when those therapies are not advisable. According to the recent studies, dupilumab is significantly superior to the placebo in efficacy as it reduced disease severity, itching, symptoms of anxiety and improved patient's

รับบทความ: 9 เมษายน 2566

แก้ไข: 25 กันยายน 2566

ตอบรับ: 15 ตุลาคม 2566

quality of life. The most common adverse effects of dupilumab are conjunctivitis and injection site reactions.

คำสำคัญ: โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง; ดูปิลูแมบ

Keyword: atopic dermatitis; dupilumab

การอ้างอิงบทความ:

วิภาณี อุไรสกุล, นิติ โอสิริสกุล, จักรดา โลงนุช. ดูปิลูแมบ ยารักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3):371-85.

Citation:

Uraisakul W, Osirisakul N, Lonuch R. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3):371-85.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. เพื่อให้ทราบกลไกการเกิดโรคและแนวทางการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง
2. เพื่อให้ทราบข้อมูลทางเภสัชวิทยาของ dupilumab
3. เพื่อให้ทราบถึงหลักฐานทางวิชาการด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ dupilumab

บทนำ

โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) เป็นโรคเรื้อรังที่มีอาการผิวหนังอักเสบ พบในเด็กร้อยละ 15-20 และผู้ใหญ่ร้อยละ 1-3 มีสาเหตุจากการกลายพันธุ์ของยีน filaggrin และความผิดปกติขององค์ประกอบในชั้นผิวหนัง ทำให้สิ่งกระตุ้นภายนอกผ่านเข้าสู่ร่างกายได้ง่ายขึ้น และทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน¹⁻²

โรคนี้ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยทั้งด้านร่างกาย จิตใจ และคุณภาพชีวิต การรักษาจึงมุ่งเน้นเพื่อลดความรุนแรงและป้องกันการกำเริบของโรค ยาที่มีใช้ในปัจจุบันมี 2 ประเภท คือ ยาใช้ภายนอกและยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (systemic therapy) กลุ่มยาใช้ภายนอก ได้แก่ ยาทาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ (topical corticosteroid; TCS) และยาทาในกลุ่มยับยั้งแคลซินูริน (topical calcineurin inhibitor; TCI ได้แก่ tacrolimus และ pimecrolimus) กลุ่มยา systemic therapy ได้แก่ ยารับประทานที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน (cyclosporine, azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil และคอร์ติโคสเตียรอยด์) และยาที่ออกฤทธิ์แบบเจาะจง (baricitinib, abrocitinib, upadacitinib, dupilumab และ tralokinumab) โดยแนะนำให้ใช้ TCS หรือ TCI สำหรับรักษา

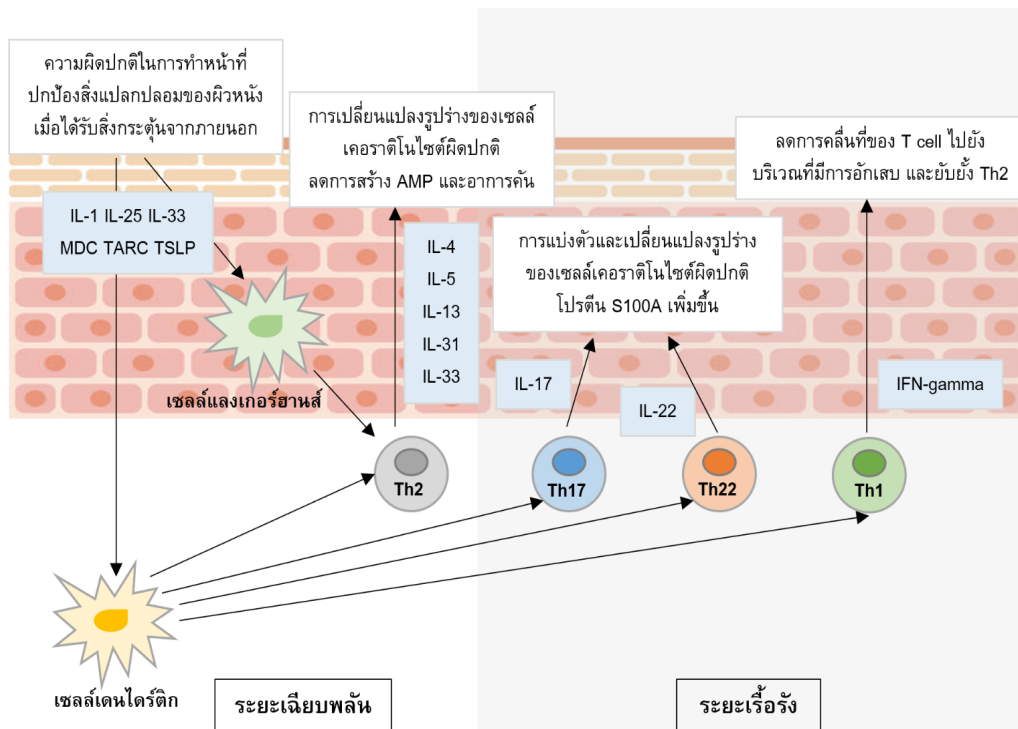
อาการอักเสบเฉียบพลัน หากไม่ดีขึ้นหรือมีการกำเริบของโรค อาจพิจารณาใช้การรักษาเพื่อควบคุมอาการระยะยาว ในผู้ป่วยที่มีอาการระดับน้อยแนะนำให้ใช้ TCS หรือ TCI ผู้ป่วยมีอาการระดับปานกลางแนะนำการรักษาเชิงรุกด้วย TCS หรือ TCI และผู้ป่วยที่มีอาการระดับรุนแรงแนะนำให้ใช้ยารับประทานที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน ในกรณีของผู้ป่วยที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรง ที่ไม่สามารถควบคุมอาการของโรคจากการใช้ยาทาหรือมีข้อจำกัดในการใช้ยาอื่น อาจพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม biological products ซึ่งยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยขณะนี้ ได้แก่ dupilumab ขนาด 300 มิลลิกรัม ขึ้นทะเบียนในเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2562 และขนาด 200 มิลลิกรัม ขึ้นทะเบียนในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2564 ยาทั้ง 2 ขนาดขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วยยาทาหรือมีข้อจำกัดในการใช้ยาอื่น และโรคหอบหืดชนิด type 2 inflammation ที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรง บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูล dupilumab ซึ่งเป็นยาในกลุ่มใหม่ที่มีข้อบ่งใช้รักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรงในประเทศไทย

พยาธิกำเนิดของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

ความผิดปกติของชั้นผิวหนังที่ทำหน้าที่ปกป้องสิ่งแปลกปลอม (skin barrier) จัดเป็นกระบวนการแรกของการเกิดโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (รูปที่ 1) เมื่อเกิดความเสียหายต่อ skin barrier เซลล์เคอราติโนไซต์จะหลั่ง interleukin-1 (IL-1), interleukin-25 (IL-25), interleukin-33 (IL-33), macrophage-derived chemokine (MDC), thymus and activation-regulated chemokine (TARC), และ thymic stromal lymphopoietin (TSLP) ไปกระตุ้น antigen-presenting cells (APC) ได้แก่ เซลล์เดนไดรติกและเซลล์แลงเกอร์ฮานส์ ทำให้

naive T cells เปลี่ยนเป็น T-helper cells ชนิดต่าง ๆ ได้แก่ T-helper cell type 2 (Th2), T-helper cell type 17 (Th17), T-helper cell type 22 (Th22) และ T-helper cell type 1 (Th1)

เมื่อเซลล์ Th2 ถูกกระตุ้นจะหลั่ง interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), interleukin-13 (IL-13), interleukin-31 (IL-31) และ IL-33 ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคระยะเฉียบพลัน IL-4 และ IL-13 จะกระตุ้นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน โดยจับกับตัวรับบน T-lymphocyte ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ Th2 นอกจากนี้ IL-4, IL-13 และ IL-33 สามารถ



IL-1 = interleukin-1

IL-13 = interleukin-13

IL-33 = interleukin-33

TARC = thymus and activation-regulated chemokine

Th1 = T-helper cell type 1

Th17 = T-helper cell type 17

IFN-gamma = interferon gamma

IL-5 = interleukin-5

IL-25 = interleukin-25

MDC = macrophage-derived chemokine

TSLP = thymic stromal lymphopoietin

Th2 = T-helper cell type 2

Th22 = T-helper cell type 22

S100A = S100 calcium-binding protein A

รูปที่ 1 ผลกระทบของไซโตไคน์ต่อผิวหนังในโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์เคอราติโนไซต์ ทำให้เกิดความผิดปกติของ skin barrier และเกิดการสูญเสียผ่านชั้นผิวหนัง (transepidermal water loss; TEWL) IL-4 สามารถยับยั้งการสร้างเพปไทด์ต้านจุลชีพ (antimicrobial peptides; AMP) ทำให้สิ่งแปลกปลอมผ่านเข้าสู่ร่างกายได้ง่ายขึ้น และยังพบว่า IL-4, IL-13, IL-31 และ IL-33 เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นอาการคัน

เซลล์ Th17, Th22 และ Th1 เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังระยะเรื้อรัง เมื่อเซลล์ Th17, Th22 และ Th1 ถูกกระตุ้นจะหลั่ง IL-17, IL-22 และ IFN-gamma ตามลำดับ IL-17 และ IL-22 ทำให้การแบ่งตัวและการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์เคอราติโนไซต์ผิดปกติ และทำให้โปรตีน S100A เพิ่มขึ้น (โปรตีนชนิดนี้พบในเซลล์เคอราติโนไซต์ทำให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์) จากปัจจัยเหล่านี้จึงทำให้ผิวหนังชั้นหนังกำพร้าหนาขึ้น และ IFN-gamma มีผลทำให้เซลล์เคอราติโนไซต์ทำลายตัวเอง ยับยั้งการเคลื่อนที่ของ T-lymphocyte ไปยังบริเวณที่มีการอักเสบและยับยั้งการทำงานของเซลล์ Th2²

อาการแสดงของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

มีอาการอักเสบของผิวหนังเรื้อรังและพบการกำเริบของโรคเป็นระยะ โดยโรคนี้พบมากในเด็ก แต่สามารถพบในผู้ใหญ่ได้เช่นกัน อาการสำคัญ คือ ผื่นแห้ง มีอาการคันมาก ผื่นมีลักษณะหนาขึ้นเนื่องจากการเกา และอาจพบผื่นร่วมกับตุ่มน้ำใส ในเด็กมักพบผื่นบริเวณใบหน้า ข้อศอก และเข่า ในผู้ใหญ่มักพบผื่นบริเวณข้อพับ แขน ข้อพับขา มือและเท้า³

ระดับความรุนแรงของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

ประเมินระดับความรุนแรงโดยพิจารณาจาก ความรุนแรงของผื่น พื้นที่ผิวของผื่น ความรุนแรงของอาการคัน การรบกวนการนอนหลับ และความถี่ในการเกิดอาการเหล่านี้ (ผื่น อาการคันและการรบกวนการนอนหลับ) โดยความรุนแรงของโรคแบ่งเป็น 3 ระดับ ได้แก่ ระดับน้อย ปานกลาง และรุนแรง ซึ่งโรคนี้ส่งผลกระทบต่อคุณภาพ

ชีวิตของผู้ป่วย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการระดับปานกลางถึงรุนแรง³⁻⁶

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

แนวทางการรักษาอ้างอิงจาก clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis ของ Kulthanan K และคณะ³ และ European guideline on atopic eczema⁴

1. การรักษาพื้นฐาน ได้แก่ การให้ความรู้เรื่องโรคกับผู้ป่วยและครอบครัว การประเมินความรุนแรงของโรคเพื่อกำหนดแนวทางการรักษา แนะนำการหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นการกำเริบของโรคและวิธีการอาบน้ำและการใช้สารเพิ่มความชุ่มชื้น โดยตัวอย่างเครื่องมือที่ใช้ในการประเมิน ดังตารางที่ 1³⁻⁶

2. การรักษาอาการอักเสบเฉียบพลันและการควบคุมอาการระยะยาว

แนะนำให้ใช้ TCS หรือ TCI สำหรับรักษาอาการอักเสบเฉียบพลัน (รูปที่ 2) หากไม่สามารถควบคุมอาการได้หรือผู้ป่วยมีการกำเริบของโรคซ้ำ อาจพิจารณาใช้การรักษาเพื่อควบคุมอาการระยะยาว ในผู้ป่วยที่มีอาการระดับน้อยแนะนำให้ใช้ TCS หรือ TCI ผู้ป่วยมีอาการระดับปานกลางแนะนำให้ใช้การรักษาเชิงรุกโดยใช้ TCS หรือ TCI สัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง และในผู้ป่วยที่มีอาการระดับรุนแรงแนะนำให้ใช้ยา systemic therapy ซึ่งแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

กลุ่มที่ 1 กลุ่มยาปรับประทุกันที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ cyclosporine, azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil และคอร์ติโคสเตียรอยด์ ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วยยาทา ซึ่งคอร์ติโคสเตียรอยด์แนะนำให้ใช้เพื่อคุมอาการอักเสบระยะสั้นเท่านั้น เนื่องจากมีอาการไม่พึงประสงค์มาก

กลุ่มที่ 2 กลุ่มยา Janus kinase inhibitors (JAK-inhibitors) ได้แก่ ยาที่ยับยั้ง JAK1/JAK2 (baricitinib : ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาทาหรือผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การใช้ยา systemic therapy) และยาที่ยับยั้ง JAK1 (abrocitinib และ upadacitinib ใช้ในผู้ป่วยที่

ตารางที่ 1 ตัวอย่างเครื่องมือที่ใช้ประเมินโรคผิวหนังแพ้อาหาร

หัวข้อ	เครื่องมือที่ใช้	การประเมิน
ประเมินความรุนแรงของโรค	- Eczema area and severity index (EASI) - Investigator global assessment (IGA) - Patient oriented eczema measure (POEM) - Scoring of atopic dermatitis (SCORAD)	คำนวณจากพื้นที่ผิวของผื่นและความรุนแรงของผื่น เกณฑ์ 5 ข้อเพื่อประเมินความรุนแรงของลักษณะผื่นที่ผิวหนัง แบบสอบถาม 7 ข้อ เพื่อประเมินความถี่ของการเกิดอาการของโรคผิวหนังแพ้อาหาร คำนวณจากพื้นที่ผิวของผื่น ความรุนแรงของผื่น อาการคันและการรบกวนการนอนหลับ
ประเมินอาการคัน	Pruritus numerical rating scale (pruritus NRS)	เกณฑ์สำหรับประเมินความรุนแรงของอาการคันที่เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงล่าสุด
ประเมินผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย	- Dermatology life quality index (DLQI) - Hospital anxiety and depression scale (HADS) - EuroQol-5 dimension (EQ-5D)	แบบสอบถามเพื่อประเมินผลกระทบของโรคต่อการใช้ชีวิตประจำวันและคุณภาพชีวิต แบบสอบถามเพื่อประเมินความกังวลและภาวะซึมเศร้า แบบสอบถาม 5 ข้อเพื่อประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น รวมถึงยาในกลุ่ม biological products)

กลุ่มที่ 3 กลุ่มยาชีววัตถุ ได้แก่ ยาที่ยับยั้ง interleukin-4 receptor alpha subunit (IL-4Rα) (dupilumab) ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาหรือมีข้อจำกัดในการใช้ยาอื่น และยาที่ยับยั้ง IL-13 (tralokinumab) ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น)

ปัจจุบันยาในกลุ่มออกฤทธิ์แบบเจาะจงที่มีในประเทศไทย ได้แก่ baricitinib, abrocitinib และ dupilumab โดยบทความนี้จะกล่าวถึง dupilumab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ของมนุษย์ชนิดแรกที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคผิวหนังแพ้อาหารที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรงที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทาหรือมีข้อจำกัดในการรักษาด้วยยาอื่น⁴

Dupilumab

ข้อมูลทั่วไป

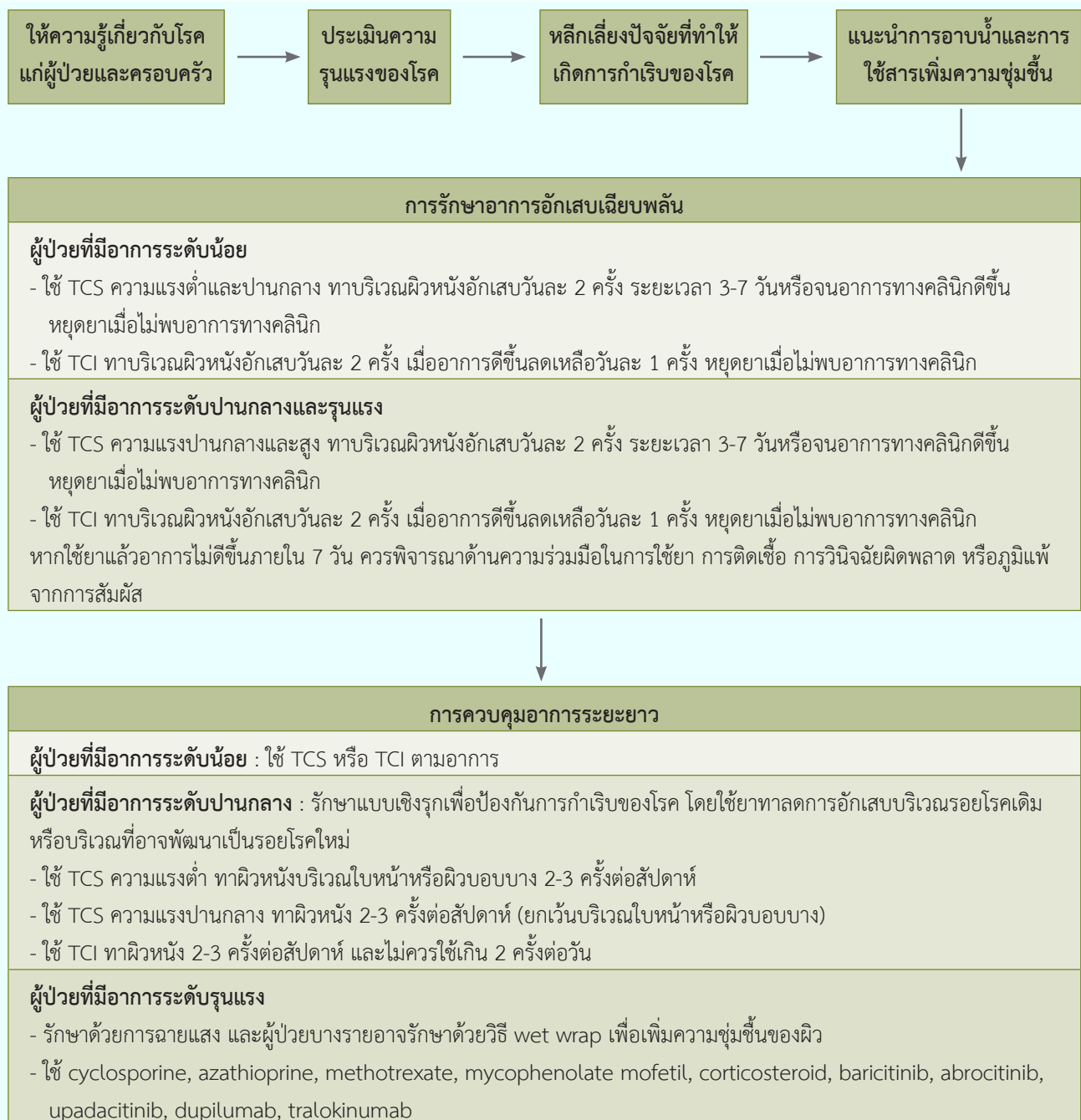
Dupilumab เป็น monoclonal antibody ชนิด human monoclonal antibody ในกลุ่ม immunoglobulin G4 (IgG4) มีจำหน่ายในประเทศไทยในชื่อการค้า Dupixent® (ดูพิเซนต์) ในรูปแบบยาที่เป็นสารละลายปราศจากเชื้อ ไม่มีสารกันเสีย มีลักษณะใสหรือขุ่นเล็กน้อย ไม่มีสีหรือมีสีเหลืองอ่อน บรรจุในกระบอกฉีดยาบรรจุเสร็จพร้อมฉีดยาสำหรับใช้ครั้งเดียว (prefilled syringe) โดยมี 2 ความแรง ได้แก่ dupilumab ขนาด 200 มิลลิกรัม/1.14 มิลลิลิตร และ 300 มิลลิกรัม/2 มิลลิลิตร และมีส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์ ได้แก่ arginine hydrochloride, histidine, polysorbate 80, sodium acetate trihydrate, glacial acetic acid, sucrose และ

water for injections⁷

ข้อบ่งใช้และขนาดการใช้ยา

Dupilumab ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาและยุโรปในปี

ค.ศ. 2017 และประเทศไทยในปี พ.ศ. 2562 (ขนาดยา 300 มิลลิกรัม) และปี พ.ศ. 2564 (ขนาดยา 200 มิลลิกรัม) สำหรับรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรง ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไปที่ไม่สามารถควบคุมอาการของโรคจากการรักษาด้วยยาทา



TCS = topical corticosteroid; TCI = topical calcineurin inhibitor

รูปที่ 2 แนวทางการจัดการผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3 และ 4)

หรือมีข้อจำกัดในการรักษาด้วยยาอื่น^{4,7}

ผู้ใหญ่ ขนาดยาเริ่มต้น 600 มิลลิกรัม (ฉีดเข้าใต้ผิวหนังขนาด 300 มิลลิกรัม จำนวน 2 เข็ม และยาทั้ง 2 เข็มควรฉีดบริเวณที่ต่างตำแหน่งกัน) ตามด้วย 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์

เด็ก ขนาดการใช้ยาให้พิจารณาจากน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ในกรณีเด็กที่มีอายุ 6 ถึง 17 ปี และ เด็กที่มีอายุ 6 เดือนถึง 5 ปี ดังตารางที่ 2 และ 3 ตามลำดับ

เภสัชพลศาสตร์⁷⁻⁸

Dupilumab จะจับกับหน่วยย่อย IL-4R α ของ IL-4 receptor ชนิดที่ 1 และ 2 โดยยับยั้งการส่งสัญญาณของ IL-4 ผ่านตัวรับชนิดที่ 1 (ประกอบด้วยหน่วยย่อย IL-4R α และ γ c) ยับยั้งการส่งสัญญาณของ IL-4 และ IL-13 ผ่านตัวรับชนิดที่ 2 (ประกอบด้วยหน่วยย่อย IL-4R α และ IL-13R α 1) และยับยั้งการจับกันของหน่วยย่อยของตัวรับทั้ง 2 ชนิด ดังรูปที่ 3 ทำให้ยับยั้งการเปลี่ยนแปลง

รูปร่างและการหลั่งไซโตไคน์ของเซลล์ Th2 ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคผิวหนังแพ้อาหาร

ปฏิกิริยาระหว่างยา⁷

การใช้ dupilumab ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของเอนไซม์ CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6 และ CYP2C9

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน⁷

การตอบสนองของแอนติบอดีต่อยา (anti-drug-antibodies; ADA) ไม่ส่งผลต่อระดับยาในเลือด ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา

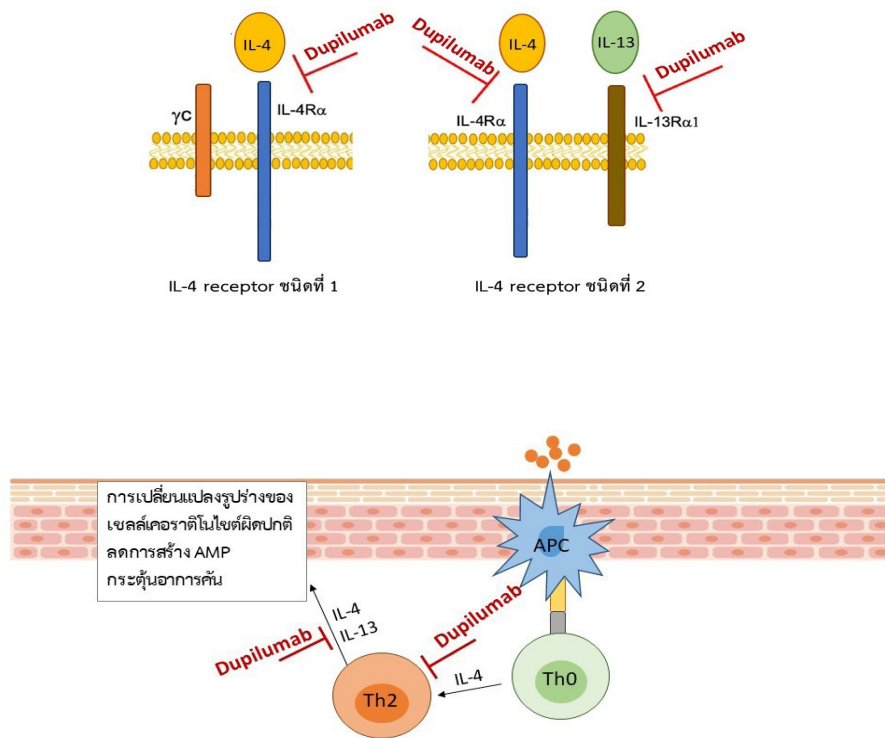
ผู้ป่วยโรคผิวหนังแพ้อาหารที่ได้รับ dupilumab 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ นาน 52 สัปดาห์ แอนติบอดีต่อยาร้อยละ 5 โดยพบ ADA ร้อยละ 2 และแอนติบอดีลบฤทธิ์ (neutralizing antibodies) ร้อยละ 2 ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับกลุ่มผู้ป่วยเด็ก (อายุ 6 เดือนถึง 11 ปี) ที่ได้รับ dupilumab ขนาด 200 มิลลิกรัมทุก 2 สัปดาห์ และขนาด 200 มิลลิกรัมหรือ 300 มิลลิกรัม ทุก 4

ตารางที่ 2 ขนาดการใช้ยาในเด็กอายุ 6 ถึง 17 ปี

น้ำหนักตัว	ขนาดยาเริ่มต้น	ขนาดยาครั้งถัดไป
15 กิโลกรัม ถึง น้อยกว่า 30 กิโลกรัม	600 มิลลิกรัม (ฉีดยา 300 มิลลิกรัม จำนวน 2 ครั้ง)	300 มิลลิกรัม (ทุก 4 สัปดาห์)
30 กิโลกรัม ถึง น้อยกว่า 60 กิโลกรัม	400 มิลลิกรัม (ฉีดยา 200 มิลลิกรัม จำนวน 2 ครั้ง)	200 มิลลิกรัม (ทุก 2 สัปดาห์)
ตั้งแต่ 60 กิโลกรัม ขึ้นไป	600 มิลลิกรัม (ฉีดยา 300 มิลลิกรัม จำนวน 2 ครั้ง)	300 มิลลิกรัม (ทุก 2 สัปดาห์)

ตารางที่ 3 ขนาดการใช้ยาในเด็กอายุ 6 เดือนถึง 5 ปี

น้ำหนักตัว	ขนาดยาเริ่มต้น	ขนาดยาครั้งถัดไป
5 กิโลกรัม ถึง น้อยกว่า 15 กิโลกรัม	200 มิลลิกรัม (ฉีดยา 200 มิลลิกรัม จำนวน 1 ครั้ง)	200 มิลลิกรัม (ทุก 4 สัปดาห์)
15 กิโลกรัม ถึง น้อยกว่า 30 กิโลกรัม	300 มิลลิกรัม (ฉีดยา 300 มิลลิกรัม จำนวน 1 ครั้ง)	300 มิลลิกรัม (ทุก 4 สัปดาห์)



IL-4R α = interleukin-4 receptor alpha

γ C = common cytokine receptor γ chain

Th2 = T-helper cell type 2

IL-13R α 1 = interleukin-13 receptor alpha 1

Th0 = naive T cells

APC = antigen-presenting cells

รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของ dupilumab (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

สัปดาห์

กลุ่มผู้ป่วยวัยรุ่น (อายุ 13-20 ปี) โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่ได้รับ dupilumab ขนาด 300 มิลลิกรัมหรือ 200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ นาน 16 สัปดาห์ พบการตอบสนองของแอนติบอดีต่อ dupilumab ร้อยละ 16 โดยพบ ADA ร้อยละ 3 และ neutralizing antibodies ร้อยละ 5

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก พบการตอบสนองของแอนติบอดีต่อ dupilumab ร้อยละ 4 โดยพบ ADA ร้อยละ 2 และ neutralizing antibodies ร้อยละ 1

อีกทั้งพบผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab ในขนาดการรักษาปกติจำนวนหนึ่งคนมีระดับ ADA สูงซึ่งมีผลลดประ-

สิทธิภาพของยา และพบผู้ป่วยที่มีอาการ serum sickness จำนวนหนึ่งคน และผู้ป่วยที่มีอาการ serum sickness-like reaction จำนวนหนึ่งคนเนื่องจากปริมาณ ADA ที่สูง

เภสัชจลนศาสตร์⁷

การดูดซึมยา: หลังจากฉีด dupilumab ขนาด 600 มิลลิกรัมเข้าใต้ผิวหนัง ยาจะมีความเข้มข้นสูงสุดที่ 70.1 ± 24.1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ภายใน 3-7 วันหลังได้รับยา (Tmax) และมีค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ของยา (absolute bioavailability) เท่ากับร้อยละ 61-64 หลังจากได้รับยา 600 มิลลิกรัม (ขนาดยาเริ่มต้น) ตามด้วย

300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ นาน 16 สัปดาห์ จะมีค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของยาในระดับคงที่เท่ากับ 73.3 ± 40.0 ถึง 79.9 ± 41.4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

การกระจายยา: ปริมาตรการกระจายยา (Vd) เท่ากับ 4.6 ลิตร ซึ่งบ่งชี้ว่ายากระจายตัวอยู่ในระบบไหลเวียนเลือดเป็นหลัก

การกำจัดยา: เนื่องจากยาเป็น monoclonal antibody จึงคาดว่าไม่มีการกำจัดยาผ่านทางตับและไต การกำจัด dupilumab เป็นกระบวนการแบบเชิงเส้นควบคู่ไปกับแบบไม่เชิงเส้น โดยที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงจะถูกขับออกผ่านทาง non-saturable proteolytic pathway ส่วนที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดต่ำจะถูกขับออกโดยการจับกับ IL-4R α เป็นหลัก ซึ่งเป็นกระบวนการแบบไม่เชิงเส้น และพบว่าหลังจากระดับยาในเลือดคงที่ ระยะเวลาที่ทำให้ระดับยาดำกว่าความสามารถในการตรวจสอบ คือ 10 สัปดาห์จากการใช้ยาขนาด 300 มิลลิกรัมทุก 2 สัปดาห์ และ 13 สัปดาห์จากการใช้ยาขนาด 300 มิลลิกรัมทุกสัปดาห์

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ เช่น ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีดยา (ผู้ใหญ่พบร้อยละ 6-18 และเด็กพบร้อยละ 38) เยื่อบุตาอักเสบ (ร้อยละ 9-20) หนองตาอักเสบ (ไม่เกินร้อยละ 5) อาการคันตา (ร้อยละ 1-2) การติดเชื้อไวรัสริมฝีปาก (ร้อยละ 1-2) และกระจกตาอักเสบ (ไม่เกินร้อยละ 4) เป็นต้น อาการข้างเคียงที่รุนแรง เช่น อาการแพ้แบบ serum sickness หรือ serum sickness-like reaction (น้อยกว่าร้อยละ 1) และอาการปวดข้อ (ร้อยละ 2-3) เป็นต้น⁹

หากใช้ dupilumab ร่วมกับ TCS อาจมีโอกาพบอาการกระจกตาอักเสบมากขึ้น ผู้ป่วยควรแจ้งแพทย์ทันทีเมื่อมีอาการผิดปกติเกี่ยวกับดวงตา⁷

ข้อควรระวังในการใช้ยา⁷

ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน

หากมีอาการแพ้รุนแรง (anaphylaxis) อาการบวม

ของเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง (angioedema) อาการแพ้แบบ serum sickness หรือ serum sickness-like reaction ควรหยุดใช้ยาทันทีและให้การรักษาที่เหมาะสม (anaphylaxis และ angioedema อาจเกิดขึ้นทันทีหรือภายใน 7 วันหลังได้รับยา)

โรคหอบหืดเฉียบพลัน

ห้ามใช้ dupilumab ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดลมหดรัดเฉียบพลันหรือมีอาการโรคหอบหืดกำเริบอย่างรุนแรง

การลดขนาดคอร์ติโคสเตียรอยด์

หลังจากเริ่มรักษาด้วย dupilumab ควรปรับลดขนาดคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน ฉีด ทา หรือสูดพ่นอย่างค่อยเป็นค่อยไป ไม่ควรหยุดการใช้ยาทันที เพราะอาจทำให้เกิดการกำเริบของโรคจากการหยุดใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ฉับพลัน

วัคซีน

ไม่แนะนำให้ใช้วัคซีนเชื้อเป็นระหว่างการรักษาด้วย dupilumab เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับความปลอดภัยจากการใช้ยาร่วมกับวัคซีนเชื้อเป็น อย่างไรก็ตามหากจำเป็นต้องได้รับวัคซีน แนะนำให้ฉีดวัคซีนเชื้อเป็นให้ครบก่อนเริ่มการรักษาด้วย dupilumab¹⁰

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

ข้อมูลการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์มีจำกัด แต่จากการศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองพบว่ายานี้ไม่มีอันตรายต่อระบบสืบพันธุ์ ดังนั้น หากต้องการใช้ dupilumab ระหว่างการตั้งครรภ์ ควรใช้ในกรณีที่ประเมินแล้วว่ามิใช่ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์⁷ และเนื่องจากยาเป็น immunoglobulin G (IgG) ที่สามารถผ่านรกได้ ดังนั้นภายใน 6 เดือนแรกหลังคลอด จึงไม่แนะนำให้ฉีดวัคซีนเชื้อเป็นในทารกที่มารดาใช้ dupilumab ขณะตั้งครรภ์¹¹

การใช้ยาในมารดาให้นมบุตร

ไม่มีข้อมูลการขับยาผ่านทางน้ำนม จึงต้องตัดสินใจหยุดการรักษาด้วย dupilumab หรือหยุดให้นมบุตร โดยพิจารณาถึงประโยชน์ของการให้นมบุตรต่อทารกและ

ประโยชน์ของการรักษาด้วยยาต่อมารดา⁷

การใช้ยาในเด็กและผู้สูงอายุ

ไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในผู้ป่วยเด็กที่อายุน้อยกว่า 6 เดือน และไม่นำมาพิจารณาปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ⁷

จากข้อมูลงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีการควบคุมแบบปกปิดสองทางระยะที่ 2 และงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีการควบคุมระยะที่ 3 จากผู้ป่วยจำนวน 1,472 คนที่เข้าร่วมงานวิจัย มีผู้ป่วยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี จำนวน 67 คน พบว่าประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยอายุปกติ⁷ ประกอบกับข้อมูลงานวิจัยของ Patrino C และคณะ ซึ่งเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี จำนวน 276 คน พบว่าประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ dupilumab ในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยอายุ 18-64 ปี¹² ถึงแม้จากข้อมูลงานวิจัยจะพบว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ แต่เนื่องจากเป็นงานวิจัยที่เก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยจำนวนน้อย จึงไม่เพียงพอที่จะสรุปว่าการตอบสนองของยาในผู้ป่วยสูงอายุไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า

วิธีการบริหารยา⁷

Dupilumab เป็นยาฉีดปราศจากเชื้อ ไม่ใส่สารกันเสีย ยาจะมีลักษณะเป็นสารละลายใสไม่มีสีหรือมีสีเหลืองอ่อน ใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนังบริเวณต้นขาหรือท้อง ควรฉีดห่างจากสะดืออย่างน้อย 5 เซนติเมตร หากมีคนช่วยสามารถฉีดบริเวณต้นแขนได้ ไม่ควรฉีดยานี้ในบริเวณที่ผิวหนังนูนแข็ง มีแผล มีรอยฟกช้ำ หรือรอยแผลเป็น และควรเปลี่ยนบริเวณที่ฉีดทุกครั้ง โดยขั้นตอนการฉีดยา มีรายละเอียดดังนี้

1. ควรนำยาออกจากตู้เย็นและวางไว้ที่อุณหภูมิห้องประมาณ 45 นาที ก่อนฉีดยา
2. ก่อนเริ่มฉีดยา ควรตรวจสอบว่ามีสิ่งแปลกปลอมหรือมีการเปลี่ยนสีของยาหรือไม่
3. หากลืมฉีดยาไม่เกิน 7 วันหลังจากฉีดเข็มก่อน-

หน้าควรฉีดทันทีที่นึกได้และฉีดเข็มถัดไปตามกำหนดการเดิม หากเกิน 7 วัน ควรข้ามเข็มที่ลืมและฉีดเข็มถัดไปตามกำหนดการเดิม

การเก็บรักษา⁷

ควรเก็บยาที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียสในบรรจุภัณฑ์กันแสงจากบริษัท ยาฉีดสามารถเก็บที่อุณหภูมิห้อง 25 องศาเซลเซียสได้ไม่เกิน 14 วัน หลังจากนำยาออกจากตู้เย็นแล้วควรใช้ยานี้ภายใน 14 วัน หากเกิน 14 วัน ควรทิ้งยา ควรเก็บยาให้พ้นจากความร้อนและแสงแดดโดยตรง ไม่ควรเก็บยาในช่องแช่แข็ง และไม่ควรเขย่ายาก่อนใช้

การศึกษาทางคลินิก

งานวิจัย 1

จากข้อมูลงานวิจัยทางคลินิกของ Thaçi D และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2 trial)¹³ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีอาการระดับปานกลางถึงรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วยยาใช้ภายนอก จำนวน 1,379 คน อายุ 26-49 ปี รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม แบบปกปิดสองทาง

ผลการศึกษาที่ 16 สัปดาห์พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab ทั้งสองกลุ่ม (กลุ่มที่ 1 ใช้ยาขนาด 300 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง และกลุ่มที่ 2 ใช้ยาขนาด 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์) สามารถลดความรุนแรงของโรค (ประเมินจาก IGA และ POEM) ลดอาการคัน (ประเมินจาก Pruritis NRS) ลดความวิตกกังวลของผู้ป่วย (ประเมินจาก HADS) และเพิ่มคุณภาพชีวิต (ประเมินจาก DLQI และ EQ-5D) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (p -value < 0.0001) และพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการผื่นดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50, 75 และ 90 จากก่อนการรักษา (EASI-50, 75 และ 90) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (p -value < 0.0001) แสดงให้เห็นว่ายาสามารถลดความรุนแรงโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังได้ ลดความกังวลและทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี

ด้านความปลอดภัยพบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 300 มิลลิกรัมทุกสัปดาห์ร้อยละ 67.5 กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 300 มิลลิกรัมทุก 2 สัปดาห์พบร้อยละ 69 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบร้อยละ 68.6 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีด (พบในกลุ่มที่ได้รับยาทุกสัปดาห์ร้อยละ 16.7 และกลุ่มที่ได้รับยาทุก 2 สัปดาห์ร้อยละ 12.3) และเยื่อบุตาอักเสบ (พบในกลุ่มที่ได้รับยาทุกสัปดาห์ร้อยละ 7.3 และกลุ่มที่ได้รับยาทุก 2 สัปดาห์ร้อยละ 9.7) โดยผู้ป่วยที่มีอาการเยื่อบุตาอักเสบระดับน้อยและปานกลางพบร้อยละ 90 และผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นหลังจากได้รับยาไประยะหนึ่งพบร้อยละ 75

งานวิจัย 2

จากข้อมูลงานวิจัยทางคลินิกของ Blauvelt A และคณะ ในปี ค.ศ. 2017 (LIBERTY AD CHRONOS)¹⁴ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วย TCS จาก 14 ประเทศ จำนวน 740 คน อายุ 25-49 ปี โดยวัดผลที่ 16 และ 52 สัปดาห์ รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม แบบปกปิดสองทาง

ผลการศึกษาที่ 16 และ 52 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab ทั้งสองกลุ่ม (กลุ่มที่ 1 ใช้น้ำยาขนาด 300 มิลลิกรัมทุกสัปดาห์ร่วมกับ TCS และกลุ่มที่ 2 ใช้น้ำยาขนาด 300 มิลลิกรัมทุก 2 สัปดาห์ร่วมกับ TCS) สามารถลดความรุนแรงของโรค (ประเมินจาก IGA และ POEM) และเพิ่มคุณภาพชีวิต (ประเมินจาก DLQI) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (p -value < 0.0001) พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการผื่นดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 75 จากก่อนการรักษา (EASI-75) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (p -value < 0.0001) และสามารถลดความวิตกกังวลของผู้ป่วย (ประเมินจาก HADS) หลังจากได้รับยา 52 สัปดาห์ ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (กลุ่มที่ 1: p -value < 0.0001 และกลุ่มที่ 2: p -value < 0.0004) ด้านความปลอดภัยพบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม

โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีด (พบในกลุ่มที่ได้รับยาทุกสัปดาห์ร้อยละ 19 และกลุ่มที่ได้รับยาทุก 2 สัปดาห์ร้อยละ 15) และเยื่อบุตาอักเสบ (พบในกลุ่มที่ได้รับยาทุกสัปดาห์ร้อยละ 19 และกลุ่มที่ได้รับยาทุก 2 สัปดาห์ร้อยละ 14)

งานวิจัย 3

จากข้อมูลงานวิจัยทางคลินิกของ Kamphuis E และคณะ ในปี ค.ศ. 2022 (LIBERTY AD CAFE)¹⁵ ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่เป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรง จำนวน 61 คน แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 6 ปีถึงน้อยกว่า 12 ปี จำนวน 16 คน และกลุ่มวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 12 ปีถึงน้อยกว่า 18 ปี จำนวน 45 คน โดยวัดผลที่ 16 และ 28 สัปดาห์ เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าจากสถาบันวิจัยหลายสถาบัน

ผลการศึกษาที่ 16 และ 28 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab สามารถลดความรุนแรงของโรค (ประเมินจาก EASI และ POEM) ลดอาการคัน (ประเมินจาก pruritus NRS) และอาการนอนไม่หลับได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มใช้ยา (p -value < 0.001) แสดงให้เห็นว่ายาสามารถลดความรุนแรงของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ลดอาการคันและอาการนอนไม่หลับได้ ด้านความปลอดภัยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ เยื่อบุตาอักเสบ (ร้อยละ 16.4) และปวดหัว (ร้อยละ 6.6)

งานวิจัย 4

จากข้อมูลงานวิจัยทางคลินิกของ Paller AS และคณะ ในปี ค.ศ. 2022¹⁶ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วย TCS จาก 13 สถานพยาบาล ในทวีปยุโรปและอเมริกาเหนือ จำนวน 162 คน อายุ 6 เดือนถึงน้อยกว่า 6 ปี รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม แบบปกปิดสองทาง

ผลการศึกษาที่ 16 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab สามารถลดความรุนแรงของโรค (ประเมินจาก IGA, SCORAD และ POEM) และลดอาการคัน (ประเมินจาก pruritus NRS) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบ

กับยาหลอก (p -value < 0.0001) พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการ ผื่นคันมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 75 จากก่อนการรักษา (EASI-75) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ ยาหลอก (p -value < 0.0001) ด้านความปลอดภัยพบว่า อาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับ dupilumab ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมาก คือ เยื่อตาอักเสบ (ร้อยละ 5)

งานวิจัย 5

จากข้อมูลงานวิจัยทางคลินิกของ de Bruin-Wel-ler MS และคณะ ในปี ค.ศ. 2018¹⁷ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมอาการหรือมีข้อจำกัดในการใช้ cyclosporine จำนวน 390 คน อายุ 25-49 ปี โดยวัดผลที่ 16 สัปดาห์ รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม แบบปกปิดสองทาง

ผลการศึกษาที่ 16 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการ ผื่นคันมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50, 75 และ 90 จากก่อนการรักษา (EASI-50, 75 และ 90) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (p -value < 0.001) สามารถลดความรุนแรงของโรค (ประเมินจาก IGA, SCORAD และ POEM) ลดอาการคัน (ประเมินจาก pruritis NRS) ลดความวิตกกังวลของผู้ป่วย (ประเมินจาก HADS) และเพิ่มคุณภาพชีวิต (ประเมินจาก DLQI และ EQ-5D) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (p -value < 0.001) แสดงให้เห็นว่า dupilumab สามารถลดความรุนแรงโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมอาการหรือมีข้อจำกัดในการใช้ cyclosporine ด้านความปลอดภัยพบว่า การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ได้รับ dupilumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือ เยื่อตาอักเสบ (พบในกลุ่มที่ได้รับยาทุกสัปดาห์ และทุก 2 สัปดาห์ร้อยละ 7.3 และ 11.2 ตามลำดับ)

งานวิจัย 6

จากข้อมูลงานวิจัยทางคลินิกของ Blauvelt A และคณะ ในปี ค.ศ. 2019¹⁰ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนที่ไม่ใช่เชื้อเป็น (Tdap และวัคซีนเมนิโกคอคคอล

พลีแซคคาไรต์) ในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรงที่ได้รับ dupilumab จำนวน 178 คน อายุ 18-64 ปี โดยได้รับยานาน 16 สัปดาห์ และได้รับวัคซีนในสัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม แบบปกปิดสองทาง

ผลประเมินการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังจากได้รับวัคซีน 4 สัปดาห์ พบว่าการตอบสนองของแอนติบอดีต่อวัคซีน Tdap และวัคซีนเมนิโกคอคคอล พลีแซคคาไรต์ในกลุ่มที่ได้รับยาไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และไม่พบอันตรกิริยาระหว่างวัคซีนที่ไม่ใช่เชื้อเป็นและ dupilumab ตลอดการวิจัย ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าขณะที่รักษาด้วย dupilumab ผู้ป่วยสามารถใช้วัคซีนที่ไม่ใช่เชื้อเป็นร่วมกันได้

การเปรียบเทียบกับยาอื่นที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

เปรียบเทียบ dupilumab และ baricitinib

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบโดยตรงระหว่าง dupilumab และ baricitinib แต่จากข้อมูลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่ายาทั้ง 2 ชนิด สามารถลดความรุนแรงของโรค ลดอาการคัน และเพิ่มคุณภาพชีวิต นอกจากนี้ยังพบว่า dupilumab สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้มากกว่า baricitinib ขนาด 2 มิลลิกรัม และพบว่า baricitinib ขนาด 4 มิลลิกรัมสามารถลดอาการคันได้มากกว่า dupilumab ภายในเดือนแรกของการใช้ยา¹⁸ ดังนั้นหากต้องเลือกใช้ยารักษาผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรง ควรพิจารณาปัจจัยเพิ่มเติม ดังนี้

1. อายุของผู้ป่วย สามารถใช้ baricitinib ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี แต่ dupilumab สามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป
2. ข้อควรระวังในการใช้ยา ผู้ป่วยโรคไตที่มี creatinine clearance < 30 mL/min ไม่แนะนำให้ใช้ baricitinib แต่สามารถใช้ dupilumab ได้
3. รูปแบบยาและความถี่ในการใช้ยา การใช้ baricitinib ซึ่งเป็นยาเม็ดรับประทานวันละ 1 ครั้ง เปรียบเทียบกับการใช้ dupilumab ซึ่งเป็นยาฉีดใช้ฉีดเข้าใต้

ผิวหนังทุก 2 สัปดาห์ ยารับประทานอาจได้รับความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยมากกว่าแต่ผู้ป่วยบางรายก็อาจให้ความร่วมมือลดลงเนื่องจากต้องรับประทานยาทุกวัน

เปรียบเทียบ dupilumab และ abrocitinib

จากข้อมูลงานวิจัยทางคลินิกของ Bieber T และคณะในปี ค.ศ. 2021¹⁹ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีอาการระดับปานกลางถึงรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วยยาใช้ภายนอกหรือเข้าเกณฑ์การใช้ยารับประทานหรือยาฉีด จำนวน 838 คน อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี โดยวัดผลที่ 12 และ 16 สัปดาห์ รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม แบบปกปิดสองทางจากสถาบันวิจัยหลายสถาบัน

ผลการศึกษาที่ 12 และ 16 สัปดาห์ พบว่ายาทั้ง 3 กลุ่ม (กลุ่มที่ 1 ได้รับ abrocitinib 100 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง กลุ่มที่ 2 ได้รับ abrocitinib 200 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง และกลุ่มที่ 3 ได้รับ dupilumab 300 มิลลิกรัมทุก 2 สัปดาห์) สามารถลดความรุนแรงของโรค (ประเมินจาก IGA และ EASI-75) ได้ไม่แตกต่างกัน พบว่า abrocitinib ขนาด 200 มิลลิกรัม สามารถลดอาการคันที่ 2 สัปดาห์ได้มากกว่า dupilumab อย่างมีนัยสำคัญ (p -value < 0.001) ด้านความปลอดภัยกลุ่มที่ได้รับ abrocitinib 200 มิลลิกรัมมีอาการไม่พึงประสงค์มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ abrocitinib 100 มิลลิกรัมและ dupilumab ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากในกลุ่มที่ได้รับ abrocitinib ได้แก่ คลื่นไส้ เป็นสิว ปวดหัว และเยื่อจมูกและลำคออักเสบ และกลุ่มที่ได้รับ dupilumab ได้แก่ เยื่อบุตาอักเสบ จึงสรุปได้ว่า dupilumab มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรง ไม่แตกต่างจาก abrocitinib ดังนั้นหากต้องเลือกใช้ยาจึงควรพิจารณาปัจจัยเพิ่มเติม ดังนี้

1. อายุของผู้ป่วย สามารถใช้ dupilumab ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป และ ใช้ abrocitinib ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป
2. รูปแบบยาและความถี่ในการใช้ยา ซึ่งมีผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย abrocitinib เป็นยาเม็ดรับประทานวันละ 1 ครั้ง และ dupilumab ใช้ฉีดเข้า

ใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์

3. อาการไม่พึงประสงค์ การใช้ abrocitinib 200 มิลลิกรัม มีอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าการใช้ abrocitinib 100 มิลลิกรัม และ dupilumab 300 มิลลิกรัมทุก 2 สัปดาห์

การวิเคราะห์ความคุ้มค่าของยา

การศึกษาความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผลของการใช้ dupilumab เปรียบเทียบกับการรักษาแบบเดิมในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟในการวิเคราะห์ ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมอาการหรือไม่แนะนำให้รักษาด้วยยาใช้ภายนอก เป็นระยะเวลา 16 สัปดาห์ พบว่าการใช้ dupilumab ทุก 2 สัปดาห์ มีความคุ้มค่าในการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรงมากกว่าการรักษาแบบเดิม แต่ dupilumab มีราคาสูง จึงทำให้มีค่าใช้จ่ายในการรักษามากกว่าการรักษาแบบเดิม²⁰ อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับความคุ้มค่าของยาในประเทศไทย

บทสรุป

โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเป็นโรคเรื้อรังที่มีอาการอักเสบของผิวหนังซึ่งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นแนวทางการรักษาจึงมีเป้าหมายเพื่อลดความรุนแรงและป้องกันการกำเริบของโรค ปัจจุบันมีการใช้ dupilumab ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม monoclonal antibody ของมนุษย์ มีกลไกการออกฤทธิ์แบบเฉพาะเจาะจงกับหน่วยย่อย IL-4R α ยับยั้งการส่งสัญญาณของ IL-4 และ IL-13 มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรง ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทาหรือมีข้อจำกัดในการรักษาด้วยยาอื่น จากงานวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ dupilumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เป็นระยะเวลา 16 สัปดาห์และ 52 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดความรุนแรงของโรค ลดอาการคัน ลดความวิตกกังวลและเพิ่ม

คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยยานี้สามารถใช้ร่วมกับ TCS หรือ TCI ได้ ด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา พบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ dupilumab ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดและเยื่อぶตาอักเสบ ซึ่งอาการเหล่านี้ไม่รุนแรงและผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหลังจากใช้ยาไประยะหนึ่ง ด้านความคุ้มค่าของการ

ใช้ยาประเมินจากการเปรียบเทียบต้นทุน-ประสิทธิผลพบว่า dupilumab มีความคุ้มค่าในการรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีอาการระดับปานกลางและรุนแรงในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือมีข้อจำกัดในการรักษาด้วยยาอื่น แต่อย่างไรก็ตามยานี้มีราคาสูงและในแต่ละประเทศมีราคาที่แตกต่างกัน จึงควรมีการศึกษาข้อมูลด้านความคุ้มค่าในประเทศไทยเพิ่มเติม

เอกสารอ้างอิง

1. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-51. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010.
2. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019; 40(2): 84-92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202.
3. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, Chunharas A, Chantaphakul H, Aunhachoke K, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021;39(3):145-55. doi: 10.12932/AP-010221-1050.
4. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (Euro-GuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409-31. doi: 10.1111/jdv.18345.
5. Gooderham MJ, Bissonnette R, Grewal P, Lansang P, Papp KA, Hong CH. Approach to the assessment and management of adult patients with atopic dermatitis: a consensus document. section II: tools for assessing the severity of atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2018; 22(1_suppl):10S-6S. doi: 10.1177/1203475418803628.
6. Obradovic M, Lal A, Liedgens H. Validity and responsiveness of EuroQol-5 dimension (EQ-5D) versus Short Form-6 dimension (SF-6D) questionnaire in chronic pain. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:110. doi: 10.1186/1477-7525-11-110.
7. Sanofi. Dupixent® [package insert]. Bangkok (Thailand): Sanofi; 2021.
8. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5-14. doi: 10.1111/cea.13491.
9. Merative Micromedex. Dupilumab [Internet]. n.p.: Merative US L.P.; 2023 [cited 2023 March 19]. Available from: www.micromedexsolutions.com
10. Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: a randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):158-67. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.048.
11. Akhtar NH, Khosravi-Hafshejani T, Akhtar D, Dhadwal G, Kanani A. The use of dupilumab in severe atopic dermatitis during pregnancy: a case report. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022;18(1):9. doi: 10.1186/s13223-022-00650-w.
12. Patrino C, Napolitano M, Argenziano G, Peris K, Ortoncelli M, Girolomoni G, et al. Dupilumab therapy of atopic dermatitis of the elderly: a multi-centre, real-life study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):958-64. doi: 10.1111/jdv.17094.
13. Thaçi D, Simpson EL, Deleuran M, Kataoka Y, Chen Z, Gadkari A, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe

- atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci*. 2019;94(2):266–75. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.02.002.
14. Blauvelt A, de Bruin-Weller MS, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287-303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1.
15. Kamphuis E, Boesjes CM, Loman L, Bakker DS, Poelhekkem M, Zuithoff NPA, et al. Dupilumab in daily practice for the treatment of pediatric atopic dermatitis: 28-week clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(12):e13887. doi: 10.1111/pai.13887.
16. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Woltenberg A, Arkwright PD, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10356):908-19. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01539-2.
17. de Bruin-Weller MS, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083-101. doi: 10.1111/bjd.16156.
18. de Bruin-Weller MS, Serra-Baldrich E, Barbarot S, Grond S, Schuster C, Petto H, et al. Indirect treatment comparison of baricitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(6):1481-91. doi: 10.1007/s13555-022-00734-w.
19. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1101-12. doi: 10.1056/NEJMoa2019380.
20. Zimmermann M, Rind D, Chapman R, Kumar V, Kahn S, Carlson J. Economic evaluation of Dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: a cost-utility analysis. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(7):750-6.

Inclisiran: ยาลดไขมันตัวแรกในกลุ่ม small interfering RNA (siRNA) ที่ใช้ป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงแข็ง

Inclisiran: the First Small Interfering RNA (siRNA) for a Novel LDL-C Lowering Therapy in ASCVD

อาวิกา आयुมน, ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมชุมชน)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี
e-mail: arwika.ary@gmail.com

Arwika Aryuman, B.S. Pharm.,

M. Pharm. (Community Pharmacy)

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

e-mail: arwika.ary@gmail.com

ชญญรัตน์ เกียรติธารีธนา, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี
e-mail: Thanyarat.kiatthareethana@gmail.com

Thanyarat Kiatthareethana,

Pharm.D. (Pharmaceutical Care)

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

e-mail: Thanyarat.kiatthareethana@gmail.com

พิชชาภา แก้วกัน, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม), บธ.ม.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี
ผู้รับผิดชอบหลัก e-mail: pitchapa073@gmail.com

Pitchapa Kaewkan,

Pharm.D. (Pharmaceutical Care), M.B.A.

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

Corresponding author e-mail: pitchapa073@gmail.com

บทคัดย่อ

Inclisiran เป็นอินเตอร์เฟียร์ริงอาร์เอ็นเอที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ proprotein convertase subtilisin kexin type 9 ใช้ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง มีผลลดระดับคอเลสเตอรอลชนิดแอลดีแอลในกระแสเลือด ใช้ในผู้ป่วย familial hypercholesterolemia หรือ ผู้ป่วย atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) โดยมีข้อบ่งชี้ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย คือ (1) ใช้เสริมร่วมกับการใช้ยาลดไขมันกลุ่มสแตติน เมื่อใช้สแตตินขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้แต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับคอเลสเตอรอลชนิดแอลดีแอลได้ตามเป้าหมาย และ (2) ใช้เป็นการรักษาเดี่ยวในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยากลุ่มสแตตินหรือมีข้อห้ามใช้ยากลุ่มสแตติน จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิก พบว่า

Abstract

Inclisiran is a small interfering RNA (siRNA). It inhibits the enzyme proprotein convertase subtilisin kexin type 9. By subcutaneous injection, it reduces serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). The US FDA and the Thai FDA approved inclisiran to use in familial hypercholesterolemia (HeFH) or atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) patients with 2 main conditions as (1) adjunctive treatment with statins when using high intensity statins in maximal tolerated dose but cannot achieve LDL-C target (2) single therapy in the case of statins intolerance or contraindication for statins. According to clinical trials, inclisiran significantly

รับบทความ: 25 เมษายน 2566

แก้ไข: 2 ตุลาคม 2566

ตอบรับ: 15 ตุลาคม 2566

inclisiran มีประสิทธิภาพในการลดระดับคอเลสเตอรอลชนิดแอลดีแอลมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง นอกจากนี้ยามีคุณสมบัติในการรักษาระดับของคอเลสเตอรอลชนิดแอลดีแอลที่ลดลงได้นานจึงมีการแนะนำให้ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังทุก 6 เดือนได้ ช่วยให้ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการกินยามีคอเลสเตอรอลชนิดแอลดีแอลลดลงตามเป้าหมายและสามารถป้องกัน ASCVD ได้ inclisiran จึงเป็นยาอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่ต้องการควบคุมระดับไขมันในกระแสเลือด อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก inclisiran เป็นยาที่มีราคาแพง การพิจารณาเลือกใช้ยาต้องคำนึงถึงความปลอดภัยในระยะยาวรวมถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และความจำเป็นร่วมด้วย

reduced LDL-C levels more than the placebo with mild adverse drug reactions. Moreover, inclisiran can sustain LDL-C reduction so it can be subcutaneously injected every 6 months. There is a benefit in patients with medication non-adherence, reducing their LDL-C level to prevent ASCVD. So, inclisiran is an alternative antihyperlipidemic agent for patients who want to control LDL-C levels. However, inclisiran is expensive. Thus, in the selection of drugs, it must be considered therapeutic efficacy, long-term safety and cost-effectiveness.

คำสำคัญ: inclisiran; คอเลสเตอรอลชนิดแอลดีแอล; อินเตอร์เฟียร์ริง อาร์เอ็นเอขนาดเล็ก

Keyword: inclisiran; PCSK9 inhibitors; LDL cholesterol; small interfering RNA

การอ้างอิงบทความ:

อาวิกา อายุมัน, ธัญญรัตน์ เกียรติธารีนา, พิชชาภา แก้วกัน. Inclisiran: ยาลดไขมันตัวแรกในกลุ่ม small interfering RNA (siRNA) ที่ใช้ป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงแข็ง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3):386-400.

Citation:

Aryuman A, Kiatthareethana T, Kaewkan P. Inclisiran: the first small interfering RNA (siRNA) for a novel LDL-C lowering therapy in ASCVD. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3):386-400.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายแนวทางการควบคุมระดับไขมันในเลือดเพื่อป้องกันและรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงแข็ง
2. สามารถอธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยาและผลลัพธ์ทางคลินิกของ inclisiran
3. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการบริหารทางเภสัชกรรมในการดูแลผู้ป่วยได้

บทนำ

โรคหลอดเลือดหัวใจเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญในปัจจุบัน ซึ่งองค์การอนามัยโลกพบว่าการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ 7.2 ล้านคน หรือคิดเป็นร้อยละ 12.2 ของสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมด สำหรับอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในประเทศไทยประมาณปีละ 37,000 ราย¹ โรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerotic

cardiovascular diseases; ASCVD) ได้แก่ โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction; MI) กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (stable ischemic heart disease; IHD) หลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน (peripheral arterial disease; PAD) และโรคหลอดเลือดสมอง (ischemic stroke) ซึ่งแนวทางการป้องกัน ASCVD ในปัจจุบันแนะนำให้ลดระดับไขมันในเลือด ได้แก่ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG)-rich

lipoprotein และ lipoprotein (a) เพื่อยับยั้งกระบวนการสร้างและกระบวนการพัฒนาของ atherosclerotic plaques ที่สะสมใน arterial wall ที่สามารถพัฒนาไปเป็น atherosclerotic plaques ด้วยกระบวนการ oxidation, inflammation, necrosis, fibrosis และ calcification²

ในปัจจุบันแนวทางการรักษาจาก American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) ค.ศ. 2018³ รวมถึง European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) ค.ศ.2019⁴ และแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด พ.ศ. 2559⁵ อธิบายการป้องกันการเกิดภาวะ ASCVD สามารถแบ่งได้ 2 ประเภท คือ การป้องกันปฐมภูมิ หมายถึงการให้ยาในผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อป้องกัน ASCVD ในผู้ที่ยังไม่มีโรค และการป้องกันทุติยภูมิ หมายถึงการให้ยาในผู้ที่มี ASCVD ขึ้นแล้ว โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำโดยแนวทางการรักษาแนะนำให้ควบคุมระดับ LDL-C ตามการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (ตารางที่ 1) ซึ่งมี major ASCVD events ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันภายใน 12 เดือน ผู้ป่วยมีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตาย ผู้ป่วยเคยมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน และผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายที่มีค่า ankle-brachial น้อยกว่า 0.85 หรือเคยทำการเปิดหลอดเลือดอุดตันหรือเคยตัดแขนขามาก่อน และปัจจัยเสี่ยงหลัก คือ ผู้สูงอายุที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป ผู้ป่วย familial hypercholesterolemia ผู้ป่วยที่เคยผ่าตัดหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจหรือสวนหลอดเลือดที่ไม่ใช่จากการรักษา major ASCVD event โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ประวัติการสูบบุหรี่ โรคไตเรื้อรังที่มี eGFR 15-59 mL/min และมีภาวะไขมันในเลือดสูงโดยมีระดับ LDL-C ≥ 100 mg/dL (≥ 2.6 mmol/L) ขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มสแตตินร่วมกับ ezetimibe และมีภาวะหัวใจล้มเหลว ร่วมกับการใช้ SCORE (systematic coronary risk estimation) ใน

การประเมินความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต 10 ปีข้างหน้าของประชากรยุโรปเป็นหลัก โดยพิจารณาจากอายุ เพศ ประวัติการสูบบุหรี่ systolic blood pressure และ total cholesterol ของผู้ป่วย³

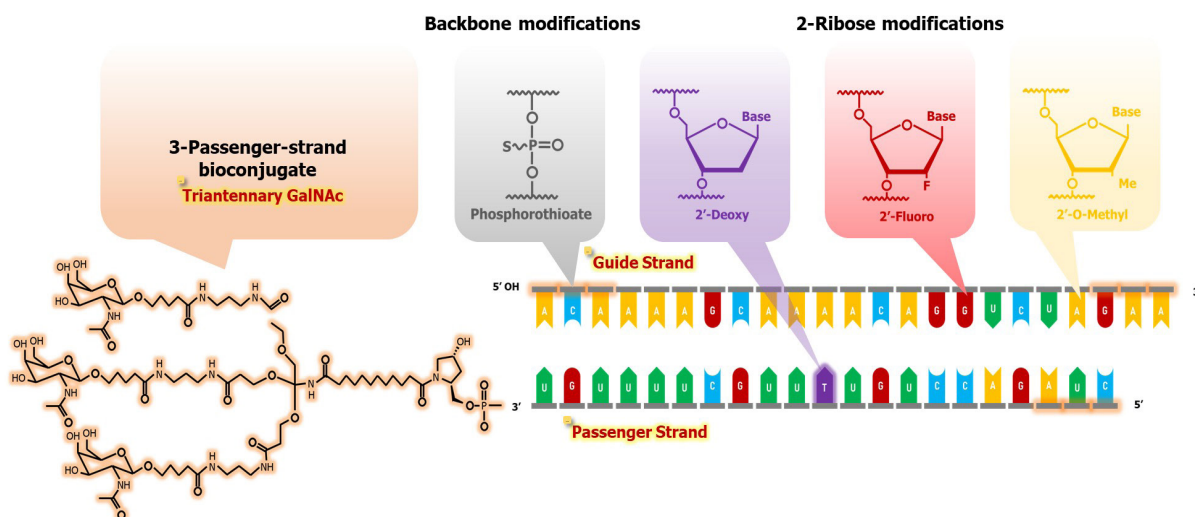
จากข้อมูลในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วย ASCVD ไม่สามารถรักษาระดับของ LDL-C ให้อยู่ในเป้าหมายมาจากการที่ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการรับประทานยากลุ่มสแตตินต่ำโดยปัจจัยสำคัญคือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อจากยากลุ่มสแตตินหรือ SAMS (statin-associated muscle symptoms) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการรับประทานยากลุ่มสแตตินต่ำ จะมีอัตราการเสียชีวิตจากภาวะ ASCVD ที่สูงกว่ากลุ่มที่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา⁶

ในปัจจุบันจึงมีการศึกษาคิดค้นยากกลุ่มใหม่ที่สามารถลดระดับ LDL-C ให้ได้ตามเป้าหมายของผู้ป่วย และควบคุมระดับเป้าหมายนั้นให้นานที่สุดเท่าที่จะทำได้ เพื่อให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษามากขึ้น เช่น ยากลุ่ม proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitor คือ evolocumab และ alirocumab ซึ่งแนะนำให้ฉีดยาทุก 2-4 สัปดาห์ นอกจากนี้ยังมี inclisiran ที่เป็น small interfering RNA (siRNA) ตัวแรกออกฤทธิ์ลดการแสดงออกของยีนที่สร้าง PCSK9 และสามารถฉีดได้ทุก 6 เดือน โดยจะอธิบายในลำดับต่อไป

Inclisiran, a novel siRNA

Inclisiran เป็น RNA โมเลกุลขนาดเล็ก (small interfering RNA; siRNA) ประกอบด้วย RNA ประมาณ 20-30 โมเลกุล ลักษณะโครงสร้างโมเลกุลเป็นเกลียวคู่ (double-stranded) โดยจับอยู่บน sense strand ที่มี triantennary N-acetylgalactosamine (GalNAc)⁷ ดังรูปที่ 1 สูตรโมเลกุลของ inclisiran คือ

$$\text{C}_{529} \text{H}_{664} \text{F}_{12} \text{N}_{176} \text{Na}_{43} \text{O}_{316} \text{P}_{43} \text{S}_6$$
 และมีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 17,284.72 กรัม/โมล⁸ ผลิต-



รูปที่ 1 ลักษณะโครงสร้างโมเลกุลของ inclisiran (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 7)

ตารางที่ 1 การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและเป้าหมาย LDL-C
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)

ความเสี่ยง	ปัจจัยเสี่ยง	ระดับ LDL-C เป้าหมาย
ระดับต่ำ	- SCORE น้อยกว่าร้อยละ 1	3.0 mmol/L (116 mg/dL)
ระดับปานกลาง	- SCORE ร้อยละ 1-5 - ผู้ป่วยอายุน้อย (ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี และผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ)	2.6 mmol/L (100 mg/dL)
ระดับสูง	- SCORE ร้อยละ 6-9 - มีปัจจัยเสี่ยง เช่น total cholesterol มากกว่า 8 mmol/L (310 mg/dL) หรือ LDL-C มากกว่า 4.9 mmol/L (190 mg/dL) - Familial hypercholesterolemia โดยที่ไม่มี major risk factor - โรคไตเรื้อรังระดับปานกลาง (eGFR 30-59 mL/min) - เป็นเบาหวานมานานมากกว่า 10 ปี หรือมีปัจจัยเสี่ยงเพิ่มเติม โดยที่ไม่มี target organ damage	1.8 mmol/L (70 mg/dL)
ระดับสูงมาก	- SCORE มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 - ASCVD - Familial hypercholesterolemia ที่มี major risk factor ร่วมด้วย - โรคไตเรื้อรังระดับรุนแรง (eGFR น้อยกว่า 30 mL/min) - เป็นเบาหวานมี target organ damage	1.4 mmol/L (55 mg/dL)

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular diseases

eGFR = estimated glomerular filtration rate

SCORE = systematic coronary risk estimation

ภัณฑ์อยู่ในรูปแบบยาฉีด ใช้สำหรับฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง เป็นสารละลายใส ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน บรรจุในกระบอก ฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีด ประกอบด้วย inclisiran 284 mg ในสารละลายปริมาตร 1.5 mL (เทียบเท่า inclisiran sodium 300 mg) คิดเป็นความแรงของ inclisiran 189 mg/mL⁹

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Inclisiran เป็น double-stranded siRNA ออกฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือด โดยใช้ส่วนของ trivalent N-acetylgalactosamine (GalNac) จับอย่างเฉพาะเจาะจงกับตัวรับ asialoglycoprotein (ASGPR) ที่เซลล์ตับ เมื่อเข้าสู่เซลล์ตับ inclisiran จะจับกับ RNA-induced silencing complex (RISC) และไปยับยั้งการทำงานของ mRNA proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (mRNA-PCSK9) ทำให้ mRNA encoding PCSK9 ถูก

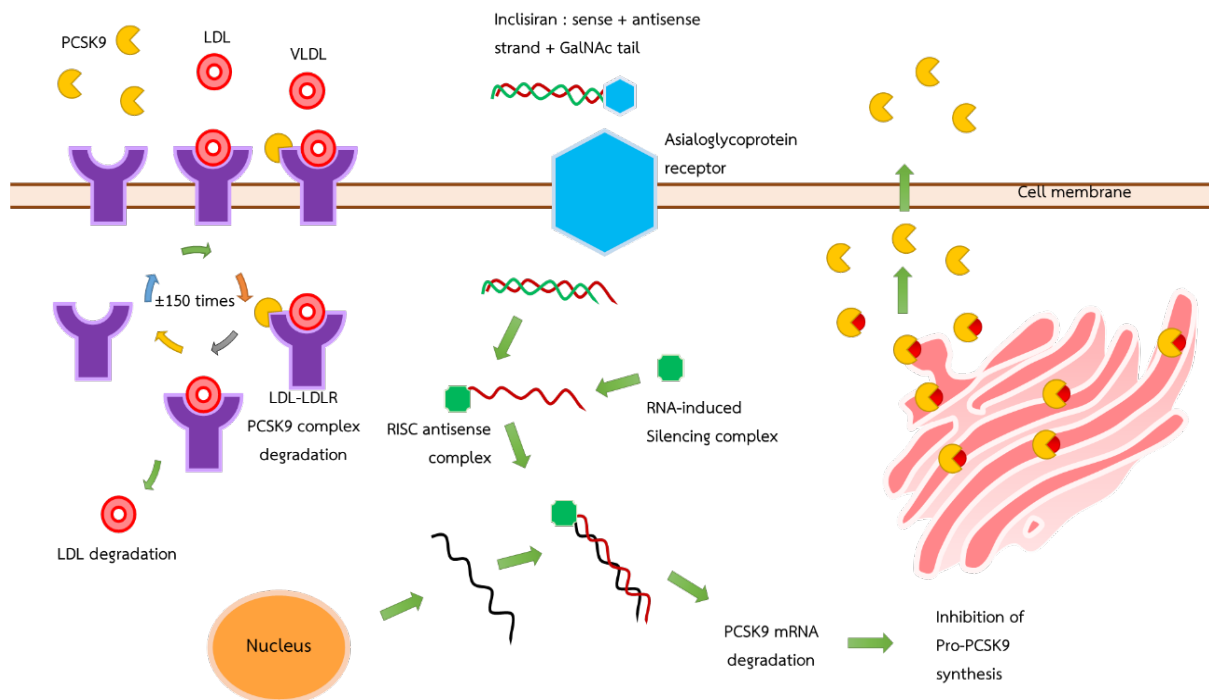
ตัดให้สั้นลง เกิดการยับยั้งการสร้างโปรตีน PCSK9¹⁰ ดังแสดงในรูปที่ 2

PCSK9 เป็นเอนไซม์ที่จับกับตัวรับ LDL-C ในตับ และทำให้เกิดการทำลายตัวรับ ทำให้ตัวรับไม่สามารถจับกับ LDL-C ในกระแสเลือดเพื่อนำไปทำลายที่ตับได้ ดังนั้น การที่ยาสามารถไปยับยั้งการสร้างโปรตีน PCSK9 ได้ ส่งผลให้ตัวรับ LDL-C ถูกทำลายน้อยลง เพิ่มการนำตัวรับ LDL-C กลับมาใช้ใหม่และเพิ่มการแสดงออกของตัวรับ LDL-C บนผิวของเซลล์ตับ จึงเพิ่มการดึง LDL-C เข้ามาทำลายในเซลล์ตับ ส่งผลให้ระดับ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง¹⁰

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

ภายหลังการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังเพียงครั้งเดียวที่ขนาดยาแนะนำสำหรับการรักษา 284 mg พบว่า ระดับ



LDL = low-density lipoprotein

RISC = RNA-induced silencing complex

PCSK9 = proprotein convertase subtilisin kexin type 9

VLDL = very-low-density lipoprotein

รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของ inclisiran (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

inclisiran ในกระแสเลือดจะเพิ่มขึ้นในลักษณะเชิงเส้นตรง (linear pharmacokinetics) และเป็นสัดส่วนกับขนาดยาในช่วง 24 mg ถึง 756 mg ระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นถึงระดับสูงสุด (T_{max}) ในเวลาประมาณ 4 ชั่วโมงหลังได้รับยา โดยค่าเฉลี่ยระดับยาสูงสุด (mean C_{max}) อยู่ที่ 509 ng/mL ค่าพื้นที่เฉลี่ยใต้กราฟของความเข้มข้นของยาในพลาสมาต่อเวลา (area under the curve; AUC) นับจากช่วงเวลาที่ได้รับยาไปยังระยะอนันต์เท่ากับ 7,980 ng*hr/mL พบการสะสมของ inclisiran ในพลาสมาน้อยมาก จนถึงไม่พบเลยหลังจากได้รับยาซ้ำ^{9,11}

การกระจายตัวของยา

การศึกษาในหลอดทดลองที่ความเข้มข้นของพลาสมาในระดับที่ใช้รักษาพบว่ายาจับกับโปรตีนในเลือดได้สูงถึงร้อยละ 87 ภายหลังการฉีด inclisiran 284 mg ได้ผิวหนังเพียงครั้งเดียวในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี โดยปริมาตรของการกระจายตัวของยาอยู่ที่ประมาณ 500 ลิตร แสดงให้เห็นว่า inclisiran มีการเลือกกระจายเข้าสู่เซลล์ตับในปริมาณสูง ซึ่งตับเป็นอวัยวะเป้าหมายในการลดระดับคอเลสเตอรอล^{9,11}

การเปลี่ยนแปลงยา

Inclisiran ถูกเปลี่ยนแปลงเบื้องต้นโดย nuclease ไปเป็น nucleotide ที่สั้นลงและไม่ออกฤทธิ์ นอกจากนี้ inclisiran ไม่ใช่สารตั้งต้นของ cytochrome P450 (CYP450) หรือตัวขนส่งยา (transporter) อื่น ๆ^{9,11}

การกำจัดยา

ค่าครึ่งชีวิตของ inclisiran อยู่ที่ประมาณ 9 ชั่วโมง และไม่มีการสะสมเกิดขึ้นแม้มีการได้รับยาหลายครั้ง โดยร้อยละ 16 ของ inclisiran ถูกกำจัดออกทางไต^{9,11}

อันตรกิริยาระหว่างยา

inclisiran ไม่ใช่สารตั้งต้น สารยับยั้ง หรือสารเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP450 หรือ transporter ที่พบบ่อย ดังนั้นจึงคาดว่า inclisiran ไม่มีอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกกับยาอื่น ๆ โดยจากการศึกษา drug-drug interaction แสดงให้เห็นว่าไม่มี drug interaction ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกกับ atorvastatin, rosuvastatin หรือ

สเตตินอื่น รวมถึงยาที่ผ่านเอนไซม์ CYP450^{9,11}

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 (phase 2)

ORION-1

การศึกษาในรูปแบบ multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple-ascending-dose trial¹² ศึกษาในผู้ป่วยที่มี ASCVD หรือมี ASCVD-risk equivalents และไม่สามารถคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายแม้จะได้รับยากดไขมันในขนาดสูงสุดที่ทนได้โดยอาจได้รับยาลดไขมันกลุ่มอื่น เช่น ezetimibe ร่วมด้วย จำนวน 501 คน กลุ่มแรกได้ inclisiran sodium 200 mg, 300 mg, 500 mg หรือยาหลอกเพียงครั้งเดียว (single-dose regimen) กลุ่มที่สองได้ inclisiran sodium 100 mg, 200 mg, 300 mg หรือยาหลอกจำนวน 2 ครั้ง ฉีดวันที่ 1 และวันที่ 90 (two-dose regimen) วัดระดับ LDL-C ที่ 180 วัน เทียบกับค่าเริ่มต้น พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran sodium 200 mg เพียงครั้งเดียว มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 27.9 กลุ่มที่ได้รับ inclisiran sodium 300 mg เพียงครั้งเดียว มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 38.4 กลุ่มที่ได้รับ inclisiran sodium 500 mg เพียงครั้งเดียว มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 41.9 กลุ่มที่ได้รับ inclisiran sodium 100 mg 2 ครั้ง มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 35.5 กลุ่มที่ได้รับ inclisiran sodium 200 mg 2 ครั้ง มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 44.9 กลุ่มที่ได้รับ inclisiran sodium 300 mg 2 ครั้ง มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 52.6 โดยมีความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001) นอกจากนี้มีการตรวจวัดระดับ LDL-C และ PCSK9 ที่ 240 วัน พบว่าการลดลงของระดับ LDL-C และระดับ PCSK9 เป็นแบบ dose-dependent สำหรับผลด้านความปลอดภัยที่ 210 วันหลังจากได้รับ inclisiran พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดร้อยละ 76 ในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran และร้อยละ 76 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย เยื่อจมูก

และลำคออักเสบเฉียบพลัน ปวดหลัง ความดันโลหิตสูง
ท้องเสีย และเวียนศีรษะ นอกจากนี้พบอาการปวด บวม
แดง ร้อนบริเวณที่ฉีด ในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran ร้อยละ
5 และไม่พบรายงานการเกิดอาการปวด บวม แดง ร้อน
บริเวณที่ฉีด ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3

ทำการศึกษาการได้รับ inclisiran sodium 300
mg (เทียบเท่า inclisiran 284 mg) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี
ภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรม (heterozygous
familial hypercholesterolemia; FH) หรือผู้ป่วยที่มี
ASCVD หรือมี ASCVD-risk equivalents และไม่สามารถ
คุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายแม้จะได้รับยากลุ่ม
สแตตินในขนาดสูงสุดที่ทนได้โดยอาจได้รับยาลดไขมัน
กลุ่มอื่น เช่น ezetimibe ร่วมด้วย

ORION-9

การศึกษาในรูปแบบ double-blind, rando-
mized, placebo-controlled trial¹³ ทำการศึกษาใน
ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรมที่ได้รับยา
กลุ่มสแตตินในขนาดสูงสุดที่ทนได้โดยอาจได้รับ ezeti-
mibe ร่วมด้วย แต่ยังมีระดับ LDL-C มากกว่า 100 mg/
dL จำนวน 482 คน กลุ่มแรกได้รับ inclisiran sodium
300 mg (เทียบเท่า inclisiran 284 mg) วันที่ 1, 90,
270 และวันที่ 450 จำนวน 242 คน กลุ่มที่สองได้รับยา
หลอก จำนวน 240 คน วัดระดับ LDL-C ที่ 510 วันหลัง
ได้รับยาเทียบกับค่าเริ่มต้น พบว่ากลุ่มที่ได้รับ inclisiran
มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 39.7 (95% CI, -43.7 ถึง
-35.7) ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีระดับ LDL-C เพิ่ม
ขึ้นร้อยละ 8.2 (95% CI, 4.3 ถึง 12.2) โดยมีผลต่างระ-
หว่าง 2 กลุ่มเป็น -47.9 จุดร้อยละ (percentage points)
(95% CI, -53.5 ถึง -42.3; p -value<0.001) นอกจากนี้
นี้มีการวัดระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 ถึงวันที่ 540
เทียบกับค่าเริ่มต้น พบว่าหลังจากได้รับ inclisiran ระดับ
LDL-C ลดลงร้อยละ 38.1 (95% CI, -41.1 ถึง -35.1)
ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ
6.2 (95% CI, 3.3 ถึง 9.2) โดยมีผลต่างระหว่าง 2 กลุ่ม
เป็น 44.3 จุดร้อยละ (95% CI, -48.5 ถึง -40.1; p -value

<0.001)

สำหรับผลด้านความปลอดภัย พบเหตุการณ์ไม่พึง
ประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran ร้อยละ 76.8 และใน
กลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 71.7 ส่วนใหญ่เป็นเหตุการณ์
ที่ไม่รุนแรง พบการเกิดอาการปวด บวม แดง ร้อนบริเวณ
ที่ฉีดในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran ร้อยละ 17 และในกลุ่มที่
ได้รับยาหลอกร้อยละ 1.7 (95% CI, 3.7 ถึง 28.1) ซึ่งไม่มี
ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ORION-10

การศึกษาในรูปแบบ double-blind, rando-
mized, placebo-controlled, parallel-group¹⁴ ทำ
การศึกษาในผู้ป่วย ASCVD ที่มีระดับ LDL-C มากกว่าหรือ
เท่ากับ 70 mg/dL จำนวน 1,561 คน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2
กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับ inclisiran 284 mg (เทียบเท่า incli-
siran sodium 300 mg) กลุ่มที่สองได้รับยาหลอก ฉีดยา
วันที่ 1 วันที่ 90 วันที่ 270 และวันที่ 450 วัดระดับ
LDL-C หลังจากได้รับยา 510 วันเทียบกับค่าเริ่มต้น พบว่า
ในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ
51.3 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้น
ร้อยละ 1 โดยมีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มเท่ากับร้อย-
ละ 52.3 (95% CI, 48.8 ถึง 55.7) แตกต่างกันอย่างมี
นัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001) วัดระดับ LDL-C
ระหว่างวันที่ 90 ถึงวันที่ 540 เทียบกับ ค่าเริ่มต้น พบว่า
ในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ
51.3 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้น
ร้อยละ 2.5 โดยมีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มเท่ากับ
ร้อยละ 53.8 (95% CI, 51.3 ถึง 56.2) แตกต่างกันอย่าง
มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001)

สำหรับผลด้านความปลอดภัย เกิดเหตุการณ์ไม่พึง
ประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran ร้อยละ 73.5 และใน
กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 74.8 ส่วนใหญ่เป็นเหตุ-
การณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงหรือรุนแรงปานกลาง กลุ่ม
ที่ได้รับ inclisiran เกิดอาการปวด บวม แดง ร้อนบริเวณที่
ฉีดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก 1.7 จุดร้อยละ มีรายงาน
การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงร้อยละ 22.4 ใน
กลุ่มที่ได้รับ inclisiran และร้อยละ 26.3 ในกลุ่มที่ได้รับ

ยาหลอก คิดเป็น 0.9 เท่า (95% CI, 0.7 ถึง 1.0) โดยพบอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran ร้อยละ 1.5 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 1.4 มีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มเท่ากับร้อยละ 1.1 คิดเป็น 1.1 เท่า (95% CI, 0.5 ถึง 2.4) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ORION-11

การศึกษาในรูปแบบ double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group¹⁴ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มี ASCVD หรือมี ASCVD-risk equivalents และไม่สามารถคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายแม้จะได้รับยากดไขมันในขนาดสูงสุดที่ทนได้จำนวน 1,617 คน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับ inclisiran 284 mg (เทียบเท่า inclisiran sodium 300 mg) กลุ่มที่สองได้รับยาหลอก ฉีดวันที่ 1 วันที่ 90 วันที่ 270 และวันที่ 450 วัดระดับ LDL-C หลังจากได้รับยา 510 วันเทียบกับค่าเริ่มต้น พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 45.8 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 4 โดยมีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มเท่ากับร้อยละ 49.9 (95% CI, 46.6 ถึง 53.1) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001) วัดระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 ถึงวันที่ 540 เทียบกับค่าเริ่มต้น พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 45.8 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 3.4 โดยมีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มเท่ากับร้อยละ 49.2 (95% CI, 46.8 ถึง 51.6) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001)

สำหรับผลด้านความปลอดภัย เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran ร้อยละ 82.7 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 81.5 ส่วนใหญ่เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงหรือรุนแรงปานกลาง กลุ่มที่ได้รับ inclisiran เกิดอาการปวด บวม แดง ร้อนบริเวณที่ฉีดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก 4.2 จุดร้อยละ มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงร้อยละ 22.3 ในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran และร้อยละ 22.5 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ORION-3

เป็นการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาว¹⁵ หลังจบการศึกษา ORION-1 เป็นระยะเวลา 4 ปี ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มี ASCVD หรือมี ASCVD-risk equivalents และไม่สามารถคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายแม้จะได้รับยากดไขมันในขนาดสูงสุดที่ทนได้โดยอาจได้รับยาลดไขมันกลุ่มอื่น เช่น ezetimibe ร่วมด้วย จำนวน 382 คน แบ่งผู้ป่วยโดยการสุ่ม กลุ่มแรกได้รับ inclisiran sodium 300 mg (เทียบเท่า inclisiran 284 mg) ฉีดทุก 6 เดือน เป็นเวลา 4 ปี กลุ่มที่สองได้รับ evolocumab 140 mg ฉีดทุก 2 สัปดาห์เป็นเวลา 1 ปี และเปลี่ยนเป็น inclisiran sodium 300 mg เริ่มฉีดวันที่ 360 และวันที่ 450 นับจากวันแรกที่ได้รับ evolocumab หลังจากนั้นฉีดทุก 6 เดือนเป็นเวลา 3 ปี วัดระดับ LDL-C ที่ 210 วัน (ประมาณ 570 วันหลังจากได้รับ inclisiran ครั้งแรกในการศึกษา ORION-1) เทียบกับค่าเริ่มต้น พบว่ากลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 47.5 (95% CI, 50.7 ถึง 44.3) ค่าเฉลี่ยระดับ LDL-C ตลอดระยะเวลา 4 ปีลดลงร้อยละ 44.2 (95% CI, 47.1 ถึง 41.4)

สำหรับผลด้านความปลอดภัย จากการติดตามเป็นเวลา 4 ปี กลุ่มที่ได้รับ inclisiran พบรายงานการเกิดเยื่อหุ้มและลำคออักเสบเฉียบพลันร้อยละ 19 อาการปวด บวม แดง ร้อนบริเวณที่ฉีดร้อยละ 14 กลุ่มที่มีการเปลี่ยนยา ปีแรกที่ได้รับ evolocumab เกิดอาการปวด บวม แดง ร้อนบริเวณที่ฉีดร้อยละ 8 หลังจากเปลี่ยนยาเป็น inclisiran เกิดอาการปวด บวม แดง ร้อนบริเวณที่ฉีดร้อยละ 14

การศึกษทางคลินิกสรุปในตารางที่ 2 จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 จำนวน 3 การศึกษา แบ่งเป็นการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่มี ASCVD หรือมี ASCVD-risk equivalents และไม่สามารถคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายแม้จะได้รับยากดไขมันในขนาดสูงสุดที่ทนได้โดยอาจได้รับยาลดไขมันกลุ่มอื่น เช่น ezetimibe ร่วมด้วยจำนวน 2 การศึกษา (ORION-10 และ ORION-11) โดยในการศึกษา ORION-10 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ incli-

ตารางที่ 2 การศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ inclisiran

ชื่องานวิจัย	จำนวนผู้ป่วย	Inclusion criteria	กลุ่มทดลอง	ยาที่ใช้รักษา	ระยะเวลาที่วัด primary outcome	ผลการวิจัย
ORION-1 ¹²	501	ASCVD ASCVD-risk equivalents	Inclisiran sodium 200, 300, 500 mg 1 ครั้ง	ยาหลอก	180 วัน	ในกลุ่มที่ได้รับยา inclisiran เพียงครั้งเดียวมีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 27.9 ถึง 41.9 และในกลุ่มที่ได้รับ inclisiran 2 ครั้ง มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 35.5 ถึง 52.6 โดยมีความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (p-value<0.001)
ORION-9 ¹³	482	HeFH	Inclisiran sodium 300 mg ฉีดวันที่ 1, 90, 270, 450	ยาหลอก	510 วัน	กลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 39.7 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (95% CI, -43.7 ถึง -35.7) ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 8.2 (95% CI, 4.3 ถึง 12.2) โดยมีผลต่างระหว่าง 2 กลุ่มเป็น -47.9 จุดร้อยละ (95% CI, -53.5 ถึง -42.3; p-value <0.001)
ORION-10 ¹⁴	1,561	ASCVD	Inclisiran sodium 300 mg ฉีดวันที่ 1, 90, 270, 450	ยาหลอก	510 วัน	กลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 52.3 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (95% CI, 48.8 ถึง 55.7) ผลต่างระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 ถึงวันที่ 540 เทียบกับ baseline ลดลงร้อยละ 53.8 (95% CI, 51.3 ถึง 56.2) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.001)

ตารางที่ 2 การศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ inclisiran (ต่อ)

ชื่องานวิจัย	จำนวนผู้ป่วย	Inclusion criteria	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	ยาที่ใช้รักษา	ระยะเวลาที่วัด primary outcome	ผลการวิจัย
ORION-11 ¹⁴	1,617	ASCVD ASCVD-risk equivalents	Inclisiran sodium 300 mg ฉีดวันที่ 1, 90, 270, 450	ยาหลอก	ยากกลุ่มสะแตตินในขนาดสูงสุดที่ทนได้ โดยอาจให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่น ๆ	510 วัน	กลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 49.9 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (95% CI, 46.6 ถึง 53.1) ผลต่างระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 ถึงวันที่ 540 เทียบกับค่าเริ่มต้น ลดลงร้อยละ 49.2 (95% CI, 46.8 ถึง 51.6) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.001)
ORION-3 ¹⁵	382	ASCVD ASCVD-risk equivalents	Inclisiran sodium 300 mg ฉีดทุก 6 เดือน เป็นเวลา 4 ปี	Evolocumab 140 mg ฉีดทุก 2 สัปดาห์ เป็นเวลา 1 ปี และเปลี่ยนเป็น inclisiran sodium 300 mg เริ่มฉีดวันที่ 360 และวันที่ 450 นับจากวันแรกที่ได้รับ evolocumab หลังจากรับฉีดทุก 6 เดือนเป็นเวลา 3 ปี	ยากกลุ่มสะแตตินในขนาดสูงสุดที่ทนได้ โดยอาจให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่น ๆ	210 วัน (ประมาณ 510 วันหลังจากได้รับยา inclisiran ครั้งแรกในการศึกษา ORION-1)	ระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 47.5 (95% CI, 50.7 ถึง 44.3) เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นของการศึกษา ORION-1 ค่าเฉลี่ยระดับ LDL-C ตลอดระยะเวลา 4 ปีลดลงร้อยละ 44.2 (95% CI, 47.1 ถึง 41.4)
ORION-8 ²⁰	N/A	ASCVD ASCVD-risk equivalents HeFH, HoFH*	Inclisiran sodium 300 mg ฉีดวันที่ 1, 90 หลังจากรับฉีด HeFH, HoFH* ทุก 6 เดือน	ยาหลอก	ยากกลุ่มสะแตตินในขนาดสูงสุดที่ทนได้ โดยอาจให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่มอื่น ๆ	1,080 วัน	อยู่ระหว่างการศึกษา

*Heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia (HeFH or HoFH)

ran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 52.3 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (95% CI, 48.8 ถึง 55.7) ผลต่างระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 ถึงวันที่ 540 เทียบกับ baseline ลดลงร้อยละ 53.8 (95% CI, 51.3 ถึง 56.2) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001) สำหรับในการศึกษา ORION-11 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 49.9 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (95% CI, 46.6 ถึง 53.1) ผลต่างระดับ LDL-C ระหว่างวันที่ 90 ถึงวันที่ 540 เทียบกับ baseline ลดลงร้อยละ 49.2 (95% CI, 46.8 ถึง 51.6) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001) และทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรม จำนวน 1 การศึกษา (ORION-9) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ inclisiran มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 39.7 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (95% CI, -43.7 ถึง -35.7) โดยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นร้อยละ 8.2 (95% CI, 4.3 ถึง 12.2) โดยมีผลต่างระหว่าง 2 กลุ่มเป็น -47.9 จุดร้อยละ (95% CI, -53.5 ถึง -42.3; p -value<0.001)

Pooled analysis

จากการศึกษา pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis¹⁶ ทำการรวบรวมข้อมูลการใช้ inclisiran โดยนำผลการศึกษาจาก ORION-9, ORION-10 และ ORION-11 ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 มาวิเคราะห์ผลรวมพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ inclisiran 284 mg (เทียบเท่า inclisiran sodium 300 mg) มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 54.1 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.0001) และจากผลการศึกษาในกลุ่มย่อย (subgroup analysis) พบว่า inclisiran สามารถลด LDL-C ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) มากกว่าหรือเท่ากับ 29.7 กิโลกรัมต่อตารางเมตร มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 56.8 ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่มี BMI น้อยกว่า 29.7 กิโลกรัมต่อตารางเมตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value=0.0118)

นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 15 ไม่ได้รับยา

สะแตติน เนื่องจากไม่สามารถทนต่อยาได้ (statin intolerant participant) หลังจากได้รับ inclisiran ระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 48.8 เปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยา กลุ่มสะแตตินที่มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ 54.5 ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value=0.0896) จากแนวทางการรักษาจึงมีการแนะนำการใช้ inclisiran ในรูปแบบการรักษาเดี่ยวร่วมกับการควบคุมอาหารในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยากกลุ่มสะแตตินหรือมีข้อห้ามใช้ยากกลุ่มสะแตตินได้

คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา

ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรอง

จากการศึกษาทางคลินิก ORION 9, ORION 10 และ ORION 11 ทำให้องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา และ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ประเทศไทย รับรองข้อบ่งใช้ inclisiran ดังนี้^{9,11}

1. ใช้ในการลด LDL-C ในผู้ป่วย familial hypercholesterolemia (HeFH) หรือ ผู้ป่วย clinical atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) เสริมร่วมกับการควบคุมอาหารและการใช้ยาลดไขมันกลุ่มสะแตตินในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่มสะแตติน ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนต่อยาแต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย

2. ใช้เป็นการรักษาเดี่ยวร่วมกับการควบคุมอาหาร ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยากกลุ่มสะแตตินหรือมีข้อห้ามใช้ยากกลุ่มสะแตตินเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคหัวใจ หรือ ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด cardiovascular event ที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่มสะแตตินในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนต่อยาแต่ยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ให้อยู่ในเป้าหมายได้^{9,11}

จากแนวทางการรักษา American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) ค.ศ. 2023¹⁷ ได้แนะนำแนวทางการพิจารณาการใช้ inclisiran ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับสูงมาก เช่น ผู้ป่วยที่มีประวัติ major ASCVD มากกว่า 1 ชนิด หรือเคยเกิดเหตุการณ์มากกว่า

1 ครั้ง และมีหลายปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย หากผู้ป่วยใช้ยา
กลุ่มสแตตินในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้
ร่วมกับ ezetimibe แล้วยังมีระดับ LDL-C มากกว่าหรือ
เท่ากับ 70 mg/dL หรือ non-HDL-C มากกว่าหรือเท่า-
กับ 100 mg/dL และผู้ป่วยที่ต้องการใช้ยาความถี่น้อย
ให้ใช้ inclisiran หรือใช้ทดแทน PCSK-9 inhibitor ร่วม
กับ ezetimibe หากผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยาได้ (evi-
dence class 2b)

ขนาดยาและวิธีการให้ยา

จากการศึกษาทางคลินิกทำให้มีการแนะนำการ
ใช้ยาโดยการฉีดยาเข้าชั้นใต้ผิวหนัง ครั้งละ 284 mg ใน
สารละลายปริมาตร 1.5 mL ทุก 6 เดือน (2 ครั้ง/ปี) โดย
มีขนาดยาเริ่มต้น 1 เข็ม จากนั้นฉีด 1 เข็มในอีก 3 เดือน
ตามด้วยฉีด 1 เข็มทุก 6 เดือน^{9,11}

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่า 65 ปี)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีอายุ
มากกว่า 65 ปี ขึ้นไป^{9,11}

การใช้ยาในผู้ป่วยไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีการ
ทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง แต่
ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย หาก
ให้ inclisiran แก่ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด ไม่ควรทำ
การฟอกเลือดเป็นเวลาอย่างน้อย 72 ชั่วโมงหลังให้ยา^{9,11}

การใช้ยาในผู้ป่วยตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีการ
ทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh class A)
หรือปานกลาง (Child-Pugh class B) แต่ยังไม่มีการ
ศึกษาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง
(Child-Pugh class C)^{9,11}

การใช้ยาในผู้ป่วยเด็ก (อายุน้อยกว่า 18 ปี)

ยังไม่มีหลักฐานยืนยันประสิทธิภาพและความ
ปลอดภัยของ inclisiran ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี^{9,11}

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองในหนูและกระต่าย
โดยให้ inclisiran ในขนาดสูงเป็น 5-10 เท่าของขนาดยา

สูงสุดที่แนะนำในมนุษย์ ยังไม่พบอาการไม่พึงประสงค์
ต่อการเจริญเติบโตของสัตว์ทดลอง เช่น ทารกวิรูป การ
เจริญเติบโตผิดปกติ และความเป็นพิษต่อตัวอ่อนและทา-
รกในครรภ์ อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์
ยังมีจำกัด แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์
หรือกำลังจะตั้งครรภ์^{9,11}

การใช้ยาในมารดาให้นมบุตร

ไม่พบข้อมูลจากการศึกษาว่า inclisiran ถูกขับออก
ทางน้ำนมในมนุษย์และถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายของทารกที่
ได้รับนมแม่หรือไม่ แต่พบข้อมูลรายงาน inclisiran ขับ
ออกทางน้ำนมในสัตว์ทดลอง ซึ่งอาจมีความเสี่ยงที่จะ
เกิดขึ้นในมนุษย์ได้เช่นกัน จึงควรประเมินความเสี่ยงและ
ประโยชน์ของการใช้ยาระหว่างให้นมบุตรด้วย^{9,11}

การติดตามผลการรักษา

การติดตามประสิทธิภาพของยานำให้ตรวจ
วัดระดับ LDL-C ภายใน 30 วันหลังจากเริ่มฉีด inclisiran
และอ้างอิงจากแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไข-
มันในเลือดผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด
พ.ศ. 2559⁵ แนะนำให้ตรวจระดับไขมันในเลือดโดยด
อาหารและเครื่องดื่ม (fasting lipid panel) ก่อนเริ่มยา
ลดไขมันในเลือด และควรได้รับการตรวจเลือดซ้ำภายใน
ระยะเวลา 4-12 สัปดาห์หลังจากเริ่มยา และหลังจากนั้น
อาจติดตามผลการรักษาเป็นครั้งคราวทุก 3-12 เดือน

อาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูลด้านความปลอดภัยจากการศึกษาทางคลินิก
ระยะที่ 3 ที่มียาหลอกเป็นตัวควบคุม พบว่าอาการไม่พึง
ประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับ inclisiran และยาหลอก
มีอุบัติการณ์ที่ไม่แตกต่างกัน เช่น อาการปวดข้อ การติด
เชื้อทางเดินปัสสาวะและท้องเสีย เป็นต้น แต่พบปฏิกิริยา
บริเวณที่ฉีดยา เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับ inclisiran มากกว่า
กลุ่มยาหลอก (การศึกษา ORION-9¹³ พบร้อยละ 17 และ
7 การศึกษา ORION-10¹⁴ พบร้อยละ 2.6 และ 0.9 การ
ศึกษา ORION-11¹⁴ พบร้อยละ 4.7 และ 0.5 ตามลำดับ)
โดยมีอาการปวด บวม แดง ร้อนบริเวณที่ฉีด ซึ่งเป็น

อาการไม่พึงประสงค์ในระดับที่ไม่รุนแรง สามารถหายได้
เองและไม่ส่งผลกระทบต่อการรักษา^{11,13}

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ตัวยายอกฤทธิ์หรือส่วนประกอบ
ใด ๆ ของ inclisiran รวมถึงไม่แนะนำในหญิงตั้งครรภ์และ
เด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี^{9,11}

การเก็บรักษา

อายุการเก็บรักษา (shelf life) 2 ปี ควรเก็บที่
อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส ห้ามแช่แข็ง ห้ามใช้ยา
หลังวันหมดอายุที่ระบุไว้บนฉลากหรือบนกล่อง¹¹

อภิปรายและสรุป

Inclisiran เป็นยาใหม่ในกลุ่ม siRNAs ที่ได้รับการ
ขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา
และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาประเทศ-
ไทย^{9,11} ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีน PCSK9 ส่งผลให้
ระดับ LDL-C ในกระแสเลือดลดลง จากการรวบรวมข้อ-
มูลการศึกษาทางคลินิกทั้งในผู้ป่วย HeFH และ ASCVD
ที่ได้รับยาลดไขมันในเลือดในขนาดสูงที่สุดที่ทนยาได้แต่
ยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย ใน
การศึกษารูปแบบ pooled analysis¹⁶ พบว่าในผู้ป่วยที่
ได้รับ inclisiran 284 mg มีระดับ LDL-C ลดลงร้อยละ
54.1 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทาง
สถิติ (p -value<0.0001) และสามารถลด LDL-C ในผู้ป่วย
ที่ไม่ได้ใช้ยากุ่มสแตตินโดยไม่แตกต่างอย่างมีนัย-
สำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่รับยากุ่มสแตติน
(p -value=0.0896) ด้านความปลอดภัย พบอาการไม่พึง
ประสงค์ที่ไม่รุนแรง เช่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ

อ่อนเพลีย เยื่อจมูกและลำคออักเสบเฉียบพลัน ปวดหลัง
ความดันโลหิตสูง ท้องเสีย เวียนศีรษะ และอาการปวด
บวม แดง ร้อนบริเวณที่ฉีด ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่
รุนแรงพบว่าไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ดังนั้น
inclisiran จึงเป็นทางเลือกใหม่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลด
ไขมันในเลือดในขนาดสูงที่สุดที่สามารถทนยาได้แต่ยังไม่
สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย ผู้ป่วยที่
ไม่สามารถทนต่อยากุ่มสแตตินหรือมีข้อห้ามใช้ยากุ่ม
สแตติน และเนื่องจากยายอกฤทธิ์นาน สามารถฉีดยาทุก
6 เดือนได้ จึงอาจส่งผลเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาทำให้
ผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับ LDL-C ให้อยู่ในช่วงเป้าหมาย
ได้นานที่สุด ซึ่งจะส่งผลลดอัตราการเสียชีวิตจากภาวะ
ASCVD ได้

อย่างไรก็ตามเนื่องจากยามีราคาแพง จากการ
ศึกษาความคุ้มค่าในการใช้ inclisiran (cost effective-
ness study)¹⁸ เพื่อลดระดับ LDL-C ในผู้ป่วย ASCVD
ในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยในประเทศสหรัฐอเมริกามี
การกำหนดการยอมรับความคุ้มค่าที่ 50,000- 100,000
(เฉลี่ย 60,000) ดอลลาร์ต่อ QALY gain (ประมาณ 1.7
ล้าน ถึง 3.4 ล้านบาท เฉลี่ยประมาณ 2 ล้านบาท) ซึ่งใน
กรณี inclisiran 1 ครั้ง ในราคากลาง คือ ราคา 3,250
ดอลลาร์ มีความคุ้มค่าในการใช้ inclisiran ในประเทศ
สหรัฐอเมริกา แต่สำหรับประเทศไทยจากบัญชียาหลัก
แห่งชาติ พ.ศ. 2551¹⁹ ระบุว่าหากยาใดมีค่าใช้จ่ายต่ำกว่า
1 แสนบาทต่อ QALY gain (ประมาณ 3,000 ดอลลาร์) จะ
จัดได้ว่ายานั้นเป็นยาที่มีความคุ้มค่า แต่หากยาใดที่มีค่า
ใช้จ่ายเกิน 160,000 บาทต่อ QALY gain จะจัดเป็น
ยาที่ยังไม่มีความคุ้มค่า ดังนั้นการใช้ยาในประเทศไทยจึง
ต้องพิจารณาความคุ้มค่าและความจำเป็นของผู้ป่วยร่วม
ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. พิษณุภัสสร วรณศิริกุล, สมยศ ศรีจารนัย, ลือจรรยา ธน-
ภักดิ์. การเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดหัวใจของประชาชนใน
เขตสุขภาพที่ 4. วารสารวิจัยและพัฒนาระบบสุขภาพ [อิน-

เทอร์เน็ต]. 2562 [สืบค้นเมื่อ 5 เม.ย. 2566];12(1):1-11. สืบ-
ค้นจาก: [https://he02.tci-thaijo.org/index.php/RDHSJ/
article/view/254867](https://he02.tci-thaijo.org/index.php/RDHSJ/article/view/254867)

2. ชีระพงษ์ ศรีศิลป์. การใช้ยาสแตตินเพื่อป้องกันการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดจากหลอดเลือดแดงแข็ง [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2562 [สืบค้นเมื่อ 5 เม.ย. 2566]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=718
3. 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(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
4. 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/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285-350. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003.
5. ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด พ.ศ. 2559 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคหลอดเลือดแดง; 2560 [สืบค้นเมื่อ 5 เม.ย. 2566]. สืบค้นจาก: <https://www2.si.mahidol.ac.th/km/cop/clinical/rdu/rduguideline/20866/>
6. Soffer D, Stoekenbroek R, Plakogiannis R. Small interfering ribonucleic acid for cholesterol lowering - inclisiran: inclisiran for cholesterol lowering. *J Clin Lipidol*. 2022;16(5):574-82. doi: 10.1016/j.jacl.2022.06.009.
7. Khvorova A. Oligonucleotide therapeutics - a new class of cholesterol-lowering drugs. *N Engl J Med*. 2017;376(1):4-7. doi: 10.1056/NEJMp1614154.
8. Ebenezer O, Comoglio P, Wong GK, Tuszynski JA. Development of novel siRNA therapeutics: a review with a focus on inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):4019. doi: 10.3390/ijms24044019.
9. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Leqvio 284 mg solution for injection in pre filled syringe [Internet]. Leatherhead: Electronic medicines compendium (emc), Datapharm Ltd. 2022 [cited 2023 Apr 20] Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/12039/smpc#gref>
10. Wołowicz Ł, Osiak J, Wołowicz A, Wijata A, Grześk E, Kozakiewicz M, et al. Inclisiran-safety and effectiveness of small interfering RNA in inhibition of PCSK-9. *Pharmaceutics*. 2023;15(2):323. doi: 10.3390/pharmaceutics15020323.
11. Novartis Pharmaceuticals. Sybrava® [Package insert]. Bangkok (Thailand): Novartis (Thailand) Ltd.; 2020.
12. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1430-40. doi: 10.1056/NEJMoa1615758.
13. 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.
14. 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.
15. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Scott Wright R, Vikarunnessa S, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):109-19. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00353-9.
16. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(9):1182-93. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.058.
17. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the Ame-

- rican Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2023;148(9):e9-119. doi: 10.1161/CIR.0000000000001168.
18. Desai NR, Campbell C, Electricwala B, Petrou M, Trueman D, Woodcock F, et al. Cost effectiveness of inclisiran in atherosclerotic cardiovascular patients with elevated low-density lipoprotein cholesterol despite statin use: a threshold analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22(5):545–56. doi: 10.1007/s40256-022-00534-9.
19. คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ. คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชีจ(2). การใช้ยาอย่างคุ้มค่าตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี:สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2553 [สืบค้นเมื่อ 5 เม.ย. 2566] สืบค้นจาก: https://www.thaidrugwatch.org/download/articles/2554-08-02_tnf_reasonable_drug_use.pdf
20. Novartis Pharmaceuticals. Trial to assess the effect of long-term dosing of inclisiran in subjects with high CV risk and elevated LDL-C (ORION-8) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2023 [cited 2023 Mar 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03814187>

บทบาทของสารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วย ในการรักษาอาการเสียงดังในหู

Role of the Standardised *Ginkgo biloba* Extract in the Treatment of Tinnitus

สุรชัย ชีววิวัฒน์, ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

e-mail surachai.sh@hotmail.com

Surachai Cheewawiwat, B.Pharm.

Pharmacy Department,

King Chulalongkorn Memorial Hospital

e-mail surachai.sh@hotmail.com

บทคัดย่อ

สารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วย ประกอบด้วยสารสำคัญหลายชนิด ในการขึ้นทะเบียนเป็นยาต้องมีการควบคุมคุณภาพของกระบวนการสกัด เพื่อให้มีสารสำคัญในปริมาณสารสำคัญร้อยละ 60 โดยน้ำหนักและมี ginkgolic acids ที่เป็นพิษต่อเซลล์ประสาทในปริมาณน้อยที่สุด (น้อยกว่า 5 ส่วนในล้านส่วน) จึงจะมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการรักษาอาการเสียงดังในหู ซึ่งเป็นอาการที่พบบ่อยโดยเฉพาะผู้สูงอายุ จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า สารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วยมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการเสียงดังในหูได้เพียงเล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกแต่มีความปลอดภัย พบอาการไม่พึงประสงค์น้อยเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยากลุ่มอื่น จึงเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาอาการเสียงดังในหู อย่างไรก็ตาม ในการรักษาอาการเสียงดังในหูจำเป็นต้องมีการทดลองทางคลินิกแบบสุ่มที่มีการควบคุมและมีขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นเพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้สารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วยในการรักษาเสียงดังในหู

คำสำคัญ: สารสกัดจากใบแปะก๊วย; สารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วย; เสียงดังในหู; ginkgolic acids

Abstract

The standardised *Ginkgo biloba* extract contains many chemical substances. When it is registered to be used as tinnitus remedy, the quality assurance of the extraction process must be presented. Information includes that the active substances must be 60% by weight and limit of ginkgolic acids that can cause neurotoxic to be less than 5 ppm. These information will then ensure pharmacological activities of treating tinnitus, frequently occurred in old persons. Systematic review shows little benefits of the standardised *Ginkgo biloba* extract for the treatment of tinnitus when compared to placebo. But It is safe and has no serious adverse effects when compared with other drugs. It is therefore an alternative remedy to treat tinnitus. However, The well-designed randomized control trials with larger subjects should be conducted to evaluate efficacy and safety to confirm that the standardised *Ginkgo biloba* extract to be effective and safe for tinnitus treatment.

Keyword: *Ginkgo biloba* extract; the standardised *Ginkgo biloba* extract; tinnitus; ginkgolic acids

การอ้างอิงบทความ:

สุรัชย์ ชีววิวัฒน์. บทบาทของสารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วยในการรักษาอาการเสียงดังในหู. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3):401-8.

Citation:

Cheewawiwat S. Role of the standardised *Ginkgo biloba* extract in the treatment of tinnitus. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3):401-8.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายคุณสมบัติทั่วไปของสารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วย
2. สามารถอธิบายเภสัชวิทยาของสารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วย
3. ทราบถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้สารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วยในการรักษา

อาการเสียงดังในหู

บทนำ

อาการเสียงดังในหู (tinnitus) คืออาการที่ผู้ป่วยรับรู้เสียงดังภายในหูของตนเองโดยปราศจากเสียงจากแหล่งกำเนิดเสียงภายนอกและเป็นเสียงรบกวนที่ไม่มี ความหมาย อาการดังกล่าวต้องแยกจากอาการหูแว่ว (auditory hallucination) ซึ่งจะได้ยินเป็นเสียงคนพูด และมักพบในผู้ป่วยจิตเวช¹ สามารถเกิดขึ้นในหูข้างเดียว หรือทั้งสองข้างหรือในศีรษะโดยไม่ได้รับการกระตุ้นจากภายนอก เป็นหนึ่งในโรคที่พบบ่อยเกี่ยวกับหูโดยมีอุบัติการณ์ร้อยละ 10–15 โดยเพิ่มขึ้นตามอายุโดยเฉพาะช่วง 60 – 69 ปี และมักพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง²

อาการเสียงดังผิดปกติในหูจำแนกออกเป็น 2 ชนิด¹ ได้แก่

1. เสียงในหูที่ได้ยินเฉพาะตัวผู้ป่วยเอง (subjective tinnitus) เกิดจากความผิดปกติบริเวณหูชั้นใน หรือเส้นประสาทรับฟังเสียงหรือสมอง ลักษณะเสียงรบกวนในหู พบได้ทั้งเสียงความถี่สูงซึ่งผู้ป่วยอาจให้ประวัติว่าลักษณะคล้ายเสียงจิ้งหรีด เสียงวี เสียงแมลงหวี่ หรือเสียงความถี่ต่ำซึ่งผู้ป่วยอาจให้ประวัติว่าลักษณะเสียงคล้ายเสียงเครื่องยนต์ เสียงหึ่ง ๆ

2. เสียงในหูที่ผู้อื่นนอกจากตัวผู้ป่วยได้ยินด้วย (objective tinnitus) มักเกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือด เช่น ความผิดปกติของหลอดเลือดใหญ่หรือเนื้องอกของหลอดเลือด รวมทั้งมีสาเหตุจากกล้ามเนื้อใน

หูชั้นกลางกระดูกผิดปกติ

อาการเสียงดังในหูอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ พบว่าเกิดจากความผิดปกติของหู ได้แก่ ขี้หูอุดตัน หูชั้นกลางอักเสบ การเสื่อมของเส้นประสาทหู เกิดจากโรคของหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคของระบบประสาทและสมอง รวมถึงการบาดเจ็บของกะโหลกศีรษะแล้วมีผลกระทบต่อหูชั้นใน นอกจากนี้ อาจเกิดจากการใช้ยาที่มีพิษต่อประสาทหู ได้แก่ loop diuretics, aminoglycoside, quinine, aspirin เป็นต้น³

อาการเสียงดังในหูอาจไม่ได้เป็นอันตรายถึงชีวิต แต่ทำให้เกิดปัญหาสุขภาพทั้งทางกายและจิตใจ เช่น รบกวนการนอนหลับ มีผลต่อคุณภาพชีวิต ก่อให้เกิดความรำคาญหรือความเครียด บางรายอาจมีอาการซึมเศร้า หรือวิตกกังวล

ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาอาการเสียงดังในหูอย่างเฉพาะเจาะจง² การรักษาจึงเป็นการรักษาโดยไม่ใช้ยาและการรักษาโดยใช้ยา การรักษาโดยไม่ใช้ยา ได้แก่ การใช้วิธีการบำบัดด้วยเสียง (sound therapy) ผ่านการใช้อุปกรณ์กำเนิดเสียง การใช้เครื่องช่วยฟัง การผ่าตัดฝังประสาทหูเทียมและการให้คำปรึกษาและพฤติกรรมบำบัด

การรักษาด้วยยา ถึงแม้ว่าจะมีการนำยาหลายกลุ่มมาใช้ในการรักษาอาการเสียงดังในหู ได้แก่ ยากลุ่ม benzodiazepines กลุ่มยาด้านเศร้า กลุ่มยากันชัก แต่ยังมีหลักฐานเชิงประจักษ์ไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ว่าการ

รักษาด้วยยาในกลุ่มใดมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการเสียงดังในหู³ นอกจากนี้ในปัจจุบันยังมีการนำสารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วยมาใช้ในการรักษาอาการเสียงดังในหูเพิ่มมากขึ้น ในบทความนี้จึงมีจุดประสงค์ในการทบทวนถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการนำสารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วยที่นำมาใช้ในการรักษาอาการเสียงดังในหู

ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับสารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วย

แปะก๊วย หรือ *Ginkgo biloba* อยู่ในวงศ์ Ginkgoaceae เป็นพืชยืนต้นใช้ประโยชน์เป็นอาหารและยามาเป็นเวลานาน โดยสารสำคัญมีสรรพคุณเป็นยา สกัดมาจากใบของต้นแปะก๊วย (extract of *Ginkgo biloba* 761; EGb761) โดยเป็นสารสกัดปรับมาตรฐานที่สกัดด้วยอะซิโตนและมีกระบวนการสกัดอย่างน้อย 27 ขั้นตอนทำให้ได้สารสำคัญค่อนข้างคงที่ มีสารสำคัญร้อยละ 60 โดยน้ำหนัก

ผลิตภัณฑ์ที่จำหน่าย มีชื่อการค้า Tebonin® forte ผลิตโดยบริษัท Dr Willmar Schwabe GmbH & Co KG Pharmaceuticals ประเทศเยอรมนี จัดจำหน่ายโดยบริษัท เอ.เมมารีนิ ประเทศไทย อยู่ในรูปแบบยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ขนาดเม็ดละ 120 มิลลิกรัม มีปริมาณสารสำคัญตามที่แสดงในตารางที่ 1 โดยประกอบด้วย สารประกอบ flavanoid glycosides 26.4 – 32.4 มิลลิกรัม terpene lactones 6.48 – 7.92 มิลลิกรัม และมีปริมาณ ginkgolic acids น้อยกว่า 0.6 ไมโครกรัมต่อ 1 เม็ด

เภสัชพลศาสตร์ของ EGb761

สารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วยประกอบไปด้วยสารสำคัญหลายชนิด ที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูปที่ 1 การออกฤทธิ์ของยาจึงเป็นการออกฤทธิ์ร่วมกันของสารสำคัญหลายตัวที่สกัดได้ ดังนี้

1. สารกลุ่ม flavonoid glycosides มีปริมาณร้อยละ 22 – 27 มีคุณสมบัติในการต้านอนุมูลอิสระ ออกฤทธิ์ยับยั้งการตายของเซลล์ (anti-apoptotic effect) ลดการอักเสบ ลดการเกิด tau-protein ผิดปกติในสมอง และเพิ่มการสังเคราะห์ growth factor ของเซลล์ประสาทสมอง

2. สารกลุ่ม terpene lactones ร้อยละ 5 – 7 ซึ่งประกอบไปด้วย ginkgolides A, B, C ร้อยละ 2.8 - 3.4 มีฤทธิ์ช่วยเพิ่มการไหลเวียนของเลือด และ bilobalide ร้อยละ 2.6 - 3.2 มีฤทธิ์ปกป้องเซลล์ประสาท

ดังนั้น การนำ EGb761 มาใช้ทางคลินิกจึงเป็นผลรวมจากฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ การเพิ่มการไหลเวียนของเลือดและการปกป้องเซลล์ประสาท²

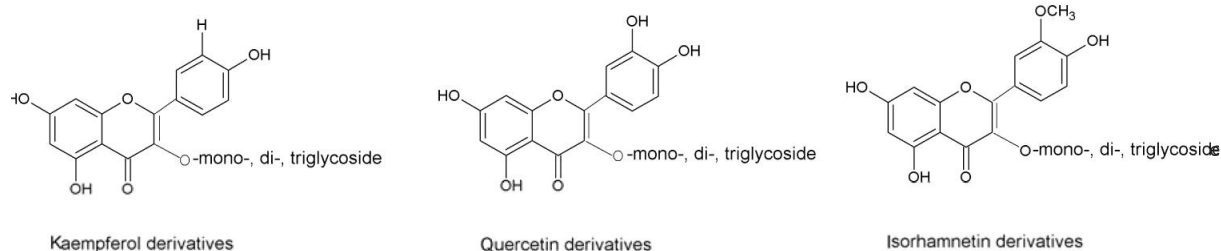
นอกจากสารสำคัญดังกล่าวแล้ว ในการสกัดใบแปะก๊วยยังพบ ginkgolic acids ซึ่งเป็นพิษต่อระบบประสาท จึงต้องมีการควบคุมปริมาณของ ginkgolic acids ให้ไม่เกินกว่า 5 ส่วนในล้านส่วน

สำหรับกลไกที่เป็นไปได้ในการนำ EGb761 มาใช้ในการรักษาอาการเสียงดังในหูในมนุษย์ ได้แก่ ฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระภายในหูส่วน cochlea หรือ ฤทธิ์ในการเพิ่มการไหลเวียนของเลือดภายในหู นอกจากนี้ยังพบว่า EGb761 สามารถป้องกันอาการหูดับในหนูทดลอง

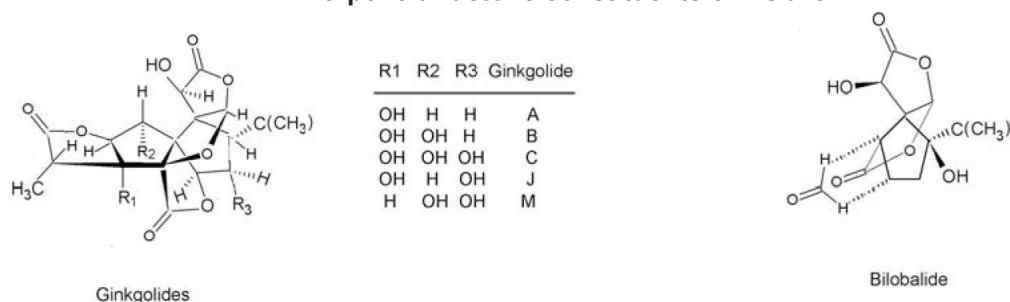
ตารางที่ 1 ปริมาณสารสำคัญของสารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วย (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

ชนิดสารสำคัญ	ปริมาณใน EGb761
Flavonoid glycosides	ร้อยละ 22 - 27
Terpene lactones	Ginkgolides A, B, C ร้อยละ 2.8 - 3.4
	Bilobalide ร้อยละ 2.6 - 3.2
Ginkgolic acids	น้อยกว่า 5 ส่วนในล้านส่วน

A Flavonoid constituents of EGb761



B Terpene trilactone constituents of EGb761



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของสารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วย (EGb 761)
(จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5)

โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง pro-inflammatory cytokines และเอนไซม์ cyclooxygenase (COX-2) และเพิ่มการสร้าง heat shock proteins ใน cochlea ของหนูทดลอง⁶

เภสัชจลนศาสตร์ของ EGb761

EGb761 ถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหารค่อนข้างดี มีค่าชีวประสิทธิผลเมื่อให้โดยการรับประทาน (bioavailability) ของ terpenes lactone คือ ginkgolide A, ginkgolide B, bilobalide ร้อยละ 80, 88, 79 ตามลำดับ สารสำคัญดังกล่าวจะมีระดับสูงสุดในเลือดหลังรับประทานยาไปแล้ว 2 - 3 ชั่วโมง สารสำคัญแต่ละชนิดมีค่าครึ่งชีวิตแตกต่างกันโดยอยู่ในช่วง 2 - 10 ชั่วโมง สารสำคัญกลุ่ม flavonoid glycosides ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับเป็นหลัก ในขณะที่สารสำคัญกลุ่ม terpene lactones ส่วนใหญ่ถูกขับออกในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะ⁷

อันตรกิริยาระหว่างยา

สารสกัดจากใบแปะก๊วยที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนเป็นยาอาจมีสารออกฤทธิ์อื่นในปริมาณสูง เช่น amentoflavone, apigenin ซึ่งสารเหล่านี้มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 จึงอาจทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วยได้ เช่น ทำให้ระดับยา warfarin สูงขึ้น ทำให้เกิดอาการเลือดออกได้⁸

เนื่องจาก EGb761 สกัดเอาสารที่มีฤทธิ์ต่อ CYP หลายชนิดออกไปพร้อมกับ ginkgolic acids ทำให้ EGb761 มีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้น้อยกว่าสารสกัดจากใบแปะก๊วยทั่วไป มีการศึกษาพบว่าการรับประทาน EGb761 ขนาด 120 - 240 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถใช้ร่วมกับ warfarin โดยไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 และค่า INR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁷ อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังการใช้ EGb761 ร่วม

กับยาต้านการแข็งตัวของเลือดทุกชนิด เนื่องจากใน EGb761 ยังมี ginkgolide B ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง platelet activating factor ทำให้การเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดน้อยลงและมีรายงานการเกิดเลือดออกที่สัมพันธ์กับการรับประทานสารสกัดจากใบแปะก๊วย⁹

การศึกษาทางคลินิกของการใช้ EGb761 ในการเสียงดังในหู

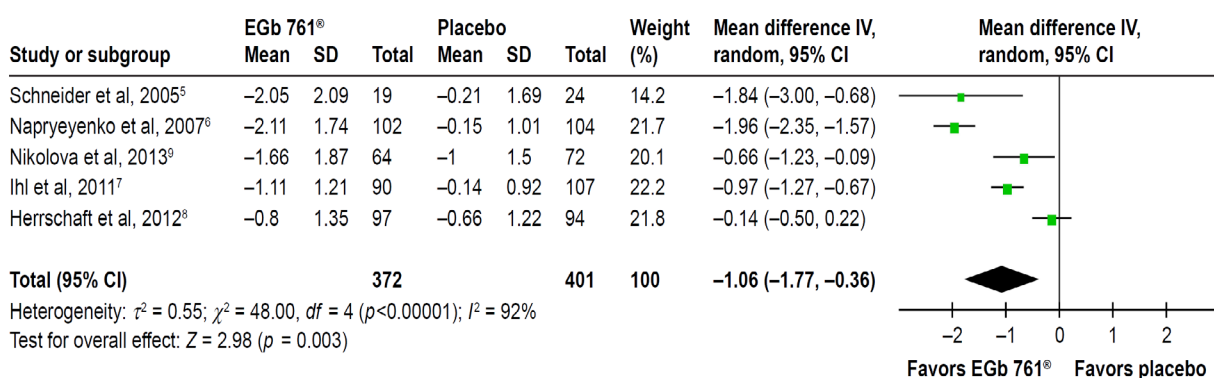
จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หอคอยโดยศึกษาผลของการใช้ EGb761 ในการรักษาอาการ neurosensory ในผู้ป่วยสมองเสื่อมที่มีอาการเสียงดังในหูจำนวน 773 คนจาก 5 การศึกษามีค่าเฉลี่ยคะแนนจาก 11 point box scale ก่อนทำการรักษาประมาณ 2.7 – 4.0 พบว่าการใช้ EGb761 ในขนาด 240 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 22 – 26 สัปดาห์ ทำให้ระดับความรุนแรงของอาการเสียงดังในหูลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ได้ค่าผลต่างเฉลี่ย (mean difference; MD) เท่ากับ -1.06 (95% CI: -1.77 ถึง -0.36, p -value = 0.003) โดยสามารถลดระดับความรุนแรงของอาการเสียงดังในหูได้ถึงร้อยละ 27 – 40¹⁰ ดังแสดงในรูปที่ 2

มีการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยที่มีอาการเสียงดังในหูเรื้อรัง ที่ได้รับ EGb761 ขนาด 120 มิลลิกรัมวันละ 2

ครั้ง เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ pentoxifyline ขนาด 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่ายาทั้งสองมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยประเมินจาก 11 point box scale ที่กำหนดคะแนน 0 ถึง 10 โดย 0 คือไม่มีเสียงดังในหู และ 10 คือมีเสียงในหูระดับรุนแรงที่สุด แต่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ EGb761 พบอาการข้างเคียงน้อยกว่า กลุ่มที่ได้รับ pentoxifyline (20 และ 36 เหตุการณ์ตามลำดับ)¹¹

มีการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วยที่มีอาการเสียงดังในหูที่รักษาโดยใช้เครื่องช่วยฟังเพียงอย่างเดียว และใช้เครื่องช่วยฟังร่วมกับการใช้ EGb761 พบว่าเครื่องช่วยฟังมีประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยที่มีอาการเสียงดังในหูที่เกิดขึ้นแบบฉับพลันที่มีอาการน้อยกว่า 3 เดือน ส่วน EGb761 มีประสิทธิภาพลดเสียงดังในหูที่เกิดขึ้นแบบเรื้อรังที่มีอาการนานกว่า 3 เดือน¹²

มีการศึกษาในประเทศอินเดียเปรียบเทียบผลของการใช้สารสกัดจากใบแปะก๊วยเพียงอย่างเดียวในขนาด 60 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง และการใช้สารสกัดจากใบแปะก๊วยร่วมกับสารต้านอนุมูลอิสระที่ประกอบด้วย β -carotene (provitamin A) 20 มิลลิกรัม vitamin C (ascorbic acid) 200 มิลลิกรัม vitamin E 200 มิลลิกรัม และ selenium 50 ไมโครกรัม ในผู้ป่วยที่มีอาการเสียงดังในหู โดยประเมินจากการให้ผู้ป่วยทำแบบสอบถาม 25-item



รูปที่ 2 ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของ EGb 761
(จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

Tinnitus Handicap Index (THI) และ การให้คะแนนระดับความรุนแรงของอาการเสียงดังในหู Visual Analogue Score (VAS) เปรียบเทียบก่อนและหลังทำการรักษาที่ 0, 4, 8, 12, และ 14 สัปดาห์ พบว่า คะแนน THI และ VAS ของกลุ่มที่ได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วยเพียงอย่างเดียวและกลุ่มที่ได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วยร่วมกับสารต้านอนุมูลอิสระมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก p -value < 0.05 และคะแนน THI ของกลุ่มที่ได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วยร่วมกับสารต้านอนุมูลอิสระมีค่าลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับสารสกัดจากใบแปะก๊วยเพียงอย่างเดียว (THI score -17.9% และ -36% ตามลำดับ) เช่นเดียวกับคะแนน VAS (VAS score -10.3% และ -22.6%) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p -value < 0.05¹³

จากการทบทวนวรรณกรรมของ Sereda ในปี ค.ศ. 2022¹⁴ พบว่าประสิทธิภาพของ EGb761 ในการรักษาอาการเสียงดังในหูได้ผลเพียงเล็กน้อยเท่านั้นเมื่อเทียบกับยาหลอก วัดจากคะแนนความรุนแรงของอาการเสียงดังในหูโดยใช้ THI ในระยะเวลา 3 – 6 เดือนพบว่าให้ผลไม่แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD: -1.35; 95% CI: -8.26 ถึง 5.55) อย่างไรก็ตามยังสรุปผลได้ไม่แน่ชัดเพราะรวบรวมข้อมูลจาก 2 การศึกษา มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาเพียง 85 คนเท่านั้น

ดังนั้นจากการศึกษาที่มีจึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าสารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วย (EGb761) มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการเสียงดังในหูหรือไม่ จำเป็นต้องมีการทดลองทางคลินิกแบบสุ่มที่มีการควบคุมและมีขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นเพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้สารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วยในการรักษาเสียงดังในหู

ข้อบ่งใช้

เอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย ระบุข้อบ่งใช้ ดังนี้

1. โรคเลือดไปเลี้ยงสมองไม่เพียงพอ

2. การไหลเวียนของหลอดเลือดส่วนปลายไม่เพียงพอ
3. หูอื้อ (มีเสียงในหู) และเวียนศีรษะบ้านหมุน
4. เส้นเลือดส่วนปลายอุดตัน
5. บรรเทาอาการโรคสมองเสื่อมเล็กน้อยหรือปานกลาง
6. บรรเทาอาการที่เกิดจากความสามารถของสมองบกพร่องเล็กน้อย

ขนาด และวิธีการให้ยา

ขนาดยาปกติ รับประทานครั้งละ 120 มิลลิกรัม วันละ 1 – 2 ครั้ง การรับประทานยาไม่ขึ้นกับมื้ออาหาร¹⁵
ควรรับประทานยาติดต่อกันอย่างน้อย 8 สัปดาห์ หากอาการไม่ดีขึ้นหลังรับประทานยา 3 เดือนหรือแย่ลง ควรปรึกษาแพทย์

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ

จากการศึกษาในผู้ใช้ EGb761 ในปริมาณ 240 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลาติดต่อกันมากกว่า 6 ปี พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก¹⁴ ผลของสารสกัดจากใบแปะก๊วยต่อเกล็ดเลือดยังไม่แน่ชัด มีรายงานว่าเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกแต่ในการศึกษาทางคลินิกไม่พบผลต่อการทำงานของเกล็ดเลือด⁸ อย่างไรก็ตามควรใช้ EGb761 อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก⁹

อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงาน ได้แก่ ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ใจสั่น อาการเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร และผิวหนัง ยังไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงแต่อย่างใด

ข้อห้ามใช้¹⁵

- ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้สารสกัดจากใบแปะก๊วย
- ไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี เนื่องจากการศึกษาไม่เพียงพอ
- ไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์เนื่องจากยังมีการศึกษาไม่เพียงพอ แต่จากการทดลองในสัตว์พบว่า การรับ-

ประทานยาไม่มีผลต่อการตั้งครรภ์

- ไม่แนะนำให้ใช้ในมารดาให้นมบุตรเนื่องจากการศึกษา
ยังไม่แน่ชัดว่าส่วนประกอบของสารสกัดจากใบแปะ-
ก๊วยถูกขับออกทางน้ำนมหรือไม่
- ผู้ป่วยโรคลมชัก สารสกัดจากใบแปะก๊วยอาจกระตุ้นให้
เกิดการชัก
- ผู้ที่มีความเสี่ยงในการมีเลือดออกง่ายรวมถึงผู้ป่วยที่
รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดหรือยาต้าน
เกล็ดเลือดควรปรึกษาแพทย์ก่อนใช้ยา

อภิปราย

ในปัจจุบันตามแนวทางการรักษาอาการเสียงดัง
ในหูยังไม่แนะนำให้ใช้การรักษาด้วยยา (tinnitus phar-
macotherapy) เป็นการรักษาหลัก เนื่องจากยังมีหลัก-
ฐานเชิงประจักษ์ไม่เพียงพอ การศึกษาส่วนใหญ่ให้ผล
เป็นลบ มีเพียงบางการศึกษาที่ให้ผลเป็นบวก ซึ่งเป็นการ
ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจำนวนน้อยและรูปแบบการศึกษา
ยังไม่เหมาะสม

การใช้ EGb761 ในการรักษาอาการเสียงดังในหู
โดยทั่วไปมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหลอก แต่
EGb761 จะมีบทบาทหากนำไปใช้ในการรักษาอาการ

เสียงดังในหูในผู้สูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อมร่วมด้วย¹⁶

บทสรุป

สารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วย (EGb761)
มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการเสียงดังในหูได้เพียง
เล็กน้อยเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่มีความปลอดภัย พบ
อาการไม่พึงประสงค์น้อยเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยา
กลุ่มอื่น จึงเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาอาการเสียงดัง
ในหู นอกจากนี้การใช้ร่วมกับสารต้านอนุมูลอิสระอื่น ๆ
อาจทำให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น แต่เนื่องจากสารสกัดจาก
ใบแปะก๊วยที่ใช้ในการศึกษาเป็น EGb761 เท่านั้น ดังนั้น
การใช้ผลิตภัณฑ์สารสกัดจากใบแปะก๊วยที่ไม่ใช่ EGb761
อาจให้ผลการรักษาแตกต่างกัน จึงต้องคำนึงถึง ปริมาณ
สารสำคัญที่ออกฤทธิ์และกระบวนการสกัดต้องควบคุม
ปริมาณ ginkgolic acids ซึ่งเป็นสารพิษต่อเซลล์ประสาท
ให้มีปริมาณน้อยที่สุด (น้อยกว่า 5 ส่วนในล้านส่วน) จึง
จะคาดการณ์ถึงประสิทธิภาพได้ อย่างไรก็ตาม ข้อมูล
ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ EGb761 ยังต้องมี
การทดลองทางคลินิกแบบสุ่มที่มีการควบคุมและมีขนาด
ของกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น เพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพและ
ความปลอดภัยในการใช้รักษาอาการเสียงดังในหู

เอกสารอ้างอิง

1. Bauer CA. Tinnitus and hyperacusis. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Robbins KT, Thomas JR, et al, editors. Cummings otolaryngology head and neck surgery. Vol 2. 6th ed. London: Elsevier Health Sciences; 2014. p. 2336-44.
2. von Boetticher A. *Ginkgo biloba* extract in the treatment of tinnitus: a systematic review. Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7:441-7. doi: 10.2147/NDT.S22793.
3. Liu D, Hu Y, Wang D, Han H, Wang Y, Wang X, et al. Herbal medicines in the treatment of tinnitus: an updated review. Front Pharmacol. 2023;13:1037528. doi: 10.3389/fphar.2022.1037528.
4. Mahmoudian-Sani MR, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Asadi-Samani M, Yang Q. *Ginkgo biloba* in the treatment of tinnitus: an updated literature review. Int Tinnitus J. 2017;21(1):58-62. doi: 10.5935/0946-5448.20170011.
5. Shi C, Liu J, Wu F, Yew DT. *Ginkgo biloba* extract in Alzheimer's disease: from action mechanisms to medical practice. Int J Mol Sci. 2010;11(1):107-23. doi: 10.3390/ijms11010107.
6. Dogan R, Sjostrand AP, Yenigun A, Karatas E, Koc-yigit A, Ozturan O. Influence of *Ginkgo biloba* extract (EGb761) on expression of IL-1 Beta, IL-6, TNF-alfa, HSP-70, HSF-1 and COX-2 after noise exposure in the rat cochlea. Auris Nasus Larynx. 2018;45(4):680-

5. doi: 10.1016/j.anl.2017.09.015.
7. Biber A. Pharmacokinetics of *Ginkgo biloba* extracts. Pharmacopsychiatry. 2003;36(Suppl 1):S32-7. doi: 10.1055/s-2003-40446.
8. Unger M. Pharmacokinetic drug interactions involving *Ginkgo biloba*. Drug Metab Rev. 2013;45(3):353-85. doi: 10.3109/03602532.2013.815200.
9. Drugs.com®. Drug interactions between *Ginkgo Biloba* and warfarin [Internet]. Dallas: Drugs.com®; 2023 [cited 2023 Sep 22]. Available from: <https://www.drugs.com/drug-interactions/ginkgo-biloba-with-warfarin-1174-10621-2311-0.html?professional=1>
10. Spiegel R, Kalla R, Mantokoudis G, Maire R, Mueller H, Hoerr R, et al. *Ginkgo biloba* extract EGb761® alleviates neurosensory symptoms in patients with dementia: a meta-analysis of treatment effects on tinnitus and dizziness in randomized, placebo-controlled trials. Clin Interv Aging. 2018;13:1121-7. doi: 10.2147/CIA.S157877.
11. Procházková K, Šejna I, Skutil J, Hahn A. *Ginkgo biloba* extract EGb761® versus pentoxifylline in chronic tinnitus: a randomized, double-blind clinical trial. Int J Clin Pharm. 2018;40(5):1335-41. doi: 10.1007/s11096-018-0654-4.
12. Radunz CL, Okuyama CE, Branco-Barreiro FCA, Pereira RMS, Diniz SN. Clinical randomized trial study of hearing aids effectiveness in association with *Ginkgo biloba* extract (EGb761) on tinnitus improvement. Braz J Otorhinolaryngol. 2020;86(6):734-42. doi: 10.1016/j.bjorl.2019.05.003.
13. Chauhan B, Arya S, Chauhan K. *Ginkgo biloba* administered singly and combined with antioxidants in tinnitus patients. J Audiol Otol. 2023;27(1):37-44. doi: 10.7874/jao.2022.00395.
14. Sereda M, Xia J, Scutt P, Hilton MP, El Refaie A, Hoare DJ. *Ginkgo biloba* for tinnitus. Cochrane Database Syst Rev. 2022;11(11):CD013514. doi: 10.1002/14651858.CD013514.pub2.
15. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium. EMA/HMPC/321097/2012 [Internet]. London: European Medicines Agency; 2015 [cited 2023 Sep 22]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf
16. Langguth B, Kleinjung T, Schlee W, Vanneste S, De Ridder D. Tinnitus guidelines and their evidence base. J Clin Med. 2023;12(9):3087. doi: 10.3390/jcm12093087.

ยาชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือดโดยตรง สำหรับการรักษาโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

Direct Oral Anticoagulant for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

ทักษิณ จันทรสิงห์, ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด), BCOP

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

ผู้พิมพ์หลัก email: thaksin.jan@siam.edu

Thaksin Jansing, Pharm.D., BCP, BCOP

Faculty of Pharmacy, Siam University

Corresponding author email: thaksin.jan@siam.edu

บุญยวีร์ พิษสะกะ, ภ.บ., ภ.ม.

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

email: punyawee.puc@siam.edu

Punyawee Puchsaka, B.Pharm., M.Sc. in Pharm

Faculty of Pharmacy, Siam University

email: punyawee.puc@siam.edu

ภาสุนัน ดำรงค์คงชัย, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลกลาง

email: new_nevertoolate@hotmail.com

Pasunun Dumrongkongchai, Pharm.D.

Pharmacy Department, Klang Hospital

email: new_nevertoolate@hotmail.com

บทคัดย่อ

โรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ซึ่งประกอบไปด้วยลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดดำชั้นลึกและหลอดเลือดดำในปอด เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็ง (cancer-associated venous thromboembolism; CAT) โดย CAT พบการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 9 การรักษามาตรฐานคือ การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาที่มีบทบาทมากขึ้นในปัจจุบัน คือ ยาชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือดโดยตรง (direct oral anticoagulants; DOACs) ได้แก่ apixaban, edoxaban และ rivaroxaban ซึ่งเป็นยาชนิดรับประทาน ช่วยเพิ่มความสะดวกในการใช้ยา ไม่ต้องติดตามค่าการแข็งตัวของเลือด และเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่แตกต่างกับยาเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ อย่างไรก็ตามยามีข้อพึงระวัง เนื่องจากอาจเกิดอันตรกิริยากับยาต้านมะเร็งหลายชนิด อีกทั้งควรหลีกเลี่ยงการใช้ DOACs ในผู้ป่วยมะเร็งระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือด-

Abstract

Venous thromboembolism, including deep vein thrombosis and pulmonary embolism, is a common complication in cancer patients (cancer-associated venous thromboembolism; CAT). CAT is one of the causes of death accounted for 9% of cancer patients. Anticoagulants are recommended as a standard treatment for CAT. At present, the direct oral anticoagulants (DOACs) such as apixaban, edoxaban, and rivaroxaban play a great role in CAT treatment. The advantages of DOACs are the convenience of taking medication, no need for blood clot monitoring and similar efficacy and safety compared with low molecular weight heparin (LMWH). However, DOACs may have potential for drug-drug interactions with various anticancer drugs. Moreover, DOACs should be avoided in patients with

ออกผิปกติชนิดรุนแรงได้

*gastrointestinal cancer due to increasing risk of
major bleeding.*

คำสำคัญ: โรคมะเร็ง; โรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ;
ยาต้านการแข็งตัวของเลือด; ยาชนิดรับประทานที่ออก
ฤทธิ์ยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือดโดยตรง

Keyword: cancer; venous thromboembolism;
anticoagulants; direct oral anticoagulants

การอ้างอิงบทความ:

ทักษิณ จันทร์สิงห์, ปุณยวีร์ พิษสะกะ, ภาสუნัน ดำรงค์คงชัย.
ยาชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือด
โดยตรงสำหรับการรักษาโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำใน
ผู้ป่วยโรคมะเร็ง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3):
409-21.

Citation:

Jansing T, Puchsaka P, Dumrongkongchai P. Direct oral
anticoagulant for the treatment of cancer-associated
venous thromboembolism. Thai J Hosp Pharm. 2023;33
(3):409-21.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือด
โดยตรง (direct oral anticoagulants; DOACs) ที่ใช้ในการรักษาโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคมะเร็ง
(cancer associated venous thromboembolism; CAT)
2. เข้าใจแนวทางการใช้ DOACs ในผู้ป่วย CAT ตามแนวทางเวชปฏิบัติของเครือข่ายมะเร็งครบวงจรแห่งชาติ
ของสหรัฐอเมริกา (National Comprehensive Cancer Network; NCCN)
3. สามารถเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกและความปลอดภัยจากการใช้ DOACs ในผู้ป่วย CAT

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุอันดับต้นของการเสียชีวิตใน
ระดับสากล¹ ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลกและประเทศ-
ไทย ในปี พ.ศ. 2563 พบผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็ง
ประมาณ 9,958,133 ราย และ 124,866 ราย ตามลำดับ²
โดยสาเหตุหลักของการเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งมักเป็น
ผลมาจากความรุนแรงของโรคที่มากขึ้น (progression)
โดยพบร้อยละ 71 สาเหตุรองลงมาคือ การติดเชื้อและ
โรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (thromboembolism)
โดยพบเท่ากันในอัตราร้อยละ 9³ จะเห็นได้ว่าโรคลิ่มเลือด
อุดตันในหลอดเลือดพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็ง การ
จัดการภาวะดังกล่าวตามแนวทางเวชปฏิบัติสากล คือการ
ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) โดยยา
ที่มีบทบาทมากขึ้นในปัจจุบัน คือยาชนิดรับประทานที่
ออกฤทธิ์ยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือดโดยตรง (direct

oral anticoagulants; DOACs)

นิยามศัพท์

โรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous
thromboembolism; VTE) หมายถึง ลิ่มเลือดอุดตันใน
เส้นเลือดดำชั้นลึก (deep vein thrombosis; DVT) และ
หลอดเลือดดำในปอด (pulmonary embolism; PE)⁴⁻⁷
หากพบลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคมะ-
เร็ง อาจเรียกว่า cancer-associated venous throm-
boembolism (CAT)^{4,5} โดยพบอุบัติการณ์ของ VTE
ในผู้ป่วยมะเร็งสูงกว่าบุคคลทั่วไป 4-7 เท่า^{4,5} นอกจาก
VTE จะเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งเสียชีวิตแล้ว ยัง
ส่งผลต่อคุณภาพชีวิต ทำให้ต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น
ผู้ป่วยต้องเลื่อนการรักษาโรคมะเร็งออกไป หรือเพิ่มค่า
ใช้จ่ายในการรักษา^{5,6} อีกทั้งโรคมะเร็งยังเป็นปัจจัยเสี่ยง

สำคัญต่อการกลับมาเป็นซ้ำของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (recurrent VTE) ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดนานมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก (bleeding) มากขึ้น โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งมี recurrent VTE และ bleeding มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็ง ประมาณ 3.2 และ 2.2 เท่า ตามลำดับ⁷

สาเหตุของ CAT

การพบ VTE ในผู้ป่วยมะเร็งเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่

1. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย เช่น มีประวัติครอบครัวเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ สูงอายุ หรือมีโรคร่วม เช่น โรคติดเชื้อ โรคไต โรคปอด โรคอ้วน
2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งคือ ชนิดของโรคมะเร็ง โดยชนิดที่มีความเสี่ยงสูงมากในการเกิด VTE ได้แก่ มะเร็งตับอ่อน และ มะเร็งกระเพาะอาหาร ส่วนมะเร็งชนิดที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งทางสูติรีเวช มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งอวัยวะ เป็นต้น นอกจากนี้มักพบโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม (advance stage)
3. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคมะเร็ง ได้แก่ การผ่าตัดใหญ่ (major surgery) เช่น การผ่าตัดมะเร็งในช่องท้อง การผ่าตัดมะเร็งในอวัยวะสืบพันธุ์ การฉายแสง การได้รับยาเคมีบำบัด เช่น doxorubicin และ cisplatin การได้รับยาปรับภูมิคุ้มกันในกลุ่ม immunomodulatory agent เช่น thalidomide, lenalidomide และ pomalidomide การได้รับยาต้านฮอร์โมน เช่น tamoxifen และ raloxifene การได้รับยามุ่งเป้า (targeted therapy) กลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดเลี้ยงเซลล์มะเร็ง (antiangiogenesis) เช่น bevacizumab, sunitinib และ sunitinib การได้รับภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) กลุ่ม immune checkpoint inhibitors และการได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoietin-stimulating agent) เป็นต้น⁴⁻⁶

กลไกการเกิด CAT

กลไกการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็ง ตาม Virchow's triad ได้แก่

1. การไหลเวียนเลือดช้าลง (venous stasis) เกิดจากความหนืดของการไหลเวียนเลือดเพิ่มขึ้น ก้อนมะเร็งกดการไหลเวียนของเลือด มะเร็งลุกลามเข้าไปในหลอดเลือด หรือการที่ผู้ป่วยไม่เคลื่อนไหวหรืออยู่นิ่งนานกว่า 48 ชั่วโมง
2. การบาดเจ็บของผนังหลอดเลือด (endothelial injury) เกิดจากมะเร็งลุกลามเข้าไปในหลอดเลือด การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดบางชนิด รวมถึงการกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดที่ผิดปกติจากตัวโรคมะเร็ง
3. ภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ (hypercoagulable state) ซึ่งเป็นกลไกที่สำคัญที่ทำให้พบ VTE ในผู้ป่วยมะเร็งมากกว่าบุคคลทั่วไป โดยมะเร็งจะทำให้มีการกระตุ้นกระบวนการเกิดลิ่มเลือดมากขึ้น ลดการทำงานของตัวละลายลิ่มเลือด และเพิ่มการทำงานของเกล็ดเลือด^{8,9} ดังนั้น การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างเหมาะสม จะช่วยป้องกันการเกิด CAT และป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำของโรคได้^{4,5}

การจัดการ CAT ตามแนวทางเวชปฏิบัติสากล

การจัดการ CAT โดยทั่วไปแบ่งเป็น 2 ส่วน คือ การป้องกัน (thromboprophylaxis) มักใช้ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน และการรักษาโรคหลอดเลือดอุดตันร่วมกับการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (treatment and secondary prophylaxis) การรักษาโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในผู้ป่วยมะเร็งตามแนวทางของสมาคมมะเร็งวิทยาคลินิกของสหรัฐอเมริกา (American Society of Clinical Oncology; ASCO) ปี พ.ศ. 2557¹⁰ และวิทยาลัยแพทย์ทรวงอกของสหรัฐอเมริกา (American College of Chest Physicians; CHEST) ปี พ.ศ. 2559¹¹ แนะนำยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดเฮพารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (low-molecular-weight heparin; LMWH) เป็นทางเลือกแรก^{10,11} เนื่องจากการศึกษาของ CLOT (com-

parison of low-molecular-weight-heparin vs oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer) พบว่า LMWH มีประสิทธิภาพในการป้องกัน recurrent VTE ดีกว่า warfarin และพบภาวะเลือดออกชนิดรุนแรงไม่แตกต่างกัน¹² โดย LMWH แต่ละชนิดมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน¹³ ส่วนยาในทางเลือกรอง ได้แก่ warfarin และ DOACs¹¹ สำหรับระยะเวลาการให้ยาจะประเมินจากความเสี่ยงของการเกิด recurrent VTE และ bleeding โดยทั่วไปแนะนำให้ยาอย่างน้อย 3-6 เดือน^{10,11} อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 50 เท่านั้น ที่สามารถฉีดยา LMWH ได้ครบระยะเวลาซึ่งอาจเป็นผลมาจากความกังวลเรื่องภาวะเลือดออกและผู้ป่วยไม่เต็มใจที่ฉีดยาต่อเนื่อง เป็นต้น^{5,14}

ปัจจุบันมีงานวิจัยเกี่ยวกับการใช้ DOACs ใน CAT มากขึ้น¹⁵⁻¹⁷ โดยจากการศึกษาพบว่า DOACs มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่แตกต่างกับ LMWH¹⁸ อีกทั้งเป็นยาชนิดรับประทานที่ไม่ต้องติดตามค่าการแข็งตัวของเลือด (international normalized ratio; INR) และลดการเจ็บตัวเนื่องจากไม่ต้องฉีดยา อย่างไรก็ตาม DOACs มีข้อพึงระวัง เนื่องจากอาจเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น เนื่องจากมีคุณสมบัติเป็น substrate ของ P-glycoprotein (P-gp) และบางตัวเป็น substrate ของ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)¹⁹⁻²¹

แนวทางของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย (The Thai Society of Hematology; TSH) ปี พ.ศ. 2566⁴ สำหรับการรักษา VTE ในผู้ป่วยมะเร็ง แนะนำให้เริ่มต้นการรักษาด้วยยาในกลุ่ม LMWH หรือ DOACs (คุณภาพหลักฐาน ก1, น้ำหนักคำแนะนำ +) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่ยังไม่ได้รับการแก้ไขที่ทางเดินอาหารหรือทางเดินปัสสาวะ ควรเลือกใช้ยาในกลุ่ม LMWH เพื่อหลีกเลี่ยงความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติชนิดรุนแรง (คุณภาพหลักฐาน ก1, น้ำหนักคำแนะนำ +/-) สำหรับผู้ป่วยมะเร็งที่กำลังทำการรักษาด้วยยา (active cancer) และต้องได้รับยาด้านการแข็งตัวของเลือดในกลุ่มที่ไม่สามารถให้ LMWH หรือ DOACs ได้

อาจพิจารณาให้ warfarin แต่ควรระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา และต้องติดตาม INR อย่างใกล้ชิด (คุณภาพหลักฐาน ข3, น้ำหนักคำแนะนำ +/-) ผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านการแข็งตัวของเลือดมาเป็นระยะเวลา 3-6 เดือน หากโรคมะเร็งยังไม่อยู่ในระยะสงบ หรือเป็นผู้ป่วย active cancer ที่ยังได้รับยารักษาอย่างต่อเนื่อง และไม่มีข้อห้ามเด็ดขาดของการใช้ยา ควรพิจารณาให้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดต่อเนื่องจนกว่าโรคมะเร็งจะสงบ (คุณภาพหลักฐาน ข2, น้ำหนักคำแนะนำ +/-) โดยสามารถเลือกให้ LMWH หรือ DOACs ในกรณีที่ไม่สามารถให้ LMWH หรือ DOACs อาจพิจารณาให้ warfarin แทนได้ (คุณภาพหลักฐาน ข2, น้ำหนักคำแนะนำ +/-)⁴

แนวทางของเครือข่ายมะเร็งครบวงจรแห่งชาติของสหรัฐอเมริกา (National Comprehensive Cancer Network; NCCN) ปี พ.ศ. 2566⁶ ระบุคำแนะนำการใช้ยาตามหลักฐานอ้างอิงและฉันทามติของคณะกรรมการโดยยาที่แนะนำ (preferred) คือ LMWH ได้แก่ dalteparin (category 1) และ enoxaparin (category 2A) แม้ว่า LMWH มีประสิทธิภาพไม่ต่างกับ DOACs แต่การใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหาร อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกผิดปกติได้มากขึ้น สำหรับผู้ป่วยมะเร็งอื่น ๆ แนะนำให้ยาในกลุ่ม DOACs ได้แก่ apixaban (category 1), edoxaban (category 1) และ rivaroxaban (category 2A) กรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงยาที่แนะนำข้างต้นได้ ยาทางเลือก ได้แก่ dabigatran (category 2A), fondaparinux (category 2A), unfractionated heparin (UFH) (category 2B) และ warfarin (category 2A) ยาด้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ใน CAT แสดงในตารางที่ 1^{6,22}

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาในกลุ่ม DOACs ที่ใช้รักษา CAT

ยา warfarin เป็นยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ใช้มานาน แต่มีข้อด้อยหลายประการ เช่น ออกฤทธิ์ช้า มีช่วงระดับยาในการรักษาที่แคบ ประสิทธิภาพของยาไม่แน่นอนขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่สามารถ

ตารางที่ 1 ยาด้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ใน CAT ตามแนวทางของ NCCN⁶

รายการยา	การบริหารยา ^a
• DOACs แนะนำ (preferred) สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีรอยโรคที่ทางเดินอาหาร	
Apixaban (category 1)	ขนาด 10 mg รับประทาน ทุก 12 ชั่วโมง ในช่วง 7 วันแรก หลังจากนั้นใช้ขนาด 5 mg รับประทาน ทุก 12 ชั่วโมง
Edoxaban (category 1)	ขนาด 60 mg รับประทาน วันละครั้ง ^b
Rivaroxaban (category 2A)	ขนาด 15 mg รับประทาน ทุก 12 ชั่วโมง ในช่วง 21 วันแรก หลังจากนั้นใช้ขนาด 20 mg รับประทาน วันละครั้ง
• LMWH แนะนำ (preferred) สำหรับผู้ป่วยที่ยังมีรอยโรคที่ทางเดินอาหาร	
Dalteparin (category 1)	ขนาด 200 units/kg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง ในช่วง 1 เดือนแรก หลังจากนั้นใช้ขนาด 150 units/kg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง
Enoxaparin (category 2A)	ขนาด 1 mg/kg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 12 ชั่วโมง (อาจใช้ 1.5 mg/kg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง หากผ่านการรักษาไปแล้ว 1 เดือน)
• ยาทางเลือก	
Dabigatran (category 2A)	ขนาด 150 mg รับประทาน ทุก 12 ชั่วโมง ^b
Fondaparinux (category 2A)	ขนาดยาขึ้นกับน้ำหนักตัวของผู้ป่วย โดยน้ำหนักน้อยกว่า 50 kg ฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 5 mg วันละครั้ง, น้ำหนัก 50-100 kg ฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 7.5 mg วันละครั้ง และน้ำหนักมากกว่า 100 kg ฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 10 mg วันละครั้ง
UFH	ขนาด 80 units/kg ให้ bolus เข้าทางหลอดเลือดดำ หลังจากนั้น 18 units/kg/hr ปรับขนาดยาให้ได้เป้าหมาย aPTT 2-2.5 เท่า (category 2B) หรือให้ loading เข้าใต้ผิวหนัง ขนาด 333 units/kg หลังจากนั้น 250 units/kg ทุก 12 ชั่วโมง (category 2A)
Warfarin (category 2A)	ขนาดยาเริ่มต้น 5 mg รับประทาน วันละครั้ง ^c (ในประเทศไทย ขนาดยาเริ่มต้นของ warfarin คือ 3 mg รับประทาน วันละครั้ง) ²² ปรับขนาดยาให้เหมาะสม โดยมีเป้าหมาย INR เท่ากับ 2-3

aPTT = activated partial thromboplastin time; CAT = cancer-associated venous thromboembolism; DOACs = direct oral anticoagulants; hr = hour;

INR = international normalized ratio; kg = kilograms; LMWH = low-molecular-weight heparin; mg = milligram; NCCN = National Comprehensive Cancer Network;

UFH = unfractionated heparin

ควรรักษาอย่างน้อย 3 เดือน หากโรคมะเร็งยังไม่อยู่ในระยะสงบหรือ active cancer ควรได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่อง

ในช่วงแรกควรได้รับยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด ได้แก่ LMWH หรือ UFH โดยให้ยาอย่างน้อย 5 วัน

^cในช่วงแรกควรได้รับยาด้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีด ได้แก่ LMWH, fondaparinux หรือ UFH โดยให้ยาอย่างน้อย 5 วัน จนกระทั่งได้ระดับ INR อย่างน้อย 2 จึงหยุดใช้ยาชนิดฉีด

ควบคุม INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมาย ทำให้ยาขาดประสิทธิภาพหากกระดับยาต่ำ หรือเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก หากระดับยาเกิน นอกจากนี้ยังเกิดอันตรกิริยากับอาหาร สมุนไพร และยาอื่น ๆ รวมถึงยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง โดยยาที่มีรายงานเพิ่ม INR ได้แก่ cyclophosphamide, capecitabine, fluorouracil, gemcitabine, paclitaxel, bicalutamide, flutamide, nilutamide, tamoxifen, erlotinib, gefitinib, imatinib, sorafenib และ trastuzumab เป็นต้น ส่วนยาที่มีผลลด INR เช่น mercaptopurine เป็นต้น²³ จากเหตุผลข้างต้น ยาในกลุ่ม DOACs จึงช่วยแก้ไขข้อจำกัดบางประการของ warfarin ได้²⁰

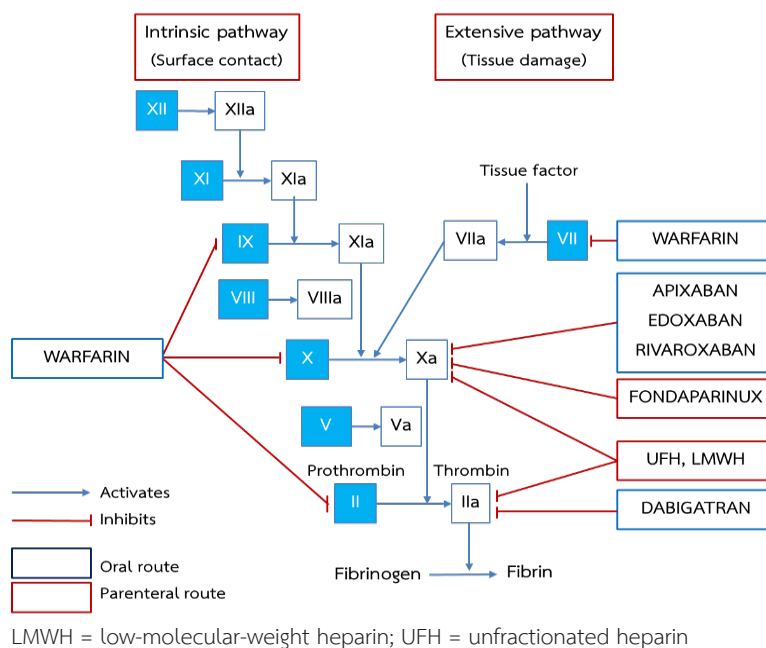
ยา DOACs มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ factor ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด โดยกระบวนการแข็งตัวของเลือดเกิดขึ้นผ่าน intrinsic pathway และ extrinsic pathway ทำให้เกิด platelet plug และ fibrin mesh ส่วนการเกิด clot มาจาก 2 กระบวนการ คือ 1) primary hemostasis ทำให้เกล็ดเลือดเกิดการรวมกลุ่มเป็น platelet plug ไปคลุมบริเวณที่หลอดเลือด

เสียหาย แล้วจะเกิด 2) secondary hemostasis ทำให้เกิด fibrin^{21,24,25} โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม (รูปที่ 1)^{21,25} คือ

1. กลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งที่ thrombin โดยตรง (direct thrombin (factor IIa) inhibitor; DTI) ได้แก่ dabigatran โดย thrombin หรือ factor IIa เป็นปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดที่มีความสำคัญในกระบวนการสร้างลิ่มเลือดในกระบวนการกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด กระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด และเปลี่ยน fibrinogen ให้เป็น fibrin

2. ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง factor Xa (FXa inhibitors) ได้แก่ apixaban, edoxaban และ rivaroxaban โดย factor Xa เป็นปัจจัยสำคัญในกระบวนการแข็งตัวของเลือด มีบทบาทในการเปลี่ยน prothrombin ให้เป็น thrombin

ยาในกลุ่ม DOACs มีชีวประสิทธิผลมากกว่าร้อยละ 50 (ยกเว้น dabigatran ร้อยละ 3-7) ระยะเวลาในการดูดซึมยาจนความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด (Tmax) เท่ากับ 1-4 ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 12 ชั่วโมง ทำให้ยาหมดฤทธิ์หลังจากหยุดยาได้ค่อนข้างเร็วเมื่อ



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ใน

cancer-associated venous thromboembolism (CAT) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 21, 25)

เทียบกับ warfarin (ตารางที่ 2)

DOACs ทั้ง 4 ชนิด dabigatran, apixaban, edo-xaban และ rivaroxaban เป็น P-gp substrate ส่วน apixaban และ rivaroxaban มีการเปลี่ยนสภาพที่ตับผ่าน CYP3A4 ดังนั้น ต้องระวังการเกิดอันตรกิริยากับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำ P-gp และ CYP3A4 ยาต้านมะเร็งที่มีคุณสมบัติเป็น strong P-gp inhibitor ได้แก่ imatinib, crizotinib, vandetanib, sunitinib, abiraterone และ enzalutamide และยาต้านมะเร็งที่มีคุณสมบัติเป็น strong P-gp inducer ได้แก่ vinblastine และ doxorubicin ยาเหล่านี้จึงมีข้อห้ามใช้ร่วมกับ DOACs ทุกชนิด ส่วนยาต้านมะเร็งที่มีคุณสมบัติเป็น CYP3A4 inhibitor ได้แก่ imatinib, nilotinib, abiraterone และ bicalutamide และยาที่มีคุณสมบัติเป็น CYP3A4 inducer ได้แก่ paclitaxel และ vemurafenib จะต้องระวังในการใช้ร่วมกับ apixaban และ rivaroxaban²⁶ ยาส่วนใหญ่ขับออกทางไตมากกว่าร้อยละ 50 (ยกเว้น apixaban ร้อยละ 27) การใช้ยาจึงควรมีการติดตามค่าการทำงานของไต และปรับขนาดยาให้เหมาะสม²⁴ สำหรับการบริหารยา DOACs ในช่วง 5 วันแรกของการให้ dabigatran และ edoxaban จำเป็นต้องให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดร่วมด้วย ในขณะที่ apixaban และ rivaroxaban ไม่จำเป็นต้องให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดฉีดร่วมด้วย (ตารางที่ 2)^{19,20}

DOACs ทุกชนิดจัดเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ หากผู้ป่วยมีความจำเป็นในต้องใช้ยาดังกล่าว จะต้องเสียค่าใช้จ่ายเองหรือขึ้นอยู่กับสิทธิการรักษาพยาบาลที่สามารถเบิกจ่ายได้^{21,27}

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้ DOACs ใน CAT

การใช้ DOACs ใน CAT มีงานวิจัยที่สำคัญ 3 การศึกษา¹⁵⁻¹⁷ ซึ่งเป็นงานวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) โดยมีวัตถุประสงค์หลักในงานวิจัยเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการใช้ DOACs และ LMWH ในกลุ่มตัวอย่างมะเร็งซึ่งส่วนใหญ่เป็นโรคมะเร็งชนิดก้อน (มะเร็งเม็ดโล-

หิตน้อยกว่าร้อยละ 10) อยู่ในระยะแพร่กระจาย และกำลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ดังแสดงในตารางที่ 3 งานวิจัยส่วนใหญ่มีเกณฑ์คัดออกกลุ่มตัวอย่างที่สำคัญคือ กลุ่มผู้ป่วยโรคตับ และมีการทำงานของไต (creatinine clearance) น้อยกว่า 30 mL/min เป็นต้น¹⁹

มีการศึกษา Hokusai-VTE¹⁵ เป็นการศึกษาเพื่อทดสอบว่าการใช้ edoxaban ไม่ด้อยกว่า dalteparin (inferiority trial) ในการรักษา VTE ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งที่ถูกวินิจฉัยเป็น VTE จำนวน 1,046 ราย โดยสุ่มให้ได้รับ DOAC (edoxaban 60 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง โดยช่วง 5 วันแรกผู้ป่วยจะได้รับ LMWH) หรือ LMWH (dalteparin) ทั้ง 2 กลุ่มใช้ยาอย่างน้อย 6 ถึง 12 เดือน โดยติดตามผลลัพธ์หลัก ได้แก่ ผลลัพธ์รวมของ recurrent VTE และ major bleeding ที่ระยะเวลา 12 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้ edoxaban เกิดผลลัพธ์หลักคิดเป็นร้อยละ 12.8 และกลุ่มที่ได้ dalteparin คิดเป็นร้อยละ 13.5 ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (HR 0.97; 95%CI 0.70-1.36, p -value=0.006 for noninferiority) แสดงว่า edoxaban มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า dalteparin ซึ่งเป็นยามาตรฐาน นอกจากนี้เมื่อมีการวิเคราะห์ผลลัพธ์รอง พบว่ากลุ่มที่ได้รับ edoxaban และ dalteparin พบ recurrent VTE ร้อยละ 7.9 และ 11.3 ตามลำดับ โดยกลุ่มที่ได้รับ edoxaban มีแนวโน้มการเกิด recurrent VTE น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ dalteparin แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.71; 95%CI 0.48-1.06, p -value=0.09) ส่วนการเกิด major bleeding พบร้อยละ 6.9 และ 4.0 ในกลุ่มที่ได้รับ edoxaban และ dalteparin ตามลำดับ โดยเกิดมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับ edoxaban (HR 1.77; 95%CI 1.03-3.04, p -value=0.04) และพบว่า major bleeding ส่วนใหญ่พบในกลุ่ม edoxaban ที่เป็นมะเร็งทางเดินอาหาร (gastrointestinal cancer)

มีการศึกษา SELECT-D¹⁶ เป็นการศึกษานำร่อง (pilot study) ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งที่ถูกวินิจฉัยเป็น VTE จำนวน 406 ราย โดยสุ่มให้ได้รับ DOAC (rivaroxaban 15 mg รับประทาน วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 3

ตารางที่ 2 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยากลุ่ม DOACs และยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มอื่น ๆ ในการรักษา CAT^{19,20}

	DOACs				LMWH ^b	Warfarin	Fondaparinux
	Dabigatran ^a	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban			
กลไกการออกฤทธิ์	Direct thrombin inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor	Factor Xa inhibitor	Inhibitor of factor Xa and IIa	Inhibits formation of vitamin K dependent clotting factors ^c , protein C, protein S	Inhibitor of factor Xa
ใช้ยาฉีดร่วมด้วยช่วงแรก	Yes	No	Yes	No	-	Yes	-
ชีพจรเสถียรหลังยา (%)	3-7	50	62	66-100	80-100 (SC)	100	100 (SC)
ความถี่การบริหารยา	วันละ 2 ครั้ง	วันละ 2 ครั้ง	วันละ 1 ครั้ง	วันละ 1 ครั้ง	วันละ 1-2 ครั้ง	วันละ 1 ครั้ง	วันละ 1 ครั้ง
การเปลี่ยนแปลงสภาพผ่าน CYP	No	Mostly CYP3A4 (25%)	Minimal CYP3A4 (<4%)	CYP3A4 (18%), CYP2J2	No	CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19	No
การ transport ออกจากเซลล์ตับ โดย P-gp	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
ค่าครึ่งชีวิตของยา (ชั่วโมง)	12-17	8-15	10-14	5-13	3-7	40	17-21
การขจัดออกทางไต (%)	80	27	50	66	8-40	92	77
การติดตาม	renal Fn, Plt	renal Fn, Plt	renal Fn, Plt, hepatic Fn	renal Fn, Plt, hepatic Fn	renal Fn, Plt, anti-Xa ^d	PT, INR	Renal Fn, Plt, anti-Xa ^d

CAT = cancer-associated venous thromboembolism; DOACs = direct oral anticoagulants; hepatic Fn = hepatic function; INR = international normalized ratio;

LMWH = low-molecular-weight heparin; P-gp = P-glycoprotein; Plt = platelet; renal Fn = renal function; SC = subcutaneous

^aProdrug

^bDalteparin and enoxaparin

^cFactor II, VII, IX and X

^dอาจพิจารณาตรวจ anti-Xa ในผู้ป่วยโรคไตแบบรุนแรง โรคอ้วน เป็นต้น

ตารางที่ 3 การใช้ DOACs เทียบกับ LMWH ในผู้ป่วย CAT

	Hokusai VTE ¹⁵	SELECT-D ¹⁶	Caravaggio ¹⁷
กลุ่มตัวอย่างที่เป็น CAT	1,046 ราย	406 ราย	1,155 ราย
ระยะเวลาการศึกษา	12 เดือน	6 เดือน	6 เดือน
รูปแบบการศึกษา	Randomized, open-label, noninferiority trial	Randomized, open-label, pilot trial	Randomized, open-label, noninferiority trial
	Edoxaban	Rivaroxaban	Apixaban
มะเร็งระยะแพร่กระจาย (%)	52.5	58	67.5
กำลังรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (%)	71.6	69	60.8
การเกิด recurrent VTE (%)	7.9	4	5.6
HR (95% CI); p-value	0.71 (0.48-1.06); 0.09	0.43 (0.19-0.99); NR	0.63 (0.37-1.07); <0.001
การเกิด major bleeding ^a (%)	6.9	6	3.8
HR (95% CI); p-value	1.77 (1.03-3.04); 0.04	1.83 (0.68-4.96); NR	0.82 (0.40-1.69); 0.60
การเกิด CRNMB ^b (%)	14.6	13	9.0
HR (95% CI); p-value	1.38 (0.98-1.94); NR	3.76 (1.63-8.69); NR	1.42 (0.88-2.30); NR

CAT = cancer-associated venous thromboembolism; CRNMB = clinically relevant non-major bleeding; DOACs = direct oral anticoagulants; HR = Hazard ratio; LMWH = low-molecular-weight heparin; NR = not reported; VTE = venous thromboembolism

^aMajor bleeding ภาวะเลือดออกรุนแรง หมายถึง ผู้ป่วยที่มีลักษณะดังต่อไปนี้ 1) เลือดออกที่อันตรายถึงชีวิต (fatal bleeding) 2) เลือดออกในบริเวณหรืออวัยวะสำคัญ เช่น intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular, pericardial หรือ intramuscular with compartment syndrome และ 3) มีระดับฮีโมโกลบิน ลดลง ≥ 2 g/L หรือนำไปสู่การใช้เลือด ≥ 2 units

^bภาวะเลือดออกไม่รุนแรงที่มีความสำคัญทางคลินิก (CRNMB) ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ major bleeding แต่มีความสำคัญทางคลินิก ดังลักษณะดังต่อไปนี้: ต้องได้รับการดูแลรักษาทางการแพทย์โดยบุคลากรทางการแพทย์ นำไปสู่การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือ ต้องได้รับการดูแลเพิ่มเติมเป็นพิเศษ หรือ ต้องได้รับการประเมินโดยการมาพบแพทย์โดยตรง²⁰

สัปดาห์ หลังจากนั้นใช้ 20 mg วันละ 1 ครั้ง) หรือ LMWH (dalteparin) ทั้งสองกลุ่มใช้เวลา 6 เดือน โดยติดตามผลลัพธ์หลัก คือ recurrent VTE และผลลัพธ์รอง ได้แก่ major bleeding ที่ระยะเวลา 6 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ rivaroxaban และ dalteparin เกิด recurrent VTE ร้อยละ 4 และ 11 ตามลำดับ (HR 0.43; 95%CI 0.19-0.99; *p*-value=not report) และ major bleeding ร้อยละ 6 และ 4 ตามลำดับ (HR 1.83; 95%CI 0.68-4.96, *p*-value=not report) โดย major bleeding ส่วนใหญ่พบในกลุ่ม rivaroxaban ที่เป็นมะเร็งทางเดินอาหารหรือมะเร็งในระบบทางเดินปัสสาวะ (genito-urinary cancer) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดในแง่ของการรวบรวมผู้ป่วยได้ค่อนข้างช้า และเนื่องจากการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนน้อย ทำให้มีปัญหาในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทั้ง 2 กลุ่ม

มีการศึกษา Caravaggio¹⁷ เป็นการศึกษาเพื่อทดสอบว่าการใช้ยา apixaban ไม่ด้อยกว่า dalteparin ในการรักษา VTE ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งที่ถูกวินิจฉัยเป็น VTE จำนวน 1,155 ราย โดยสุ่มให้ได้รับ DOAC (apixaban 10 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 1 สัปดาห์ หลังจากนั้นเป็น 5 mg วันละ 2 ครั้ง) หรือ LMWH (dalteparin) ทั้งสองกลุ่มได้รับยาเป็นเวลา 6 เดือน โดยติดตามผลลัพธ์หลัก ได้แก่ recurrent VTE และ major bleeding ที่ระยะเวลา 6 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ apixaban และ dalteparin พบ recurrent VTE ร้อยละ 5.6 และ 7.9 ตามลำดับ โดยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.63; 95%CI 0.37-1.07; *p*-value<0.001 for noninferiority) แสดงว่า apixaban มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า dalteparin ซึ่งเป็นยามาตรฐาน และพบ major bleeding ร้อยละ 3.8 และ 4.0 ในกลุ่มที่ได้รับ apixaban และ dalteparin ตามลำดับ ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.82; 95%CI 0.40-1.69, *p*-value=0.60) จากการวิเคราะห์ผลกลุ่มย่อยในมะเร็งทางเดินอาหาร พบว่า major bleeding ในกลุ่ม apixaban และ dalteparin ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม

สัดส่วนกลุ่มตัวอย่างที่เป็นมะเร็งทางเดินอาหารมีจำนวนน้อยกว่าในงานวิจัยที่ผ่านมา¹⁵⁻¹⁶

จากการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อถัก (meta-analysis) โดยการรวบรวมงานวิจัยข้างต้น¹⁵⁻¹⁷ พบว่า DOACs มีแนวโน้มเกิด recurrent VTE น้อยกว่า LMWH แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (relative risk (RR) 0.68, 95%CI 0.39-1.17) และพบว่ามีแนวโน้มของ major bleeding มากกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (RR 1.36, 95%CI 0.55-3.35)¹⁸ ส่วนการศึกษากลุ่มย่อยในมะเร็งทางเดินอาหาร พบ major bleeding ในกลุ่มที่ได้รับ DOACs มากกว่ากลุ่มที่ได้ LMWH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 2.30, 95%CI 1.08-4.88)²⁸ ดังนั้น แนวทางในเวชปฏิบัติจึงให้หลีกเลี่ยงการใช้ DOACs ในผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหาร⁶

สำหรับ dabigatran เป็นยาที่มีอันตรกิริยากับยาอื่นน้อย เนื่องจากไม่ผ่าน CYP3A4 แต่ข้อมูลการใช้ใน CAT มีอย่างจำกัด โดยมีเพียงการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย CAT จำนวน 335 ราย เป็นผู้ป่วย active cancer จำนวน 221 ราย กลุ่มที่ได้รับ dabigatran และ warfarin พบ recurrent VTE ร้อยละ 3.5 และ 4.7 ตามลำดับ และ major bleeding ร้อยละ 3.8 และ 3.0 ตามลำดับ ซึ่งทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่แตกต่างกันในทางสถิติ²⁹ ดังนั้น ตามแนวทางเวชปฏิบัติของ NCCN ยา dabigatran จึงไม่ใช่ยาลำดับแรก โดยใช้เป็นยาทางเลือกกรณีที่ใช้ยาอื่นไม่ได้⁶

ปัจจุบันมีงานวิจัยอีกหลายฉบับที่กำลังศึกษาผลการใช้ DOACs เปรียบเทียบกับ LMWH ในกลุ่มผู้ป่วย CAT เช่น การศึกษาของ CANVAS (NCT02744092) ติดตามผลลัพธ์หลักทางคลินิก ได้แก่ VTE recurrence และ major bleeding ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ DOACs (rivaroxaban, apixaban, edoxaban หรือ dabigatran) และ LMWHs การศึกษาของ CASTA-DIVA (NCT02746185) ติดตามผลลัพธ์หลักทางคลินิก ได้แก่ recurrent VTE, major bleeding และภาวะเลือดออกไม่รุนแรงที่มีความสำคัญทางคลินิก (clinically relevant non-major

bleeding; CRNMB) ระหว่าง rivaroxaban และ dalteparin และการศึกษาของ API-CAT (NCT03692065) เปรียบเทียบขนาดยา apixaban ในการรักษา CAT กรณีที่มีการใช้ยาในระยะยาว โดยศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งลำไส้ เป็นต้น ดังนั้นเป็นที่น่าสนใจว่าในอนาคตจะมีข้อมูลการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ DOACs ในการรักษา CAT เพิ่มมากขึ้น³⁰

บทสรุป

ภาวะ CAT พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง การรักษา

มาตรฐานคือการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยยาที่มีบทบาทมากขึ้นในปัจจุบัน คือ DOACs (apixaban, edoxaban และ rivaroxaban) ซึ่งเป็นยาชนิดรับประทาน ช่วยเพิ่มความสะดวกในการใช้ยาของผู้ป่วยไม่ต้องติดตามค่าการแข็งตัวของเลือดและเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่แตกต่างกับ LMWH อย่างไรก็ตามมีข้อพึงระวัง เนื่องจากอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาต้านมะเร็งหลายชนิด อีกทั้งควรหลีกเลี่ยงการใช้ DOACs ในผู้ป่วยมะเร็งระบบทางเดินอาหารเนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด major bleeding ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Ritchie H, Roser M. Causes of death [Internet]. n.p.: OurWorldInData.org; 2019 [cited 2022 Sep 12]. Available from: <https://ourworldindata.org/causes-of-death>
2. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Today, Population fact sheets, Thailand [Internet]. Lyon, France: The International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organisation (WHO); 2020 [cited 2022 Sep 12]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>
3. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):632-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
4. สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยโรคมะเร็ง. ใน: พลภัทร โรจน์นครินทร์, ชีระ ฤชตระกูล, ดารินทร์ ชอัสตฤกุล, รุ่งโรจน์ เนตรศิริณกุล (บรรณาธิการ). แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคเลือดออกง่ายและหลอดเลือดอุดตัน 2566. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ปรี๊นท์แอนด์มอร์; 2566. หน้า 215-8.
5. Gervaso L, Dave H, Khorana AA. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer: JACC: cardio-oncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol*. 2021;3(2):173-90. doi: 10.1016/j.jacc.ao.2021.03.001.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guideline: cancer-associated venous thromboembolic disease. Version 1.2023 [internet]. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2023 [cited 2023 Nov 20]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf [Subscription required to view]
7. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484-8. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108.
8. นิชานันท์ ธนปฐมสินชัย, อรุณี เตชะพันธุ์กุล, จิรวดี สถิตย์เรืองศักดิ์. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยมะเร็ง. *สงขลานครินทร์เวชสาร [อินเทอร์เน็ต]*. 2557 [สืบค้นเมื่อ 20 พ.ย. 2566]; 32(3):185-93. สืบค้นจาก: [https://medinfo.psu.ac.th/smj2/32_3_2014/8_nichanan\(56006\).pdf](https://medinfo.psu.ac.th/smj2/32_3_2014/8_nichanan(56006).pdf)
9. Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A, Moslehi J, Piazza G, Giugliano RP. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1336-49. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.017.

10. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):654-6. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7351.
11. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
12. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-53. doi: 10.1056/NEJMoa025313.
13. Trujillo-Santos J, Farge-Bancel D, Pedrajas JM, Gómez-Cuervo C, Ballaz A, Braester A, et al. Enoxaparin versus dalteparin or tinzaparin in patients with cancer and venous thromboembolism: The RIETECAT study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022; 6(4):e12736. doi: 10.1002/rth2.12736.
14. Mahé I, Chidiac J, Helfer H, Noble S. Factors influencing adherence to clinical guidelines in the management of cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(11):2107-13. doi: 10.1111/jth.13483.
15. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-24. doi: 10.1056/NEJMoa1711948.
16. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-23. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
17. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
18. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, Marshall A, McBane RD, Zemla TJ, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2020;136(12):1433-41. doi: 10.1182/blood.2020005819.
19. Schaefer JK, Elshoury A, Nachar VR, Streiff MB, Lim MY. How to choose an appropriate anticoagulant for cancer-associated thrombosis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(10):1203-10. doi: 10.6004/jnccn.2021.7085.
20. สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือดโดยตรง. ใน: พลภัทร โรจน์-นครินทร์, ชีระ ฤชตระกูล, ดารินทร์ ซอโสตถิกุล, รุ่งโรจน์ เนตรศิริณกุล (บรรณาธิการ). แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคเลือดออกง่ายและหลอดเลือดอุดตัน 2566. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ปรี๊นท์แอนด์มอร์; 2566. หน้า 197-214.
21. กันต์ศักดิ์ บุญภักดิ์, มัณฑนา วิจิตชะจี, ชีรพล ทิพย์พะยอม, ปัทมวรรณ โกสุมา. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ในการรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [สืบค้นเมื่อ 20 พ.ย. 2566];31(2):196-207. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/article/view/251032>
22. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน พ.ศ. 2553 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์; 2553 [สืบค้นเมื่อ 20 พ.ย. 2566]. สืบค้นจาก: http://www.thaiheart.org/images/column_1292154183/warfarin_Guideline%281%29.pdf
23. Pangilinan JM, Pangilinan PH Jr, Worden FP. Use of warfarin in the patient with cancer. *J Support Oncol*. 2007;5(3):131-6. PMID: 17410812.
24. Sebuhyan M, Crichi B, Abdallah NA, Bonnet C, De-

- ville L, Marjanovic Z, et al. Drug-drug interaction (DDI) with direct oral anticoagulant (DOAC) in patients with cancer. *J Med Vasc.* 2020;45(6S):6S31-8. doi: 10.1016/S2542-4513(20)30517-4.
25. Nancy LS, Erika LH. Thrombosis. In: Caroline SZ, Micheal GC, editors. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs.* 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018. p. 174-206.
26. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612-76. doi: 10.1093/europace/euab065.
27. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2565 ลงวันที่ 16 มิถุนายน พ.ศ. 2565 [สืบค้นเมื่อ 17 มี.ค. 2566]. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 139 ตอนพิเศษ 182 ง (ลงวันที่ 5 สิงหาคม 2565). สืบค้นจาก: https://ndi.fda.moph.go.th/uploads/file_news/20220808893215585.PDF
28. Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(4):550-61. doi: 10.1002/rth2.12359.
29. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52. doi: 10.1056/NEJMoa0906598.
30. Wumaier K, Li W, Cui J. New oral anticoagulants open new horizons for cancer patients with venous thromboembolism. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:2497-507. doi: 10.2147/DDDT.S373726.

Perfluorohexyloctane: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคตาแห้ง

Perfluorohexyloctane: A New Approach for Dry Eye Disease



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-003-12-2566

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 ธันวาคม 2566

วันที่หมดอายุ : 30 พฤศจิกายน 2567

ลลิตทิพย์ ภัทรแสงไทย, ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

e-mail: lalintip.p@chulahospital.org

Lalintip Pattarasaengthai, B.Sc. in Pharm.

Pharmacy Department,

King Chulalongkorn Memorial Hospital

e-mail: lalintip.p@chulahospital.org

บทคัดย่อ

โรคตาแห้งมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นล้านคนทั่วโลก เป้าหมายในการรักษาคือการบรรเทาอาการตาแห้ง เพิ่มคุณภาพชีวิต ลดการอักเสบ และป้องกันผิวดวงตาไม่ให้เกิดการทำลาย แนวทางการรักษาของโรคจะมุ่งเน้นตามคำนิยามจากการประชุมเชิงปฏิบัติการ International Dry Eye Workshop II; DEWS II ในปี ค.ศ. 2017 คือการสร้างสมดุลของฟิล์มน้ำตา ทำให้ฟิล์มน้ำตามีความคงตัว และลดการอักเสบของผิวดวงตา โรคตาแห้งแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ เกิดจากความผิดปกติในการผลิตปริมาณน้ำตาไม่เพียงพอ และการที่น้ำตามีการระเหยมากกว่าปกติ perfluorohexyloctane เป็นยาหยอดตาชนิดแรกที่ได้รับอนุมัติการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาในการใช้รักษาโรคตาแห้งแบบที่น้ำตามีการระเหยมากกว่าปกติ โดยลดการระเหยของน้ำตาโดยตรง perfluorohexyloctane เป็นยาที่มีแรงดึงผิวต่ำ โมเลกุลมีขนาดเล็กจะไปจับชั้นไขมันของฟิล์มน้ำตาแล้วสร้างชั้นไปเคลือบฟิล์มน้ำตา ทำให้ป้องกันการระเหยของน้ำตา จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ายามีประสิทธิภาพในการลดอาการของโรคตาแห้งอย่างรวดเร็วและมีความปลอดภัยในการใช้ยาเป็นที่น่าสนใจ

Abstract

Dry eye disease affects quality of life over millions of people worldwide. The goals of treating are to alleviate dry eye symptoms, improve patients' quality of life, decrease inflammation, and prevent ocular damage. A treatment strategy has been developed according to the 2017 International Dry eye Workshop II (DEWS II). It emphasized at the necessity of tear film homeostasis, tear film layer stabilization and the decrease of ocular inflammation. Two major classes of dry eye are the aqueous tear-deficient dry eye and the evaporative dry eye (EDE). Perfluorohexyloctane ophthalmic solution is the first and only USFDA approved drug for the indication to treat EDE that directly targets tear evaporation. Perfluorohexyloctane demonstrates strong spreading properties due to low surface tension, facilitating small drop sizes interact with the lipophilic part of the tear film to form a layer at the film-air interface and prevent evaporation. Systemic reviews show that

รับบทความ: 13 กรกฎาคม 2566

แก้ไข: 12 ธันวาคม 2566

ตอบรับ: 17 ธันวาคม 2566

perfluorohexyloctane eye drops significantly and rapidly alleviate symptoms of dry eye disease with efficacy as well as satisfactory tolerability and safety.

คำสำคัญ: perfluorohexyloctane; โรคตาแห้ง

Keyword: perfluorohexyloctane; dry eye disease

การอ้างอิงบทความ:

ลลิตทิพย์ ภัทรแสงไทย. Perfluorohexyloctane: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคตาแห้ง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3): 422-31.

Citation:

Pattarasaengthai L. Perfluorohexyloctane: a new approach for dry eye disease. Thai J Hosp Pharm. 2023;33 (3):422-31.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. ทราบสาเหตุ ปัจจัยที่มีผลต่อโรคตาแห้ง และแนวทางในการรักษา
2. มีความรู้เกี่ยวกับยาใหม่ perfluorohexyloctane

บทนำ

โรคตาแห้งเป็นโรคที่พบบ่อย มีความชุกการเกิดทั่วโลกอยู่ที่ร้อยละ 5 ถึงร้อยละ 50 ซึ่งจะเกิดกับเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น¹ โดยตามคำนิยามของ Tear Film & Ocular Surface Society (TFOS) ซึ่งได้มีการทบทวนและสรุปจากการประชุมเชิงปฏิบัติการ International Dry Eye Workshop II; DEWS II ในปี ค.ศ. 2017 คือโรคหรือความผิดปกติของผิวดวงตา (ocular surface) ที่เกิดจากหลายปัจจัยประกอบกัน โดยมีการสูญเสียสมดุลของฟิล์มน้ำตา ฟิล์มน้ำตามีความเข้มข้นสูงทำให้เกิดการอักเสบ การทำลายที่ผิวดวงตา และมีความผิดปกติที่ประสาทสัมผัสดวงตา เป็นผลทำให้เกิดอาการระคายเคืองตา แสบตา และการมองเห็นที่ผิดปกติไป²

ผู้ป่วยโรคตาแห้งมักมีอาการระคายเคืองตา น้ำตาไหล ความรู้สึกแสบร้อนที่บริเวณตา รู้สึกตาแห้งหรือมีความรู้สึกเหมือนมีสิ่งแปลกปลอมอยู่ในบริเวณตา (foreign body sensation) คันตาเล็กน้อย ตาไม่สามารถสู้แสงได้ ตาพร่ามัว ไม่สามารถทนต่อการใส่คอนแทคเลนส์ได้ ตาแดง กระพริบตาบ่อย (blinking) ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงอาจส่งผลต่อการมองเห็น ทำให้ความชัดเจนในการ

มองเห็นลดลง จากการที่กระจกตาเป็นรอยหรือเกิดแผลที่กระจกตา³

สรีรวิทยาของน้ำตา⁴

น้ำตาผลิตจากต่อมสร้างน้ำตาที่อยู่ภายในเปลือกตา มีหน้าที่เคลือบผิวกระจกตาและรักษาให้ผิวหักเหของกระจกตานั้นเรียบหล่อลื่นผิวด้านหน้าของตาที่สัมผัสกับเปลือกตา ป้องกันเชื้อแบคทีเรีย นำส่งอาหารและออกซิเจนแก่เซลล์ผิวของเยื่อบุตาและกระจกตา ขับถ่ายของเสียที่เกิดจากกระบวนการเผาผลาญในดวงตา ละลายสิ่งที่เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการระคายเคืองตา ซึ่งน้ำตาจะผลิตใหม่ทุกครั้งที่มีการกะพริบตา โดยน้ำตาจะกระจายตัวออกมาเคลือบผิวดวงตา แล้วค่อย ๆ ไหลกลับสู่ท่อน้ำตา ปกติน้ำตาประกอบด้วย 3 ชั้น คือ

- **ชั้นไขมัน** เป็นชั้นนอกสุดที่สัมผัสกับสิ่งแวดล้อมผลิตจากต่อมไมโบเมียน (meibomian gland) ซึ่งอยู่ที่เปลือกตา จะมีการหลั่งน้ำมันทุกครั้งเมื่อกะพริบตา ทำหน้าที่ลดการระเหยของน้ำตา ชั้นไขมันประกอบด้วย 2 ชั้นย่อยคือชั้นนอกมีคุณสมบัติไม่มีชีวิตเพราะมีองค์ประกอบเป็นไขมันที่ไม่ชอบน้ำ และชั้นในมีคุณสมบัติมีชีวิตและมีคุณสมบัติเป็นสารลดแรงตึงผิว เพราะมีองค์ประกอบ

เป็นไขมันที่ชอบน้ำ ซึ่งชั้นนี้มีคุณสมบัติเป็นสารลดแรงตึงผิวทำหน้าที่เป็นตัวกลางประสานชั้นนอกที่มีคุณสมบัติไม่ชื้นให้เข้ากับชั้นน้ำ

- **ชั้นน้ำ** เป็นชั้นกลางและเป็นชั้นหลักของฟิล์มน้ำตา เป็นชั้นที่ผลิตจาก lacrimal glands มีหน้าที่เป็นแหล่งอาหารให้แก่กระจกตา และยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย

- **ชั้นเมือก** เป็นชั้นในสุดที่ติดกับกระจกตา สร้างจาก goblet cell ในเยื่อบุตาและกระจกตา มีหน้าที่ทำให้ผิวสัมผัสกระจกตาเกาะตัวกับน้ำตาได้ดี

สาเหตุของการเกิดโรคตาแห้ง

แบ่งตามกลไกที่มีผลต่อน้ำตา ได้แก่⁵

1. การที่น้ำตามีการระเหยมากกว่าปกติ (evaporative dry eye; EDE) เกิดได้จาก 2 ปัจจัย ได้แก่

1.1 ปัจจัยภายใน

- เกิดจากการทำงานของต่อมไขมันโบเมียวน ที่ทำงานผิดปกติหรือเปลือกตาอักเสบ มีการอุดตันรูปากทางต่อมไขมันโบเมียวนที่ขอบเปลือกตา ส่งผลให้การผลิตไขมันที่ชั้นไขมันของฟิล์มน้ำตาซึ่งมีหน้าที่ลดการระเหยของน้ำตามีปริมาณและคุณภาพลดลงทำให้น้ำตามีการระเหยมากกว่าปกติ

- มีอัตราการกะพริบตาดำต่ำกว่าเกณฑ์ปกติ เช่น การอ่านหนังสือหรือการนั่งทำงานหน้าคอมพิวเตอร์นาน ๆ ทำให้น้ำตาซึ่งจะไหลออกมาเคลือบผิวดวงตามตามการกะพริบตาไม่เพียงพอ มีการระเหยของน้ำตาในส่วนที่เป็นน้ำ เหลือส่วนที่เป็นเมือกและน้ำมันซึ่งมีความหนืดและไปอุดตันรูปากทางต่อมไขมันโบเมียวนที่ขอบเปลือกตา ส่งผลให้การผลิตชั้นน้ำมันซึ่งอยู่นอกสุดของฟิล์มน้ำตาลดลง ทำให้น้ำตายังระเหยเร็วขึ้น

1.2 ปัจจัยภายนอก

- มีความผิดปกติที่ผิวดวงตา ทำให้ฟิล์มน้ำตาที่เคลือบผิวดวงตาสลายตัวเร็ว เกิดความเข้มข้นสูงและกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ

- การขาดวิตามินเอ มีผลทำให้ goblet cell ที่ทำหน้าที่สร้างชั้น mucin ของฟิล์มน้ำตาลดลง ซึ่ง

mucin มีหน้าที่ทำให้ผิวสัมผัสกระจกตาเกาะกับฟิล์มน้ำตาได้ดี ดังนั้นการขาด mucin ทำให้ฟิล์มน้ำตาที่เคลือบผิวดวงตาสลายตัวเร็ว

- การใช้ยาหยอดตาที่มีสารกันเสียเช่น benzalkonium chloride ซึ่งจะไปทำลายผิวกระจกตาชั้น epithelium มีผลทำให้ฟิล์มน้ำตาสลายตัวเร็วขึ้น

2. ความผิดปกติในการผลิตปริมาณน้ำตาไม่เพียงพอ (aqueous tear-deficient dry eye; ADDE)

เนื่องจากต่อมน้ำตาอุดตันหรือถูกทำลาย เมื่อผลิตน้ำตาได้ลดลงจะมีผลให้ฟิล์มน้ำตามีความเข้มข้นสูงและกระตุ้นให้เกิดการอักเสบที่ผิวดวงตา แบ่งออกเป็น 2 ชนิด

2.1 โรคตาแห้งในผู้ป่วยที่มีภาวะโซเกรน (sjögren syndrome) เกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง (autoimmune response) ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบ และทำลายเนื้อเยื่อบริเวณต่อมน้ำตา ส่งผลให้ผลิตน้ำตาได้ลดลง

2.2 โรคตาแห้งในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะโซเกรน (non sjögren syndrome) เกิดจากการทำงานของน้ำตาทำงานบกพร่อง ทำให้ไม่สามารถผลิตน้ำตาได้ตามปกติซึ่งภาวะดังกล่าวพบมากในกลุ่มผู้สูงอายุ มีการอุดตันของระบบท่อทางเดินน้ำตา ไม่สามารถกะพริบตาเพื่อตอบสนองต่อสิ่งเร้า เป็นต้น

จากสาเหตุข้างต้นส่งผลให้เสียสมดุลของฟิล์มน้ำตา น้ำตามีความเข้มข้นมากขึ้น (tear hyperosmolality) จากนั้นจะมีผลกระตุ้นให้เกิดกระบวนการอักเสบขึ้น และหลั่งสารในกลุ่ม inflammatory cytokine ได้แก่ IL-1 α , IL-1 β , TNF- α ซึ่งไปทำลายเยื่อบุผิวตา เกิดการตายของผิวชั้นเยื่อบุตา (epithelial cells apoptosis) กระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นต่อเนื่องส่งผลทำให้เกิดตาแห้งและความรุนแรงของตาแห้งมากขึ้นเรื่อย ๆ⁴

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่เป็นสาเหตุในการเกิดโรคตาแห้ง ได้แก่ อายุ เพศ เชื้อชาติ ฮอร์โมนเพศ การขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนและแอนโดรเจน การขาด omega-3 fatty acid การขาดวิตามินเอ การนั่งอ่านหนังสือหรือใช้คอมพิวเตอร์นาน ๆ การใส่คอนแทคเลนส์ การใช้ยาอื่น ๆ เช่น ยาแก้แพ้ ยาต้านอาการซึมเศร้า การใช้ยาหยอดตาที่

มี benzalkonium chloride เป็นสารกันเสียเป็นระยะเวลานาน รวมถึงโรคบางอย่าง เช่น โรคเบาหวาน โรคไทรอยด์ การติดเชื้อไวรัส เป็นต้น^{3,6}

ดังนั้นเป้าหมายของการรักษาโรคตาแห้งคือการรักษาอาการต่าง ๆ ที่มีผลรบกวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยลดการอักเสบของผิวดวงตาและทำให้ฟิล์มน้ำตาลกลับคืนสู่ภาวะสมดุล ด้วยการเพิ่มการผลิตน้ำตา ทำให้ผิวตามีความชุ่มชื้น ลดการระเหยน้ำตา และลดการอักเสบของผิวตา ซึ่งแนวทางการรักษาโรคตาแห้งมีดังนี้⁷⁻⁹

1. การรักษาโดยไม่ใช้ยา

- ให้ความรู้เรื่องโรคและกระบวนการรักษา
- แนะนำให้ผู้ที่มีปัญหาตาแห้งทบทวนปัจจัยที่อาจกระตุ้นให้เกิดตาแห้งแล้วปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและสิ่งแวดล้อม เช่น หยุดใช้ยาบางอย่าง งดสูบบุหรี่ การใช้พัดลม ใส่แว่นตากันลม การจำกัดการใช้คอนแทคเลนส์ ลดการใช้คอมพิวเตอร์เป็นระยะเวลานาน ๆ เป็นต้น
- พิจารณาใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีคุณสมบัติด้านการอักเสบได้ เช่น omega-3 fatty acid
- ในกรณีผู้ป่วยโรคตาแห้งที่พบภาวะเปลือกตาอักเสบ (blepharitis) หรือมีการอุดตันของต่อมไมโบเมียส แนะนำให้ทำความสะอาดเปลือกตาหรือประคบอุ่นร่วมด้วย
- การผ่าตัด เป็นการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการตาแห้งที่มีความผิดปกติที่สรีระของตาหรือการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น เมื่อการใช้ยาไม่ได้ผลก็จะทำการผ่าตัดอุดตันท่อน้ำตาเพื่อลดการระเหยของน้ำตา การเย็บเปลือกตาบนและ

ล่างให้ชิดกัน เพื่อลดการสัมผัสกับอากาศภายนอก เป็นต้น

2. การรักษาด้วยยา ถือเป็นวิธีหลักในการรักษาโรคตาแห้ง ยาที่ใช้เป็นหลักแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มตามการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อ epithelium cell ของดวงตาและชั้นต่าง ๆ ของฟิล์มน้ำตาซึ่งประกอบด้วย 3 ชั้น คือชั้นไขมัน ชั้นน้ำ และชั้นเมือก ซึ่งแสดงในตารางที่ 1 โดยมีรายละเอียดดังนี้

2.1 ยาที่มีผลต่อชั้นไขมันของฟิล์มน้ำตา ได้แก่

- ยาที่มีผลลดการระเหยของน้ำตาโดยการกระตุ้นการสร้างชั้นไขมันของฟิล์มน้ำตา (lipid secretagogues) ทำให้ฟิล์มน้ำตามีความคงตัวขึ้น เช่น diquafosol sodium
- ยาที่มีผลลดการระเหยของน้ำตาโดยการไปจับกับชั้นไขมันของฟิล์มน้ำตาแล้วสร้างเป็น monolayer เคลือบบนผิวตา ทำให้ป้องกันการระเหยของน้ำตา ได้แก่ perfluorohexyloctane ได้รับอนุมัติการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) เพื่อใช้รักษาอาการและอาการแสดงของโรคตาแห้ง

2.2 ยาที่มีผลต่อชั้นน้ำของฟิล์มน้ำตา ได้แก่

- ยาที่มีผลไปลดความเข้มข้นของน้ำตาลดแรงตึงผิวดวงตา เพิ่มความชุ่มชื้นที่ผิวตา ทำให้ฟิล์มน้ำตาคงตัวดีขึ้น ได้แก่ น้ำตาเทียม โดยมักถูกเลือกใช้ในการรักษาเป็นลำดับแรก น้ำตาเทียมมีหลายรูปแบบทั้งสารละลายใส เจล และซีฟิงป้ายตา รูปแบบสารละลายใส

ตารางที่ 1 การรักษาด้วยยาที่มีผลต่อ epithelium cell ของดวงตา และชั้นต่าง ๆ ของฟิล์มน้ำตา⁷⁻⁹

ชั้นไขมัน	ชั้นน้ำ	ชั้นเมือก	Epithelium cell
Diquafosol sodium	น้ำตาเทียม	Diquafosol sodium	ยาหยอดตาในกลุ่มสเตียรอยด์
Perfluorohexyloctane	Sodium hyaluronate	Rebamipide	ยาปฏิชีวนะ กลุ่ม macrolide หรือ tetracycline
	Diquafosol sodium		Lifitegrast
	Lacritin		

ใช้อย่างง่ายกว่าเจลหรือขี้ผึ้ง ขณะที่รูปแบบเจลหรือขี้ผึ้งมีความหนืดมากจึงรักษาความชุ่มชื้นได้นานแต่มักพบปัญหาตาพร่ามัวหรือขัดขวางการมองเห็นชั่วคราวหลังใช้ยา ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้แบบที่มีความหนืดมากในตอนกลางคืน และควรเลือกใช้น้ำตาเทียมที่ไม่ใส่สารกันเสีย เพื่อลดการระคายเคืองผิวดวงตาจากสารกันเสีย

- Sodium hyaluronate เป็นสารเพิ่มความหนืด ทำให้น้ำตาอยู่บนผิวตาได้นานขึ้น

- ยาที่มีผลกระทบต่อการสร้างชั้นน้ำของฟิล์มน้ำตา (aqueous secretagogues) เช่น diquafosol sodium, lacritin

2.3 ยาที่มีผลต่อชั้นเมือกของฟิล์มน้ำตา โดยไปกระตุ้นการสร้างชั้นเมือกของฟิล์มน้ำตา (mucin secretagogues) ทำให้ผิวสัมผัสกระจกตาเกาะกับฟิล์มน้ำตาได้ดี เช่น diquafosol sodium, rebamipide เป็นต้น

2.4 ยาที่มีผลต่อชั้น epithelium cell ของผิวดวงตา ได้แก่ ยาลดการสร้าง proinflammatory cytokines ต่าง ๆ เพื่อรักษาภาวะอักเสบบนผิวลูกตา เช่น ยาหยอดตากลุ่มสเตียรอยด์ cyclosporine A, lifitegrast หรือยาปฏิชีวนะ เช่น กลุ่ม macrolide, tetracycline เป็นต้น

ยาที่มีผลลดการระเหยของน้ำตาโดยออกฤทธิ์ที่ชั้นไขมันของฟิล์มน้ำตา

ในปัจจุบัน ยาหยอดตาที่ใช้รักษาโรคตาแห้งโดยออกฤทธิ์ที่ชั้นไขมันของฟิล์มน้ำตา คือ diquafosol sodium และ perfluorohexyloctane โดยได้เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของยาแสดงดังตารางที่ 2

- **Diquafosol sodium** เป็นยาที่มีผลลดการระเหยของน้ำตาโดยไปกระตุ้นการสร้างชั้นไขมันของฟิล์มน้ำตาและมีผลเพิ่มความหนาของฟิล์มน้ำตา โดยมีกลไกออกฤทธิ์เป็น P2P2 receptor agonist ซึ่ง P2P2 receptor นี้พบได้ที่ต่อมไมโบเมียส conjunctival epithelium และ goblet cells เมื่อ diquafosol sodium ไปจับกับ receptor ทั้ง 3 ตำแหน่งจะช่วยกระตุ้นการสร้างน้ำตาที่ชั้นไขมัน ชั้นน้ำ และชั้นเมือก โดยขนาด

การใช้ยาที่แนะนำคือ หยอดตาครั้งละ 1 หยด วันละ 6 ครั้ง ต่อเนื่องเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ จากนั้นปรับลดขนาดยาเป็นหยอดตาครั้งละ 1 หยด วันละ 4 ครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้จากการใช้ยาเช่น ระคายเคืองตา มีขี้ตา ตาแดง ปวดตา คันตา เป็นต้น

ในปัจจุบัน diquafosol sodium มีจำหน่ายในประเทศไทย 2 รูปแบบ คือ บรรจุใน multiple dose container เป็นสารละลายใส ไม่มีสี มีสารกันเสีย และในรูปแบบ single unit dose ไม่มีสารกันเสีย¹⁰

- **Perfluorohexyloctane** เป็นยาที่มีผลลดการระเหยของน้ำตาโดยไปจับกับชั้นไขมันชั้นนอกสุดของฟิล์มน้ำตาทำให้เพิ่มความหนาของฟิล์มน้ำตา

ยาหยอดตา perfluorohexyloctane เป็นยาใหม่ที่ได้รับอนุมัติการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) เมื่อวันที่ 18 พฤษภาคม ค.ศ. 2023 ในข้อบ่งใช้เพื่อรักษาอาการและอาการแสดงของโรคตาแห้ง¹¹ โดยเป็นยาหยอดตาที่ใช้รักษาโรคตาแห้งแบบที่น้ำตามีการระเหยมกกว่าปกติ (EDE) มีจำหน่ายในรูปแบบ multiple dose container ซึ่งประกอบด้วย perfluorohexyloctane เพียงตัวเดียว เป็นสารละลายใส ไม่มีสี และเนื่องจากโครงสร้างของยาเป็น semifluorinated alkane ที่มี 6 perfluorinated carbon atoms และ 8 hydrogen carbon atoms มีความเฉื่อย และเป็นสารที่ไม่มีน้ำเป็นองค์ประกอบ จึงไม่จำเป็นต้องใส่สารกันเสีย เพื่อป้องกันเจริญเติบโตของเชื้อจุลินทรีย์¹²

ขนาดยาที่แนะนำ: หยอดตา ครั้งละ 1 หยด วันละ 4 ครั้ง¹²

การเก็บรักษา: เก็บที่อุณหภูมิ 20-25 องศาเซลเซียส และหลังเปิดใช้แล้วสามารถใช้งานได้จนถึงวันหมดอายุข้างขวด¹²

เภสัชจลนศาสตร์

Perfluorohexyloctane จะดูดซึมผ่านทางต่อมไมโบเมียสโดยจะไปจับและรวมกับสารในต่อมไมโบเมียส¹² จากการศึกษาทดลองในกระต่าย ยาถูกดูดซึมเข้า

ตารางที่ 2 การเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของ perfluorohexyloctane และ diquafosol sodium^{10,12}

ชื่อสามัญทางยา	Perfluorohexyloctane	Diquafosol sodium
ประเทศที่ได้รับ การขึ้นทะเบียน	สหรัฐอเมริกา	ญี่ปุ่น เกาหลีใต้ ไทย เวียดนาม
ชื่อการค้า	Meibo	Diquas, Diquas-S
ข้อบ่งใช้	ใช้รักษาอาการและอาการแสดงของ โรคตาแห้ง	ใช้รักษาโรคตาแห้งที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติ ของเยื่อบุกระจกตาและเยื่อตาซึ่งเกิดจากการแห้ง ของตอม่านน้ำตาผิดปกติ
รูปแบบจำหน่าย	Multiple dose container	Diquas เป็นแบบ multiple dose container Diquas-S เป็นแบบ single dose unit
สารกันเสีย	ไม่มี	Diquas มี chlorhexidine gluconate Diquas-S ไม่มี
ขนาดยาที่แนะนำ	หยอดตาครั้งละ 1 หยด วันละ 4 ครั้ง	หยอดตาครั้งละ 1 หยด วันละ 6 ครั้ง ต่อเนื่อง เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ จากนั้นปรับ ลดขนาดยาเป็นหยอดตา ครั้งละ 1 หยด วันละ 4 ครั้ง
กลไกการออกฤทธิ์ของยา	ยาจะไปจับกับชั้นไขมันชั้นนอกสุด ที่มีคุณสมบัติไม่มีขั้วของฟิล์มน้ำตา แล้วสร้างเป็น monolayer เคลือบ บนผิวตามีผลลดการระเหยของ น้ำตา	เป็น P2P2 receptor agonist ที่ต่อมไมโบเมียน conjunctival epithelium และ goblet cell กระตุ้นการสร้างน้ำตาที่ชั้นไขมัน ชั้นน้ำ และชั้น เมือก
การดูดซึม	ดูดซึมผ่านทางตอมไมโบเมียน	ดูดซึมผ่านเนื้อเยื่อตาและกระจกตา
อาการไม่พึงประสงค์	ตาแดง ตาพร่าชั่วคราว	ระคายเคืองตา มีขี้ตา ตาแดง ปวดตา คันตา
การเก็บรักษาของยา	เก็บไว้ที่อุณหภูมิ 20-25 องศาเซล- เซียส สามารถใช้ได้จนถึงวันหมด- อายุข้างขวด	Diquas เก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซล- เซียส สามารถใช้ได้ภายใน 1 เดือนหลังเปิดใช้ Diquas-S เก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซล- เซียสในภาชนะปิดสนิท สามารถใช้ได้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเปิดใช้
คำเตือนและข้อห้ามใช้	ถอดคอนแทคเลนส์ก่อนและหลัง หยอด 30 นาที	ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติเกิดภูมิไวเกินต่อส่วน ประกอบใด ๆ ของยานี้ Diquas: ถอดคอนแทคเลนส์ก่อนและหลังหยอด Diquas-S: ไม่ต้องถอดคอนแทคเลนส์ก่อนและ หลังหยอด

หลอดเลือดได้น้อยหลังหยอดตา และจะพบยาในน้ำตาที่ 6 ชั่วโมงหลังหยอด และที่ 24 ชั่วโมงในตอนไม่โบเมียน และจากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายาไม่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ^{9,11,14}

เภสัชพลศาสตร์

Perfluorohexyloctane ใช้รักษาและบรรเทาอาการตาแห้งโดยการไปเพิ่มความคงตัวของน้ำตา ระยะเวลาระเหยของน้ำตา (tear film break up time) และเพิ่มความหนาของชั้นน้ำตา นอกจากนี้ ยายังแพร่กระจายตัวไปที่ผิวดวงตาได้เร็ว เนื่องจากมีโมเลกุลขนาดเล็ก แรงดึงดูดต่ำ จึงอาจเป็นสาเหตุให้ตาพร่ามัวหลังหยอดตาได้¹²

กลไกการออกฤทธิ์

Perfluorohexyloctane จะไปจับกับชั้นไขมันชั้นนอกสุดที่มีคุณสมบัติไม่ขี้ตัวของฟิล์มน้ำตาแล้วสร้างเป็น monolayer เคลือบบนผิวตา ทำให้มีผลในการลดการระเหยของน้ำตา¹²

คำเตือนและข้อควรระวัง

Perfluorohexyloctane ไม่สามารถดูดซึมผ่านคอนแทคเลนส์ ดังนั้นแนะนำให้ถอดคอนแทคเลนส์ออกก่อนและหลังหยอดตา 30 นาที¹²

อาการไม่พึงประสงค์

จากการศึกษาผู้ป่วยตาแห้งจำนวน 614 คนพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 1-3 มีอาการตาแดง (conjunctival redness) และตาพร่าชั่วคราว (temporary blurred vision) หลังหยอดยา¹²

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ¹²

• **สตรีมีครรภ์** ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกเพียงพอสำหรับการใช้ยาในสตรีมีครรภ์ แต่การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าเมื่อให้ยาทางปากกับหนูที่ตั้งท้องโดยให้ขนาด 162 เท่าของขนาดยาปกติที่แนะนำสำหรับหยอดตาในมนุษย์ ไม่พบความผิดปกติทางพันธุกรรมหรือการพัฒนาในขั้นตอนการสร้างอวัยวะของตัวอ่อนในท้องหนู แต่พบความเป็นพิษต่อแม่ การแท้ง และน้ำหนักของตัวอ่อนในท้องหนูลดลง โดยพบได้ทุกขนาดของการให้ยาตั้งแต่การให้ขนาดยาต่ำสุดคือ 41 เท่าของขนาดยาปกติที่แนะนำสำหรับหยอดตาในมนุษย์ นอกจากนี้มีการศึกษาทดลอง

ในกระต่ายที่ตั้งท้อง พบความเป็นพิษต่อแม่ ได้แก่ ลดปริมาณการบริโภคอาหาร ลดน้ำหนักตัว และพบการแท้ง ซึ่งพบได้ทุกขนาดของการให้ยาตั้งแต่การให้ขนาดยาต่ำสุดคือ 41 เท่าของขนาดปกติที่แนะนำสำหรับหยอดตาในมนุษย์ แต่ไม่พบการตายและความผิดปกติของตัวอ่อนในท้องกระต่าย

• **มารดาให้นมบุตร** ยังไม่มียารายงานความปลอดภัยของยาต่อทารกที่ได้รับน้ำนมจากแม่ที่ใช้ยานี้ระหว่างให้นมบุตร จึงแนะนำให้คำนึงถึงความจำเป็นในการใช้ยาหยอดตาเปรียบเทียบกับประโยชน์ของการให้นมบุตร

• **การใช้ยาในเด็ก** ยังไม่มียารายงานความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยานี้ต่อการใช้ยาในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี

• **การใช้ยาในผู้สูงอายุ** ไม่มีความแตกต่างในเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยานี้ในผู้สูงอายุ

ข้อห้ามในการใช้ยา ไม่มี

การศึกษาทางคลินิก¹²⁻¹⁷

1. การศึกษา GOBI และ MOJAVE ซึ่งเป็นการศึกษา clinical trial phase III แบบ multicenter, randomized, double-masked, saline-controlled study เพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วย 1,217 คน ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 57 ปี และส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงร้อยละ 76 โดยมีประวัติเป็นโรคตาแห้งและมีอาการผิดปกติของต่อมไขมันเมียน เมื่อเปรียบเทียบการให้ยาของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ perfluorohexyloctane หยอดตา วันละ 4 ครั้ง กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ 0.6% saline โดยมีการวัดประสิทธิผลด้วยวิธีดังนี้

• ค่า total corneal fluorescein staining (tCFS) เป็นค่าที่ได้จากการย้อมสีกระจกตาด้วย fluorescein เพื่อประเมินความผิดปกติของผิวกระจกตาโดยมีการแบ่งผิวกระจกตาออกเป็น 5 ส่วน แล้วประเมินความผิดปกติของผิวกระจกตาแต่ละส่วนด้วยการให้คะแนนตั้งแต่ 0 ถึง 3 ซึ่งคะแนนเท่ากับ 0 หมายความว่า ผิวกระจกตาปกติ และคะแนนเท่ากับ 3 หมายความว่าผิวกระจกตาที่มีความผิดปกติที่รุนแรง หลังจากประเมินความผิดปกติที่ผิวกระจกตาโดยการรวมคะแนนประเมินของผิวกระจกตาทั้ง 5 ส่วนแล้ว คะแนนรวมค่า tCFS มากสุดของตาแต่ละข้าง

คือ 15 คะแนน¹²

- ค่า eye dryness score เป็นการประเมินอาการแสดงของโรคตาแห้งโดยใช้ visual analogue scale (VAS) โดยการให้คะแนนเท่ากับ 0 หมายความว่า ไม่มีอาการไม่สบายตา และคะแนนเท่ากับ 100 หมายความว่า มีอาการไม่สบายตามากที่สุด¹²

จากการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาหยอดตา perfluorohexyloctane มีค่า tCFS ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ 0.6% saline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และค่า eye dryness score มีคะแนนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ณ วันที่ 15 และ 57 หลังได้รับยาหยอดตา perfluorohexyloctane รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาพบได้น้อยและไม่รุนแรง¹²⁻¹⁷

2. การศึกษาของ Steven และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ prospective observational study เป็นเวลา 6-8 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคตาแห้งและความผิดปกติที่ต่อมไมโบเมียส พบว่าเมื่อให้ยาหยอดตา perfluorohexyloctane ครั้งละ 1 หยดวันละ 4 ครั้ง ผลการศึกษาพบว่าสามารถลดค่า tCFS เพิ่มการทำงานของต่อมไมโบเมียส เพิ่มเวลาที่น้ำตาคงสภาพ และ ค่า ocular surface disease index (OSDI) ซึ่งเป็นแบบสอบถาม 12 ข้อ ใช้ประเมินความรุนแรงของโรคตาแห้ง และพบว่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹

3. การศึกษาของ Lei Tian และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษา clinical trial phase III แบบ multicenter, randomized, double-masked, saline-controlled study ในผู้ป่วย 312 คน ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 45.4 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 75.6 เพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา เมื่อเปรียบเทียบการให้ยาของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหยอดตา perfluorohexyloctane กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ 0.6% saline solution เป็นเวลา 57 วัน พบว่าค่า tCFS และค่า eye dryness score ในกลุ่มที่ได้รับยา perfluorohexyloctane วันละ 4 ครั้ง ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับ 0.6% saline solution วันละ 4 ครั้ง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการประเมินด้านความปลอดภัยในการใช้ยาพบว่า เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ต้องได้รับการ

รักษาอย่างเร่งด่วน (TEAES) จากการให้ยาหยอดตา perfluorohexyloctane พบได้น้อยและไม่มีเหตุการณ์ใดนำไปสู่การตายและการหยุดใช้ยา โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้คือ ตาพร่ามัว เกิดอาการชาที่ผิวหนังตา (ocular paresthesia) ปวดตา รู้สึกมีสิ่งแปลกปลอมในตา นอกจากนี้ การศึกษายังได้ประเมินความพึงพอใจในการใช้ยา พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา perfluorohexyloctane สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ 0.6% saline solution อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁶

4. การศึกษาของ Gerhard และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized, single-masked, observer-blinded parallel group study ในผู้ป่วย 48 คน ที่มีอาการตาแห้งเล็กน้อยถึงปานกลาง เพื่อประเมินการเพิ่มความหนาของฟิล์มน้ำตา (tear film thickness) เมื่อเปรียบเทียบการให้ยาของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหยอดตา perfluorohexyloctane วันละ 4 ครั้ง กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ 0.9% saline solution เป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ โดยมีการวัดความหนาของฟิล์มน้ำตาก่อนและหลังให้ยาหยอดตา พบว่า ความหนาของฟิล์มน้ำตามีความหนาเพิ่มมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ 0.9% saline solution อย่างมีนัยสำคัญ โดยความหนาของฟิล์มน้ำตาจะเพิ่มได้มากที่สุดหลังจากที่ได้รับยาหยอดตา 4 สัปดาห์¹⁷

สรุป

Perfluorohexyloctane เป็นยาตัวใหม่ที่ใช้รักษาโรคตาแห้งโดยการไปจับกับชั้นไขมันแล้วเพิ่มความหนาชั้นไขมันของฟิล์มน้ำตา มีผลทำให้ลดการระเหยของน้ำตา ความเข้มข้นของน้ำตาลดลง จึงทำให้ลดการอักเสบของผิวหนังตา โดยแนะนำให้หยอดตาครั้งละ 1 หยด วันละ 4 ครั้ง ถอดคอนแทกเลนส์ออกก่อนและหลังหยอดตา 30 นาที โดยหลังหยอดตาอาจมีอาการตาพร่าชั่วคราว ดังนั้นควรรอให้เห็นภาพเป็นปกติก่อนจึงค่อยทำกิจกรรมอื่น ๆ ได้ตามปกติ นอกจากนี้หลังเปิดใช้ยาแล้วควรเก็บที่อุณหภูมิ 20-25 องศาเซลเซียส โดยสามารถใช้ยาได้จนถึงวันหมดอายุข้างขวดเนื่องจากยาไม่มีส่วนประกอบของน้ำ จึงไม่ต้องกังวลเรื่องการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ และ

การระคายเคืองผิวดวงตาที่อาจเกิดขึ้นจากใส่สารกันเสียเหมือนยาหยอดตาชนิดอื่น สำหรับประเทศไทยยานี้ยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา อย่างไรก็ตาม ยาหยอดตา perfluorohexyloc-

tane นับเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคตาแห้งซึ่งมีผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของยาในการรักษาอาการตาแห้งได้ดีขึ้นและอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังใช้ยาก่อนข้างน้อย

เอกสารอ้างอิง

1. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):334-65. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003.
2. Craig JP, J. Nelson D, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul Surf.* 2017;15(4):802-12. doi: 10.1016/j.jtos.2017.08.003.
3. Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, Lin A, Rhee MK, et al. Dry eye syndrome preferred practice pattern [Internet]. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2018 [cited 2023 Aug 1]. doi: 10.1016/j.opthta.2018.10.023. Available from: <https://www.aao.org/education/preferred-practice-pattern/dry-eye-syndrome-ppp-2018>
4. Chang AY, Purt B. Biochemistry, tear film In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2023 [cited 2023 Oct 30]. PMID: 34283502. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572136/>
5. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Kinoshita S, et al. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):75-92. doi: 10.1016/S1542-0124(12)70081-2.
6. IY Hasan ZA. Dry eye syndrome risk factors: a systemic review. *Saudi J Ophthalmol.* 2021;35(2): 131-9. doi: 10.4103/1319-4534.337849.
7. Şimşek C, Doğru M, Kojima T, Tsubota K. Current management and treatment of dry eye disease. *Turk J Ophthalmol.* 2018;48(6):309-13. doi: 10.4274/tjo.69320.
8. Nadelmann JB, Bunya VY, Macchi I, Massaro-Giordano M. Chapter 11 - Treatment of dry eye disease in the United States [Internet]. In: Dry eye disease. Galor A, editor. n.p.: ScienceDirect, Elsevier Inc.; 2023 [cited 2023 Aug 1]. p. 153-79. doi: 10.1016/B978-0-323-82753-9.00007-2. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323827539000072>
9. Aragona P, Giannaccare G, Mencucci R, Rubino P, Cantera E, Rolando M. Modern approach to the treatment of dry eye, a complex multifactorial disease: a P.I.C.A.S.S.O. board review. *Br J Ophthalmol.* 2021; 105(4):446-53. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315747.
10. Huons Co.,Ltd. Diquas-S® [Package insert]. Bangkok (Thailand): Santen (Thailand) Co.,Ltd; 2019.
11. Hutton D. Bausch & Lomb, Novaliq announce FDA approval of perfluorohexyloctane ophthalmic solution for treatment of dry eye disease [Internet]. Cranbury, NJ: Ophthalmology Times; 2023 [cited 2023 Aug 1]. Available from: <https://www.opthalmologytimes.com/view/bausch-lomb-novaliq-announce-fda-approval-of-perfluorohexyloctane-ophthalmic-solution-for-treatment-of-dry-eye-disease>
12. Bausch & Lomb Americas Inc. MIEBO™ (perfluorohexyloctane ophthalmic solution), for topical ophthalmic use [Internet]. Bridgewater, NJ: Bausch & Lomb Americas Inc.; 2023 [cited 2023 Jul 1]. Available from: <https://www.bausch.com/globalassets/pdf/package-inserts/pharma/miebo-package-insert.pdf>
13. Tauber J, Berdy GJ, Wirta DL, Krösner S, Vittitow JL. NOV03 for dry eye disease associated with meibomian gland dysfunction: results of the randomized phase 3 GOBI Study. *Ophthalmology.* 2023;130(5):516-24.

- doi: 10.1016/j.opthta.2022.12.021.
14. Sheppard JD, Kurata F, Epitropoulos AT, Krösner S, Vittitow JL. NOV03 for signs and symptoms of dry eye disease associated with meibomian gland dysfunction: the randomized phase 3 MOJAVE Study. *Am J Ophthalmol.* 2023;252:265-74. doi: 10.1016/j.ajo.2023.03.008.
15. Steven P, Scherer D, Krösner S, Beckert M, Cursiefen C, Kaercher T. Semifluorinated alkane eye drops for treatment of dry eye disease--a prospective, multicenter noninterventional study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31(8):498-503. doi: 10.1089/jop.2015.0048.
16. Tian L, Gao Z, Zhu L, Shi X, Zhao S, Gu H, et al. Perfluorohexyloctane eye drops for dry eye disease associated with meibomian gland dysfunction in Chinese patients : a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology.* 2023;141(4):385-92. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2023.0270.
17. Garhofer G, Schmidl D, Werkmeister RM, Adzhemian N, Serge K, Kroesser S, et al. Influence of perfluorohexyloctane containing eye drops on tear film thickness in patients with mild to moderate dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet].* 2018 [cited 2023 Aug 1];59(9):941. Available from: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2689663>

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 ซึ่งข้อมูล
ดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
ได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่าน
เกณฑ์

Edaravone ทางเลือกใหม่สำหรับโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง

Edaravone: A New Approach for Amyotrophic Lateral Sclerosis



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-004-12-2566

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 ธันวาคม 2566

วันที่หมดอายุ : 30 พฤศจิกายน 2567

สมลักษณ์ หิรัญญโชค, ภ.บ.
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
e-mail: somluck.h@chulahospital.org

Somluck Hiranyachoke, B.Pharm.
Pharmacy Department,
King Chulalongkorn Memorial Hospital
e-mail: somluck.h@chulahospital.org

บทคัดย่อ

Edaravone เป็นยาในกลุ่มสารกำจัดอนุมูลอิสระสำหรับรักษาโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาได้ให้การรับรองทะเบียนยาในรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2560 และรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนชนิดรับประทานในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2565 สำหรับประเทศไทยมีการขึ้นทะเบียนยาในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำในปี พ.ศ. 2564 กลไกการออกฤทธิ์ของยาเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติการต้านอนุมูลอิสระที่ช่วยกำจัดอนุมูลอิสระที่มีเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง ช่วยปกป้องเซลล์ประสาทสั่งการจากภาวะเครียดออกซิเดชัน ช่วยชะลอการลดความแข็งแรงและการฝ่อของกล้ามเนื้อ จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่ายามีความปลอดภัยและผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี อย่างไรก็ตาม ยังต้องมีการศึกษาข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง โดยที่มีระยะเวลาของการศึกษานานขึ้น รวมถึงข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงระยะกลางและระยะสุดท้ายของโรคเพิ่มเติมในอนาคต

Abstract

Edaravone is a free radical scavenger for the treatment of adults with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). The US FDA has approved an edaravone intravenous (IV) infusion form in May 2017 and oral suspension form in May 2022. The Thai FDA has approved an IV infusion form in 2021. Eradicating free radicals as an antioxidant is a mechanism of action. Edaravone helps protect motor neurons by alleviation of oxidative stress that plays role in the progressive degeneration of motor neurons in the nervous system and suppresses the progression of muscular atrophy in patients with ALS. The systematic review has shown that edaravone is well tolerated by patients with ALS and demonstrates safety profile. More studies in patients with hepatic and renal impairment, with longer durations are required including patients in middle to end stages of ALS.

คำสำคัญ: edaravone; สารกำจัดอนุมูลอิสระ; โรคกล้ามเนื้ออ่อนแอ

Keyword: edaravone; free radical scavenger; amyotrophic lateral sclerosis

การอ้างอิงบทความ:

สมลักษณ์ หิรัญโชค. Edaravone ทางเลือกใหม่สำหรับโรคกล้ามเนื้ออ่อนแอ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3): 433-44.

Citation:

Hiranyachoke S. Edaravone: a new approach for amyotrophic lateral sclerosis. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3): 433-44.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายเกี่ยวกับ edaravone สำหรับโรคกล้ามเนื้ออ่อนแอ หรือ เอแอลเอส (ALS; amyotrophic lateral sclerosis)
2. อธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยา การศึกษาทางคลินิกและความปลอดภัยของ edaravone ได้
3. สามารถนำข้อมูล edaravone ไปประยุกต์ใช้ในทางเวชปฏิบัติ

บทนำ

โรคกล้ามเนื้ออ่อนแอ หรือ เอแอลเอส (ALS; amyotrophic lateral sclerosis) หรือที่รู้จักในชื่อ Lou Gehrig's disease ซึ่งเป็นชื่อของนักกีฬาเบสบอลที่มีชื่อเสียง¹ เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ประสาทสั่งการ (motor neuron) ในสมองและไขสันหลัง² โดยไม่มีตัวบ่งชี้ทางชีวภาพแบบจำเพาะ สามารถวินิจฉัยโรคได้จากอาการทางคลินิก การตรวจคลื่นกล้ามเนื้อและเส้นประสาทด้วยกระแสไฟฟ้า การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า³ ทั้งนี้โรค ALS ถือว่าเป็นโรคที่รักษาไม่หายขาด การรักษาเป็นเพียงการยืดอายุของผู้ป่วยเท่านั้น¹ มีเพียงการใช้ยาเพื่อชะลอการดำเนินของโรคได้ แต่ผู้ป่วยก็จะมีอาการเสื่อมของเซลล์ประสาทต่อไปเรื่อย ๆ การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องอาศัยการกายภาพบำบัด การดูแลเรื่องการให้อาหารและระมัดระวังผลแทรกซ้อนที่เกิดจากการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ เช่น ภาวะปอดติดเชื้อ ภาวะทางเดินปัสสาวะติดเชื้อ ภาวะแผลกดทับ นอกจากนี้ผู้ป่วยโรค ALS จะมีภาวะซึมเศร้า การดูแลจึงต้องอาศัยครอบครัวของผู้ป่วยและคนรอบข้างเพื่อประคับประคองจิตใจของผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากนี้ แพทย์อาจให้ยาเพื่อบรรเทาอาการอื่น ๆ ด้วย เช่น ยาบรรเทาอาการปวดกล้ามเนื้อ ยารักษาอาการหลั่งน้ำลายมากเกินไป และยารักษาภาวะซึม

เศร้า เป็นต้น เนื่องจากผู้ป่วย ALS มีอาการแตกต่างกัน อีกทั้งพยาธิสรีรวิทยาของโรคเกี่ยวข้องกับยีนหลายชนิด จึงมีแนวคิดในการนำการแพทย์แม่นยำ (precision medicine) มาใช้ในการรักษาผู้ป่วย ALS⁴ ซึ่งจากการคาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2583 จะมีผู้ป่วย ALS เพิ่มขึ้นร้อยละ 69 เทียบกับปี พ.ศ. 2558 เนื่องจากการเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุในประเทศกำลังพัฒนา ทางภาครัฐควรพิจารณาเตรียมทรัพยากรและกำหนดนโยบายการดูแลทางสุขภาพ⁵

ระบาดวิทยา

โรค ALS พบในทุกเชื้อชาติ ข้อมูลในปี พ.ศ. 2563 พบอุบัติการณ์ทั่วโลกเท่ากับ 0.6-3.8 คนต่อหนึ่งแสนคนต่อปี และความชุกเท่ากับ 4.1-8.4 คนต่อหนึ่งแสนคน จากข้อมูลพบว่าความชุกในชาติพันธุ์ผิวขาว caucasoid มากกว่าเผ่าพันธุ์อื่น¹ โดยข้อมูลในทวีปยุโรปพบอุบัติการณ์เท่ากับ 1.75-3 คนต่อหนึ่งแสนคนต่อปี และความชุกเท่ากับ 10-12 คนต่อหนึ่งแสนคน⁶ ข้อมูลในปี พ.ศ. 2559 ของประเทศสหรัฐอเมริกาพบความชุกเท่ากับ 5.2 คนต่อหนึ่งแสนคน โดยพบสูงสุดในผู้ที่มีอายุระหว่าง 70-79 ปี (17.2 คนต่อหนึ่งแสนคน) และต่ำสุดในผู้ป่วยที่อายุระหว่าง 18-39 ปี (0.2 คนต่อหนึ่งแสนคน) โดยพบในเพศ

ชายสูงกว่าเพศหญิง (7.3 และ 3.6 คนต่อหนึ่งแสนคน ตามลำดับ) และพบในคนผิวขาวมากกว่าคนผิวดำ 1.5 เท่า⁷ ในขณะที่ข้อมูลความชุกในประเทศญี่ปุ่น เท่ากับ 9.9 คนต่อหนึ่งแสนคน⁸ และในประเทศเกาหลีใต้เท่ากับ 3.43 คนต่อหนึ่งแสนคน⁶ ผู้ป่วยครึ่งหนึ่งจะเสียชีวิตหลังจากเริ่มมีอาการได้ 30 เดือนและหลังจากได้รับการวินิจฉัยโดยเฉลี่ย 10-12 เดือน³ โดยมีมีระยะเวลาการรอดชีวิต (median survival time) ที่ 23.3 เดือนในคนผิวขาว และ 25.3 เดือนในคนผิวดำหลังจากได้รับการวินิจฉัยโรค⁷ อายุคาดเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 2-3 ปี นับจากวันที่ได้รับการวินิจฉัย มักเสียชีวิตจากปอดอักเสบจากการสำลัก (aspiration pneumonia) และภาวะที่เกิดจากการที่เคลื่อนไหวไม่ได้ (immobility)¹

พยาธิสรีรวิทยา

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรค ALS ที่ชัดเจน แต่เชื่อว่าเกิดจากหลายเหตุปัจจัย เช่น ปัจจัยทางพันธุกรรม ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีการปนเปื้อนของสารพิษ³ ปัจจัยเสี่ยงจากการใช้ร่างกายอย่างหนักตลอดช่วงชีวิตจากการทำงานหรือออกกำลังกาย⁹ โดยพยาธิกำเนิดของ ALS คือ mitochondrial dysfunction รวมไปถึงโครงสร้างของ mitochondria เสียหาย ทำให้ mitochondrial dynamics เสียไป การควบคุมระดับของแคลเซียมบกพร่อง ลดการหายใจของ mitochondria และลดระดับ ATP⁶ นอกจากนี้พบว่าเกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้นหลักในระบบประสาทส่วนกลาง คือ กลูตาเมต กล่าวคือเกิดความเป็นพิษจากสารสื่อประสาทกลูตาเมต (glutamate-induced excitotoxicity) ที่ส่งผลให้เกิดความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegeneration) เพิ่มการสร้างอนุมูลอิสระ เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) อีกทั้งยังพบว่าเกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีนหลายชนิด¹¹ เช่น ยีน superoxide dismutase 1 (SOD1) ยีน TARDBP ที่ทำให้เกิดการสร้างอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน^{4,9} ส่งผลให้เกิดเซลล์ประสาทเสียหาย การรวมกลุ่มของโปรตีน การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและการทำงานของระบบ

ประสาทส่วนกลาง¹⁰ เหนี่ยวนำให้เกิด mitochondrial dysfunction⁴ นำไปสู่อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง การเสื่อมของเซลล์ประสาทสั่งการและตายไปในที่สุดจากภาวะการหายใจล้มเหลว ภายใน 3-5 ปี¹¹

อาการทางคลินิกของโรค ALS ประเภทที่ไม่มีรูปแบบชัดเจน (sporadic type) และ ที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม (familial type) ไม่สามารถแยกอาการจากกันได้ชัดเจน ซึ่งประเภทที่ไม่มีรูปแบบชัดเจนพบมากถึงร้อยละ 90-95² ทั้งนี้ลักษณะอาการเด่นที่เกี่ยวข้องกับเซลล์ประสาทสั่งการส่วนบน (upper motor neuron; UMN) แสดงอาการภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง (muscle spasticity) ทำให้เดินลำบาก ส่วนลักษณะอาการเด่นที่เกี่ยวข้องกับเซลล์ประสาทสั่งการส่วนล่าง (lower motor neuron; LMN) แสดงอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ตะคริว กล้ามเนื้อกระตุก¹² โดยระยะแรกจะพบอาการกล้ามเนื้อกระตุก ตะคริว แข็งเกร็ง หรืออ่อนแรง ผู้ป่วยจะมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงของมือ แขน ขาหรือเท้าข้างใดข้างหนึ่งก่อน เช่น ยกแขนเหนือศีรษะไม่ขึ้น กำมือถือของไม่ได้ ข้อมือหรือข้อเท้าตก เดินแล้วหกล้มบ่อยหรือสะดุดบ่อย ขึ้นบันไดลำบาก นั่งยอง ๆ แล้วลุกขึ้นลำบาก เป็นต้น อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงจะค่อย ๆ เป็นมากขึ้นจนลามไปทั้ง 2 ข้างของร่างกาย แต่ในบางรายอาจมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงของแขนหรือขาทั้ง 2 ข้างตั้งแต่ต้น โดยทั่วไปเมื่ออาการของโรค ALS เป็นมากขึ้น ผู้ป่วยจะมีอาการกล้ามเนื้อของแขนขาอ่อนแรงและลีบที่แย่งร่วมกับกล้ามเนื้อที่ใช้ในการพูดรวมไปถึงการหัวเราะร้องไห้โดยไม่ตั้งใจ (voluntary laughing crying) พูดจาอ้อแอ้ เคี้ยวและกลืนยาก¹ มีการกลืนลำบากจนต้องใช้ท่อให้อาหารทางสายยางผ่านทางจมูกหรือทางหน้าท้อง และกล้ามเนื้อหายใจอ่อนแรงจนกระทั่งต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ

ยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรค ALS ได้แก่ riluzole ที่ได้รับการอนุมัติจาก US FDA ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ. 2538⁷ ที่ช่วยชะลอการดำเนินโรค โดยออกฤทธิ์ยับยั้งสารสื่อประสาทกลูตาเมต ยานี้อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงบางอย่าง เช่น เวียนศีรษะ ส่งผลให้เกิดความผิดปกติในระบบทางเดินอาหารและการทำงานของตับ เป็นต้น ส่วน eda-

edaravone ได้รับการอนุมัติจาก US FDA เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2560 สำหรับรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ¹³ และเพื่อเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาฉีด ได้มีการพัฒนา edaravone รูปแบบยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานซึ่งได้รับการอนุมัติจาก US FDA เมื่อเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2565^{7,14} นอกจากนี้ยังมี sodium phenylbutyrate กับ taurursodiol ชนิดรับประทาน ที่ช่วยชะลอการสูญเสียการทำงานของร่างกาย ได้รับการอนุมัติจาก US FDA เมื่อเดือนกันยายน พ.ศ. 2565^{14,15} และล่าสุดคือ ยาฉีด tofersen ที่ช่วยลดการสร้างโปรตีน superoxide dismutase I (SOD1) ได้รับการอนุมัติจาก US FDA เมื่อเดือนเมษายน พ.ศ. 2566 สำหรับผู้ป่วยโรค ALS ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน superoxide dismutase I (SOD1)^{15,16}

สำหรับ edaravone มีประสิทธิภาพช่วยให้การดำเนินของโรคช้าลงในระยะเริ่มแรก ที่อาจช่วยลดการเสื่อมของเซลล์ประสาท แต่มีข้อมูลว่า edaravone ได้ผลดีในผู้ป่วยโรค ALS บางกลุ่ม เช่น กลุ่มที่มีอาการไม่มาก ระยะสั้น แต่ข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพของ edaravone ในระยะท้าย (later stage) ยังมีจำกัด ถึงแม้ว่าค่าใช้จ่ายต่อเดือนของการใช้ edaravone จะสูงกว่า riluzole โดยมีต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio; ICER) ต่อปีสุขภาพ (quality adjusted life year; QALY) เท่ากับ 1,957,200 ดอลลาร์สหรัฐ แต่มีข้อมูลว่า edaravone ลดอัตราการเสียชีวิตจากการลดภาวะแทรกซ้อนของโรค ในขณะที่ riluzole จะชะลอการดำเนินของโรค ดังนั้น edaravone จะมีประสิทธิภาพมากกว่าในการชะลอการดำเนินของโรคเฉพาะในระยะเริ่มต้น และมีประโยชน์ปานกลางต่อผู้ป่วยในแง่การอยู่รอด (survival benefit)²

Edaravone รูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ มีข้อจำกัดในการบริหารยาที่ต้องให้ยาในสถานพยาบาล¹ ทำให้ไม่สะดวกในการรักษาแบบผู้ป่วยนอก² รวมไปถึงทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเดินทางท่องเที่ยวได้¹ และอาจพบปัญหาการติดเชื้อมีบริเวณฉีดยาและภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (deep vein thrombosis)² อย่างไรก็ตาม edaravone รูปแบบยาแขวนตะกอนชนิด

รับประทานอาจมีข้อจำกัดเรื่องการละลายและความคงตัวของยาในรูปแบบยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานที่ไวต่อการย่อยสลายผ่านปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidative degradation) และสภาวะความเป็นกรด² บริษัทผู้ผลิตกำลังศึกษาเพื่อติดตามข้อมูลความปลอดภัยของยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานที่ 96 สัปดาห์ อยู่ใน phase 3 แบบ single group, open-label, multicenter¹⁵

ข้อมูล edaravone

มีชื่อทางเคมี คือ 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one; $C_{10}H_{10}N_2O$

มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ที่มีทั้งส่วนที่ชอบน้ำและชอบไขมัน จึงสามารถออกฤทธิ์ได้ทั้ง lipid phase และ water phase ของร่างกายมนุษย์ไปยังภายนอกของเยื่อหุ้มเซลล์ บุผนังหลอดเลือด และ cerebral parenchyma¹⁷

รูปแบบยา

รูปแบบยาฉีด edaravone 30 mg เป็นของเหลวใส ไม่มีสี ปรากฏจากเชื้อ บรรจุใน polypropylene bag ขนาด 100 mL¹

รูปแบบยาแขวนตะกอนชนิดรับประทาน มีความเข้มข้นของ edaravone 105 mg/5mL มี 2 รูปแบบ ได้แก่ starter kit สำหรับการรักษา 14 วันแรก มี edaravone 735 mg บรรจุในขวดสีชา ขนาด 35 mL และ kit สำหรับการรักษา 10 วัน มี edaravone 1,050 mg บรรจุในขวดสีชา ขนาด 50 mL¹⁸

เภสัชพลศาสตร์

Edaravone มีคุณสมบัติในการต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) สามารถลดภาวะเครียดออกซิเดชัน¹ ทำให้ระดับของ 3-nitrotyrosine (3-NT) ในน้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลังลดลง ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ของ oxidative injury โดยกำจัดอนุมูลอิสระและ nitric oxide ที่เป็นสาเหตุทำให้เซลล์ประสาทเสียหาย ปกป้อง glia cell, endothelial cell และเซลล์ประสาท² กลไกของการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระคือเพิ่มการทำงานของ nuclear factor erythroid

2-related factor; Nrf2 ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการทำงานของสารต้านอนุมูลอิสระต่อภาวะเครียดออกซิเดชัน อีกทั้งยังมี neuroprotective effect ที่ป้องกันการสูญเสีย hippocampal CA3 neuron ลดการตายของเซลล์ประสาทแบบที่มีการกำหนดไว้แล้วหรือ apoptosis เพิ่มความหนาแน่นของเซลล์ประสาท ลดการสร้างอนุมูลอิสระและ peroxide นอกจากนี้ ยังมี mitochondrial protective effect กล่าวคือเพิ่มระดับของ ATP ลด peroxidation ลดอนุมูลอิสระและ peroxide รักษาสภาพโครงสร้างของ mitochondria ยับยั้งกระบวนการ apoptosis เป็นต้น⁶

ผลต่อระบบของร่างกาย

ผู้ป่วยที่ได้รับ edaravone จะมีการลดลงของ forced vital capacity ทำให้มีค่าต่ำกว่า placebo และพบน้ำตาลในปัสสาวะ² นอกจากนี้จากการตรวจวินิจฉัยทางสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ (cardiac electrophysiology) พบว่าขนาดยา 5 เท่าของขนาดทั่วไป ไม่ส่งผลให้เกิด QT interval prolongation¹⁸

เภสัชจลนศาสตร์

เภสัชจลนศาสตร์ของยาฉีดและยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานมีความใกล้เคียงกัน¹⁹

การดูดซึมยา

ยาฉีดมีค่าเวลาที่ถึงความเข้มข้นสูงสุด(T_{max}) เท่ากับ 1.04 ชั่วโมง¹⁷ พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาและเวลา (AUC_{0-t}) เท่ากับ 1,720 h.ng/L และ AUC_{0-inf} เท่ากับ 1,736 h.ng/L ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) เท่ากับ 1,253 ng/L⁸

ยาแขวนตะกอนชนิดรับประทาน มีชีวปริมาณออกฤทธิ์สมบูรณ์ (absolute bioavailability) ประมาณร้อยละ 57 โดยมีค่า AUC_{0-t} เท่ากับ 1,743 h.ng/L และค่า AUC_{0-inf} เท่ากับ 1,762 h.ng/L โดยมีค่า C_{max} เท่ากับ 1,656 ng/L และยาถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วจากระบบทางเดินอาหารเพื่อเข้าสู่กระแสเลือด⁸ มีค่า T_{max} ประมาณ 0.5 ชั่วโมง (อยู่ในช่วง 0.25-0.75 ชั่วโมง) เนื่องจากยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับก่อนถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด อาหารไขมันสูงส่งผลทำให้ C_{max} ลดลงร้อยละ 44 และ AUC

ลดลงร้อยละ 24 และหากบริหารยาหลังอาหารไขมันต่ำนาน 2 ชั่วโมงส่งผลทำให้ C_{max} ลดลงร้อยละ 45 และ AUC ลดลงร้อยละ 21¹⁸

จากการศึกษาเปรียบเทียบยาฉีดและยาแขวนตะกอนชนิดรับประทาน ค่า AUC_{0-inf} ของยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานขนาดความเข้มข้น 105 mg/5 mL เท่ากับ 1.06 เท่า เมื่อเทียบกับรูปแบบยาฉีด (90% CI 0.91-1.20)⁸

การกระจายตัวของยา

ยาจับกับโปรตีนในเลือดร้อยละ 92 และจับกับอัลบูมินเป็นหลักโดยไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยาในช่วง 0.1-50 micromol/L มีค่าเฉลี่ยของปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution) หลังฉีดยาเท่ากับ 63.1 ลิตร¹⁸

การเปลี่ยนแปลงยา

ยาถูกเปลี่ยนแปลงเป็น sulfate conjugate และ glucuronide conjugate ซึ่งพบ sulfate conjugate เป็นหลักในพลาสมา กรณียาแขวนตะกอนชนิดรับประทานจะพบ sulfate conjugate 1.3 เท่า และ glucuronide conjugate 1.5 เท่าเมื่อเทียบกับยาฉีด เนื่องจากยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ¹⁸

การกำจัดยา

ขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก¹ ในรูป glucuronide conjugate¹⁹ ประมาณร้อยละ 60-80 ในรูป sulfate conjugate ประมาณร้อยละ 6-8 และสภาพยาที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงประมาณร้อยละ 1¹⁸ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (elimination half-life; $t_{1/2}$) เฉลี่ยอยู่ที่ 4.5-9 ชั่วโมงและของ metabolites อยู่ที่ 3-6 ชั่วโมง และค่ากำจัดยาโดยรวม (clearance; CL) ประมาณ 35.9 ลิตรต่อชั่วโมง¹⁸ โดยในปัสสาวะไม่พบความแตกต่างของรูปแบบการกำจัดยาและสัดส่วนของยาที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงต่อ metabolites ในยาฉีดและยาแขวนตะกอนชนิดรับประทาน⁸ อย่างไรก็ตาม ไม่มีข้อมูลของการกำจัดยาในผู้ป่วยโรคตับหรือโรคไต¹

ปฏิกิริยาระหว่างยา

การศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) ขนาดยาที่

ใช้รักษาและ metabolites ไม่พบปฏิกิริยากับเอนไซม์ cytochrome P450 หรือ UGT isoforms หรือ major transporters โดย edaravone และ metabolites ไม่มีปฏิกิริยากับ CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 และ CYP3A รวมไปถึง conjugating enzymes ได้แก่ UGT1A1 และ UGT2B7 หรือ transporters ได้แก่ P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OCT2, MATE1 และ MATE2-K มีข้อมูลว่า edaravone ไม่เป็น substrate ของ OATP1B1 หรือ OATP1B3¹⁸

การให้ edaravone แบบยารับประทาน ขนาด 120 mg ซึ่งสูงกว่าขนาดแนะนำ (105 mg) ร่วมกับ sildenafil (CYP3A4 substrate), rosuvastatin (BCRP substrate) และ furosemide (OAT3 substrate) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ C_{max} และ AUC¹⁸

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาโรค ALS ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น แบบ randomized, placebo-controlled, double-blind นาน 6 เดือน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีด มีการลดลงของคะแนน ALS functional rating scale-revised (ALSFRS-R) เทียบกับค่า baseline น้อยกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁸ (คะแนน ALSFRS-R เป็นคะแนนที่ได้จากการประเมินกิจวัตรประจำวัน หรือ activity of daily living; ADL 12 หัวข้อ เช่น การพูด การเดิน การกลืน การเขียน โดยแต่ละหัวข้อมีคะแนน 0-4 คะแนน 0 หมายถึง ไม่สามารถทำได้ คะแนน 4 หมายถึงทำได้ปกติ คะแนนเต็มเท่ากับ 48 คะแนน คะแนนสูงหมายถึงทำกิจวัตรประจำวันได้มากกว่าคะแนนต่ำ)¹²

การศึกษา systematic review และ meta-analysis จาก 5 การศึกษาแบบ randomized controlled พบว่า มีการลดลงของคะแนน ALSFRS-R เทียบกับค่า baseline ในกลุ่มที่ได้รับยาฉีด edaravone น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (95% CI=0.33-2.34; p -value=0.009) อีกทั้งยาฉีด edaravone จะเพิ่มสมรรถ-

ภาพการทำงานของแขนจากการทดสอบ grip strength (95% CI=0.03-0.49; p -value=0.03) และมี modified norris scale score เพิ่มขึ้น³ (95% CI=1.18-4.43; p -value=0.0007)³ (ซึ่งเป็นมาตรฐานค่าคะแนนที่ใช้ในผู้ป่วย ALS โดยแบ่งเป็น 2 ส่วนคือ limb norris score ที่วัดการทำงานของแขนขา และ norris bulbar score ที่วัดการทำงานของศีรษะและคอ²⁰) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ³

การวิเคราะห์ของ Brooks BR พบว่า กลุ่มที่ได้ยาฉีด edaravone จะมีค่ามัธยฐานเวลาการรอดชีวิตยาวนานกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยาฉีด 6 เดือน คือ 29.5 เดือน (95% CI=25.4-35.9) และ 23.5 เดือน (95% CI=20.0-28.0) ตามลำดับ รวมไปถึงความเสี่ยงในการเสียชีวิตของกลุ่มที่ได้ยาฉีด ต่ำกว่าร้อยละ 27 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยาฉีดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.73; 95% CI=0.59-0.91; p -value=0.005)⁷

การศึกษา systematic review และ meta-analysis เปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ edaravone และกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ จำนวน 5 การศึกษา (n = 1,485) พบว่า edaravone เพิ่มอัตราการรอดชีวิต (survival rate) ที่ 18 เดือน (RR=1.13, 95% CI=1.02-1.24; p -value=0.02) 24 เดือน (RR=1.22, 95% CI=1.06-1.41; p -value=0.007) และ 30 เดือน (RR=1.17, 95% CI=1.01-1.34; p -value=0.03) นอกจากนี้ยังพบว่าความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูก (musculoskeletal) น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=0.84, 95% CI=0.74-0.95; p -value=0.005)²¹

ข้อบ่งใช้

การรักษาโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (amyotrophic lateral sclerosis; ALS)

ขนาดยา

กรณียาฉีด 60 mg บริหารทางหลอดเลือดดำ (IV infusion) ภายใน 60 นาที วันละ 1 ครั้ง¹

กรณียาแขวนตะกอนชนิดรับประทาน 105 mg (5

mL) รับประทานหรือให้ทางสายยาง วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้าหลังตื่นนอน ขณะท้องว่าง โดยบริหารยาติดต่อกัน 14 วัน หยุด 14 วัน¹

หลังจากได้รับยาฉีด สามารถเปลี่ยนเป็นยารับประทานในขนาดและความถี่ในการให้ยาเดียวกัน²

ขนาดยาในกลุ่มประชากรพิเศษ

หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ตั้งครรภ์ พบว่าเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ลดการเจริญเติบโต ชะลอการพัฒนาการระบบอวัยวะ¹⁸ แต่ไม่มีข้อมูลว่า edaravone ทำให้เกิดความเสียหายในการพัฒนาตัวอ่อนของทารกในครรภ์ในผู้ป่วยตั้งครรภ์¹ นอกจากนี้มีข้อมูลว่าพบ edaravone ในน้ำนมและไม่มีข้อมูลเรื่องผลต่อทารกและการผลิตน้ำนม²

ผู้สูงอายุและเด็ก

ไม่มีความแตกต่างในเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิผลระหว่างผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 65 ปี และผู้สูงอายุ แต่พบว่าผู้สูงอายุจะมีความไวต่อ edaravone มากกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 65 ปี ทั้งนี้ไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า 18 ปี¹

ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของไตยังไม่มีคำแนะนำ¹ ทั้งนี้จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของไตระดับไม่รุนแรง (eGFR 60-89 mL/min/1.73 m²) และระดับปานกลาง (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²) ที่ได้รับยาฉีดในขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดปกติ คือ 30 mg edaravone พบว่า C_{max} และ AUC_{0-inf} เท่ากับ 1.15 เท่า และ 1.2 เท่าในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของไตระดับไม่รุนแรง และเท่ากับ 1.25 เท่า และ 1.29 เท่าในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของไตระดับปานกลางเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไตปกติ โดยยังไม่มีการศึกษาผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของไตระดับรุนแรง (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²)¹⁸ นอกจากนี้พบข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษาของ Tetsuka S ระบุว่าสามารถใช้ cystatin C เป็นตัวบ่งชี้การทำงานของไตของผู้ป่วยโรค ALS แทนการใช้ระดับ serum creatinine เนื่องจากผู้ป่วยมักมีมวล

กล้ามเนื้อลดลง²² และจากการศึกษาของ Kakimoto A แบบ retrospective ของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง ALS ที่ได้รับยา edaravone มากกว่า 10 cycles ไม่พบความแตกต่างของอัตราการแปรผันเฉลี่ย (average variation rate) ของ eGFR-CysC ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา edaravone และกลุ่มควบคุม²³

ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของตับระดับไม่รุนแรง (Child-Pugh score = 5-6) ระดับปานกลาง (Child-Pugh score = 7-9) และระดับรุนแรง (Child-Pugh score = 10-14) ที่ได้รับยาฉีดในขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดปกติ คือ 30 mg edaravone พบว่า C_{max} และ AUC_{0-inf} เท่ากับ 1.2 เท่า และ 1.07 เท่าในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของตับระดับไม่รุนแรง เท่ากับ 1.24 เท่า และ 1.14 เท่าในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของตับระดับปานกลาง เท่ากับ 1.2 เท่า และ 1.19 เท่าในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของตับระดับรุนแรงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไตปกติ การเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่มีผลจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของตับ¹⁸ โดยมีข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษาแบบ multi-center, open-label, single dose ในผู้ป่วยโรค ALS ที่มีความเสื่อมของตับระดับไม่รุนแรง ปานกลาง และรุนแรงที่ได้รับยาฉีด edaravone เทียบกับผู้ป่วยที่ไตปกติ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของเภสัชจลนศาสตร์ทั้งในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นและคนผิวขาว และไม่มีผลจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีความเสื่อมของตับ²⁴

การบริหารยา

กรณีให้ทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง โดยมีอัตราการให้ยาประมาณ 1 mg หรือ 3.33 mL ต่อนาทีต่อเนื่องภายใน 60 นาทีโดยมีข้อแนะนำว่าไม่ควรผสมยาอื่นในถุงยาฉีดหรือผสมกับยาอื่น ๆ¹

กรณีรับประทานหรือให้ทางสายยาง วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้าหลังตื่นนอน ขณะท้องว่าง ไม่ควรรับประทานอาหารหลังจากรับประทานยา 1 ชั่วโมง ยกเว้นน้ำเปล่า โดยมีรายละเอียดของการบริหารตามประเภทของอาหาร

ตารางที่ 1 มีข้อมูลว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดสามารถปรับเป็นยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานได้โดยไม่ต้องปรับเปลี่ยนความถี่ของการบริหารยาเนื่องจากบริหารวันละครั้งเหมือนกัน¹⁸

คำเตือนและข้อควรระวังในการใช้ยา

ควรระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ต่อ edaravone หรือส่วนประกอบอื่น ๆ และเนื่องจาก edaravone รูปแบบยาแขวนตะกอนชนิดรับประทาน มี sodium bisulfite จึงต้องเฝ้าระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ sulfite¹

อาการไม่พึงประสงค์

อาการที่พบทั่วไป ได้แก่ ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน เช่น ผื่นนูน แดง ผื่นแพ้ยาแบบ erythema multiforme ลมพิษ ความดันโลหิตลดลง หายใจลำบาก อาการที่พบได้บ่อย ร้อยละ 10 ได้แก่ รอยขีด รอยข่วน การเดินผิดปกติ ปวดศีรษะ ผื่นหนังอักเสบ ผื่นแพ้อักเสบแบบ eczema สำหรับผู้ดูแล หากผู้ป่วยมีผื่นผื่นผิวหนังแดงบริเวณหน้า ลิ้น ริมฝีปากบวม หน้ามืด หายใจลำบาก มีเสียงหวีด กลืนลำบาก มึนงง คื่น หรือหิดเฉียบพลัน ให้หยุดยาและรีบพาไปห้องฉุกเฉิน¹ สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ sulfite อาจเกิดปฏิกิริยาแพ้ sulfite คือ อาการภูมิแพ้รุนแรงเฉียบพลัน ถึงแก่ชีวิตหรืออาการหอบ หายใจลำบาก ซึ่ง

พบในผู้ป่วยโรคหืดมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคหืด¹⁸

มีข้อมูลจากการศึกษาของ Witzel S ว่าพบการติดเชื้อบริเวณฉีดยา²⁵ โดยมีข้อมูลจากการศึกษาของ Genge A พบว่าจะเริ่มมีอาการของการติดเชื้อตั้งแต่ 3 วันถึง 1 ปีจากข้อมูลความปลอดภัยหลังจำหน่ายสู่ท้องตลาด 3 ปี ในช่วงปี พ.ศ. 2563 พบว่า มีรายงานอาการบริเวณฉีดยา 95 ครั้ง พบการติดเชื้อ 34 ครั้ง ซึ่งได้รับการแก้ไข 12 ครั้ง เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง 22 ครั้ง และไม่พบการติดเชื้อ 61 ครั้ง ซึ่งได้รับการแก้ไข 25 ครั้ง เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง 1 ครั้งคือ catheter-site thrombosis²⁶

จากการศึกษาด้านความปลอดภัยโดยการติดตามผลข้างเคียงหลังการรักษาของ Genge A ระบุว่าข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่ได้รับ edaravone รูปแบบยารับประทานเป็นไปแนวทางเดียวกับรูปแบบยาฉีด โดยมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการรักษาที่พบบ่อยที่ 48 สัปดาห์ คือ ลม กล้ามเนื้ออ่อนแรง และท้องผูก เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการรักษาที่เกี่ยวข้องกับ edaravone ได้แก่ เหนื่อยล้า เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ และท้องผูก และไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงระหว่างการรักษาที่เกี่ยวข้องกับ edaravone²⁷

ความเป็นพิษของยา

การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์และการเป็นสารก่อ

ตารางที่ 1 การบริหาร edaravone รูปแบบยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานตามประเภทของอาหาร (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 18)

ประเภทของอาหาร	เวลาอดอาหาร ก่อนและหลังบริหารยา
high-fat meal (800-1,000 calories, ไขมันร้อยละ 50)	8 ชั่วโมงก่อนบริหารยา และ 1 ชั่วโมงหลังบริหารยา
low-fat meal (400-500 calories, ไขมันร้อยละ 25)	4 ชั่วโมงก่อนบริหารยา และ 1 ชั่วโมงหลังบริหารยา
อาหารเสริม (250 calories)	2 ชั่วโมงก่อนบริหารยา และ 1 ชั่วโมงหลังบริหารยา

มะเร็งของ edaravone พบว่ามีข้อมูลจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง (in vivo) และการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) ว่าไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ อีกทั้งไม่มีข้อมูลการประเมินการเป็นสารก่อมะเร็ง (carcinogenic potential)¹ โดยข้อมูลการศึกษาการก่อมะเร็งในหนูที่ได้รับยา รับประทาน edaravone ขนาด 0, 100, 150 หรือ 350 mg/kg ที่ 26 สัปดาห์ รวมไปถึงการศึกษาในหนูเพศผู้ที่ได้รับยารับประทานขนาด 0, 50, 100 หรือ 200 mg/kg และหนูเพศเมียที่ได้รับยารับประทานขนาด 0, 50, 100 หรือ 250 mg/kg ที่ 2 ปี ไม่พบว่าเนื้องอกเพิ่มขึ้น ส่วนความเป็นพิษต่อสัตว์ทดลองมีข้อมูลจากการศึกษาในสุนัขที่ได้รับยารับประทาน edaravone ขนาด 0, 10, 30, 100 หรือ 300 mg/kg/day ที่ 39 สัปดาห์ พบความเป็นพิษต่อระบบประสาท คือเกิดช่องว่างที่เนื้อสมองสีขาวของไขสันหลัง การฝ่อของใยประสาทของเส้นประสาทไขอาติก (sciatic nerve) ที่ขนาด 100 และ 300 mg/kg/day ทำให้เกิดการเดินผิดปกติ การตอบสนองต่อการประเมินการหดตัวของกล้ามเนื้อ quadriceps femoris (patellar reflex) หายไป และไม่สามารถลุกขึ้นได้ มีข้อมูลว่า Cmax และ AUC ที่ขนาด 30 mg/kg/day ซึ่งไม่พบความเป็นพิษต่อระบบประสาท มีค่าเป็น 2 เท่าของ Cmax และ AUC ที่ขนาด 105 mg ของ edaravone รูปแบบยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานที่เป็นขนาดแนะนำให้ใช้ในมนุษย์

นอกจากนี้มีการศึกษาเกี่ยวกับการเจริญพันธุ์ในหนูเพศผู้และเมื่อก่อนการผสมพันธุ์ ในช่วงการผสมพันธุ์และหนูเพศเมียช่วงตั้งครรภ์วันที่ 7 ได้รับยา edaravone ขนาด 0, 3, 20 หรือ 200 mg/kg พบว่ายามีผลต่อการเจริญพันธุ์ อย่างไรก็ตาม พบการหยุดชะงักของวงจรการเป็นสัดและพฤติกรรมผสมพันธุ์ในขนาดสูงสุด แต่ไม่พบผลกระทบกับระบบสืบพันธุ์ในขนาดต่ำ ทั้งนี้การศึกษาเกี่ยวกับการเจริญพันธุ์ของยารับประทาน edaravone ยังไม่มีข้อมูล¹⁸

ข้อห้ามในการใช้ยา

แม้ว่าไม่มีข้อห้ามในการใช้ยา แต่เนื่องจาก edara-

vone รูปแบบยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานประกอบด้วย sodium bisulfite จึงต้องเฝ้าระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ sulfite¹

การติดตามการใช้ยา

ข้อมูลความปลอดภัยของยาชนิด edaravone หลังจำหน่ายสู่ท้องตลาด 3 ปี ในช่วงปี พ.ศ. 2563 พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงที่นำไปสู่การเสียชีวิต มีอันตรายถึงชีวิต การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล ภาวะทุพพลภาพ และอื่น ๆ จาก 3,152 รายงาน พบว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมด 6,235 ครั้ง โดยเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงเท่ากับ 1,583 ครั้ง ที่พบบ่อยได้แก่ การเสียชีวิต ยารักษาไม่ได้ผล disease progression การล้ม อากาอ่อนแรง (asthenia) ความเหนื่อยล้า (fatigue) กล้ามเนื้ออ่อนแรง (muscular weakness) การเดินผิดปกติ (gait disturbance) หายใจลำบาก (dyspnea)²⁶ และมีข้อมูลจากการศึกษาและเฝ้าระวังติดตามการใช้ยาชนิด edaravone หลังจากยาออกวางจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว (post marketing surveillance; PMS) SUNRISE Japan (surveillance of using a novel free radical scavenger, edaravone, to investigate the survival effect for ALS patients in Japan) พบว่าข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อยกรณีจำแนกตามอวัยวะ คือ ความผิดปกติของตับและน้ำดี ร้อยละ 4.5 ความผิดปกติของทางเดินอาหาร ร้อยละ 1.3 ความผิดปกติทางผิวหนัง ทางไต ร้อยละ 1 ส่วนกรณีจำแนกตามอาการคือการทำงานของตับผิดปกติที่พบบ่อยเท่ากับร้อยละ 4.4 และที่รุนแรงเท่ากับร้อยละ 0.8 อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่สำคัญ ได้แก่ ความเสื่อมของตับร้อยละ 6 ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)/ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (granulocytopenia) ร้อยละ 1.3 ความเสื่อมของไตร้อยละ 1 ภาวะกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis)/ความผิดปกติของปอดร้อยละ 0.1 และไม่พบรายงานการแพ้รุนแรง (anaphylaxis) ภาวะช็อก และภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด (disseminated intravascular coagula-

tion; DIC) โดยที่ไม่มีข้อกังวลด้านความปลอดภัยเพิ่มขึ้นจากข้อมูลเดิม⁸

การเตรียมยา ก่อนบริหาร

กรณียาฉีดจะบรรจุใน polypropylene ที่มีการห่อหุ้มชั้นนอกที่มีตัวดูดซับออกซิเจนและตัวชี้วัดออกซิเจนที่แสดงระดับของออกซิเจนที่เหมาะสมคือสีชมพู หากขณะเปิดบรรจุภัณฑ์พบว่าตัวชี้วัดออกซิเจนเป็นสีฟ้าหรือม่วง หมายถึงระดับของออกซิเจนเกินระดับที่ยอมรับได้ไม่ควรใช้ยาฉีดยานี้

กรณียาแขวนตะกอนชนิดรับประทาน 1 กล่อง มี oral syringe 5 mL และ bottle adapter ก่อนเปิดขวดยา ให้คว่ำขวดแล้วเขย่าขึ้นลงอย่างน้อย 30 วินาทีจนแน่ใจว่าผงยากระจายตัวทั่วทั้งขวด ในการเปิดใช้ครั้งแรก ต้องกด bottle adapter ด้านที่เป็นยางลงบนขวดยาให้แน่นแล้วใช้ syringe เพื่อดูดยาออกจากขวด¹⁸

การเก็บรักษา และความคงตัวของยา

กรณียาฉีด เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส ป้องกันจากแสง ควรใช้ยาให้หมดภายใน 24 ชั่วโมง หลังจากการเปิดบรรจุภัณฑ์ ซึ่งตัวชี้วัดออกซิเจนอาจเปลี่ยนเป็นสีฟ้าหรือสีม่วงได้¹⁸

กรณียาแขวนตะกอนชนิดรับประทานเก็บที่อุณหภูมิ

ภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ป้องกันจากแสง ห้ามแช่แข็ง ยา มีอายุ 15 วันหลังจากเปิดใช้¹⁸

สรุป

Edaravone เป็นยาในกลุ่มสารกำจัดอนุมูลอิสระที่ช่วยชะลอความเสื่อมของของเซลล์ประสาทสั่งการในผู้ป่วยโรค ALS โดยเฉพาะในการดำเนินระยะแรกของโรค² รวมทั้งยายังมีข้อมูลความปลอดภัยสูง พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงน้อย ซึ่งข้อดีเหล่านี้ทำให้ edaravone แตกต่างจาก riluzole ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน สำหรับประเทศไทย edaravone ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแล้วในรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ²⁸ แต่ในรูปแบบยาแขวนตะกอนชนิดรับประทานยังไม่ได้มีการขึ้นทะเบียน ซึ่งหากได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วก็จะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับยาสะดวกมากยิ่งขึ้น ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง ALS ให้ดีขึ้นได้ อย่างไรก็ตาม edaravone ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาความปลอดภัยในการใช้ระยะยาว การศึกษาในจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้น การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยในระยะกลางจนถึงระยะท้ายของโรค² เพิ่มเติมเนื่องจากข้อมูลความปลอดภัยการใช้ยายังมีจำกัด นอกจากนี้ผู้ป่วยควรทราบข้อมูลเรื่องราคาและประสิทธิภาพของ edaravone รวมไปถึงเป้าหมายของการรักษา²

เอกสารอ้างอิง

1. Cruz MP. Edaravone (Radicava): a novel neuroprotective agent for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. P T. 2018;43(1):25-8. PMID: 29290672. PMCID: PMC5737249.
2. Neupane P, Thada P, Singh P, Faisal AR, Rai N, Poudel P, et al. Investigating edaravone use for management of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a narrative review. Cureus. 2023;15(1):e33746. doi: 10.7759/cureus.33746.
3. Gao M, Zhu L, Chang J, Cao T, Soong L, Wen C, et al. Safety and efficacy of edaravone in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Clin Drug Investig. 2023;43(1):1-11. doi:10.1007/s40261-022-01229-4.
4. Kiernan MC, Vucic S, Talbot K, McDermott CJ, Hardiman O, Shefner JM, et al. Improving clinical trial outcomes in amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurol. 2021;17:104-18. doi: 10.1038/s41582-020-00434-z
5. Arthur KC, Calvo A, Price TR, Geiger JT, Chiò A,

- Traynor BJ. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nat Commun.* 2016;7:12408. doi: 10.1038/ncomms12408.
6. Cha SJ, Kim K. Effects of the edaravone, a drug approved for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis, on mitochondrial function and neuroprotection. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(2):195. doi: 10.3390/antiox11020195.
7. Brooks BR, Berry JD, Ciepielewska M, Liu Y, Zambrano GS, Zhang J, et al. Intravenous edaravone treatment in ALS and survival: an exploratory, retrospective, administrative claims analysis. *E Clinical Medicine.* 2022;52:101590. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101590.
8. Ishizaki K, Yoshimura K, Yoshida K, Matsuda M, Kawaguchi Y, Yuki S, et al. Real-world safety of the novel, free radical scavenger edaravone for amyotrophic lateral sclerosis patients: data from the post-marketing surveillance SUNRISE Japan. *Neurol Clin Neurosci.* 2021;9:223-9. doi: 10.1111/ncn3.12490.
9. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 2011;377(9769):942-55. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61156-7.
10. Mead RJ, Shan N, Reiser HJ, Marshall F, Shaw PJ. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation. *Nat Rev Drug Discov.* 2023;22:185-212. doi: 10.1038/s41573-022-00612-2.
11. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;377(2):162-72. doi: 10.1056/NEJMr1603471.
12. Brooks BR, Jorgenson JA, Newhouse BJ, Shefner JM, Agnese W. Edaravone in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: efficacy and access to therapy - a roundtable discussion. *Am J Manag Care.* 2018;24(9 Suppl):S175-86. PMID: 29693363.
13. U.S. Food and Drug Administration. Novel Drug Approvals for 2017 [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2019 [cited 2023 Jun 25]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2017>
14. U.S. Food and Drug Administration. Novel Drug Approvals for 2022 [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2023 [cited 2023 Nov 6]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2022>
15. Pattee GL, Genge A, Couratier P, Lunetta C, Sobue G, Aoki M, et al. Oral edaravone – introducing a flexible treatment option for amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2023;23(10):859-66. doi: 10.1080/14737175.2023.2251687.
16. U.S. Food and Drug Administration. Novel drug approvals for 2023 [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2023 [cited 2023 Nov 6]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2023>
17. Chen X, Sun Z, Wang J, Liang W, Zhao X, Wang Y, et al. Predicting the pharmacokinetic characteristics of edaravone intravenous injection and sublingual tablet through modeling and simulation. *Clin Ther.* 2020;42(3):428-31. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.01.006.
18. Mitsubishi Tanabe Pharma America, Inc. RADICAVA® (edaravone) injection, for intravenous use. RADICAVA ORS® (edaravone) oral suspension [Internet]. Jersey City, NJ: Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation; 2022 [cited 2023 Jun 25]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/209176s012lbl.pdf
19. Shimizu H, Nishimura Y, Shiide Y, Yoshida K, Hirai M, Matsuda M, et al. Bioequivalence study of oral suspension and intravenous formulation of edaravone in healthy adult subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(10):1187-97. doi: 10.1002/cpdd.952.
20. Hashizume A, Katsuno M, Suzuki K, Banno H, Suga N, Mano T, et al. A functional scale for spinal and

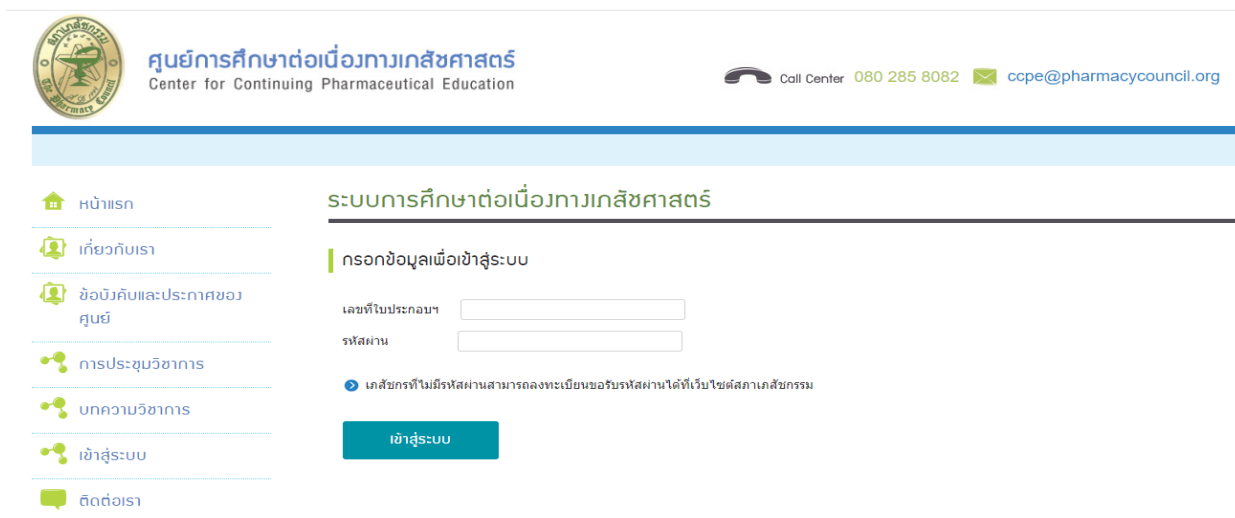
- bulbar muscular atrophy: cross-sectional and longitudinal study. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(7):554-62. doi: 10.1016/j.nmd.2015.03.008.
21. Nourelden AZ, Kamal I, Hagrass AI, Tawfik AG, Elhady MM, Fathallah AH, et al. Safety and efficacy of edaravone in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2023;44(10):3429-42. doi: 10.1007/s10072-023-06869-8.
22. Tetsuka S, Morita M, Ikeguchi K, Nakano I. Utility of cystatin C for renal function in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2013;128(6):386-90. doi: 10.1111/ane.12134.
23. Kakimoto A, Ishizaki M, Ueyama H, Maeda Y, Ueda M. Renal function in amyotrophic lateral sclerosis patients on long-term treatment with edaravone. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(21):e26127. doi: 10.1097/MD.00000000000026127.
24. Nakamaru Y, Kakubari M, Yoshida K, Akimoto M, Todorovic V, Greis T, et al. Open-label, single-dose studies of the pharmacokinetics of edaravone in subjects with mild, moderate, or severe hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic functioning. *Clin Ther*. 2020;42(8):1467-82. e4. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.06.016.
25. Witzel S, Maier A, Steinbach R, Grosskreutz J, Koch JC, Sarikidi A, et al. Safety and effectiveness of long-term intravenous administration of edaravone for treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol*. 2022;79(2):121-30. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.4893.
26. Genge A, Brooks BR, Oskarsson B, Kalin A, Ji M, Apple S, et al. Analysis of the US safety data for edaravone (Radicava®) from the third year after launch. *Drugs R D*. 2022;22(3):205-11. doi: 10.1007/s40268-022-00391-6.
27. Genge A, Pattee GL, Sobue G, Aoki M, Yoshino H, Couratier P, et al. Oral edaravone demonstrated a favorable safety profile in patients with amyotrophic lateral sclerosis after 48 weeks of treatment. *Muscle Nerve*. 2023;67(2):124-9. doi: 10.1002/mus.27768.
28. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. แสดงรายละเอียดผลิตภัณฑ์ยา (details of medicinal product): ราติคาวา (RADICAVA)[อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี:สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. 2566 [เข้าถึงเมื่อ 25 มิ.ย.2566]. เข้าถึงได้จาก: http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1012641506211C

คำชี้แจง

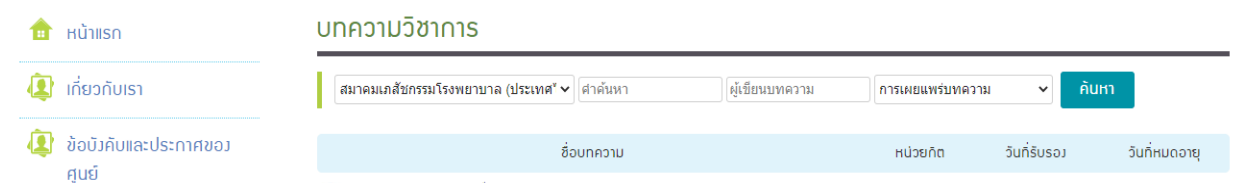
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

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

ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ในเว็บไซต์
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 ซึ่งข้อมูล
ดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
ได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่าน
เกณฑ์

Psoralen-UVA กับการรักษาโรคสะเก็ดเงิน

Overview of Psoralen-UVA in Psoriasis Treatment



การศึกษาต่อเนื่อง

สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-005-12-2566

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 ธันวาคม 2566

วันที่หมดอายุ : 30 พฤศจิกายน 2567

ธัชสินี กาญจนอลงกรณ์, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี

e-mail: Feriona_PC@hotmail.com

Tachsinee Kanchanaalongkorn, Pharm.D.

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital

e-mail: Feriona_PC@hotmail.com

บทคัดย่อ

การรักษาโรคสะเก็ดเงินที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากด้วยสารซอราเลนร่วมกับการฉายรังสีอัลตราไวโอเลตเอ (psoralen-UVA; PUVA) จัดเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพ มีความปลอดภัย เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ต้องการประสิทธิภาพการรักษามากกว่า topical therapy และต้องการหลีกเลี่ยง systemic medication ทั้งนี้ PUVA มีข้อบ่งใช้กรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย narrow band-UVB การออกฤทธิ์ของ PUVA มี 4 กลไก คือ 1) เปลี่ยนแปลงระดับ cytokines 2) เหนี่ยวช้าให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis 3) ส่งเสริมกระบวนการกดภูมิคุ้มกัน 4) กลไกเพิ่มเติมอื่น ๆ PUVA มีอาการไม่พึงประสงค์ระยะยาวด้าน photocarcinogenesis ที่มักเกิดจาก psoralen ใน PUVA รูปแบบรับประทาน ดังนั้น รูปแบบยาใช้ภายนอกจึงเป็นทางเลือกในการรักษาที่ดีเพราะอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า และเหมาะกับการรักษาโรคสะเก็ดเงินเฉพาะที่ การเตรียมตัวรับสารละลาย psoralen ที่มีคุณภาพจึงเป็นสิ่งสำคัญเนื่องจากส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน เพื่อให้อาการของโรคสงบ และเพิ่มคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยให้ดำรงชีวิตประจำวันได้อย่างปกติ

Abstract

The treatment of moderate to severe psoriasis by psoralen in combination with ultra-violet A irradiation (PUVA) was considered to be effective and safe. It is suitable for patients who need more effective treatment than topical therapy and avoidance of systemic medication. PUVA is indicated in patients who do not respond to narrow band-UVB. There are four mechanisms of action of PUVA: 1) alteration of cytokine profile 2) induction of apoptosis 3) promotion of immunosuppression 4) other additional mechanisms. PUVA has long-term adverse events in photocarcinogenesis, most likely due to oral psoralen in PUVA. The topical dosage form is therefore a good alternative as it has fewer side effects and is suitable for the treatment of localized psoriasis. Preparing a quality psoralen solution for patients is important because it affects the effectiveness of the treatment and in order to alleviate the symptoms of the disease and increase the overall quality of life for the patients to have normal daily living.

รับบทความ: 27 สิงหาคม 2566

แก้ไข: 25 ธันวาคม 2566

ตอบรับ: 27 ธันวาคม 2566

คำสำคัญ: โรคสะเก็ดเงิน; สารซอราเลน; PUVA; 8-methoxypsoralen

Keyword: psoriasis; PUVA; psoralen; 8-methoxypsoralen

การอ้างอิงบทความ:

รัชสินี กาญจนอลงกรณ์. Psoralen-UVA กับการรักษาโรคสะเก็ดเงิน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(3):446-60.

Citation:

Kanchanaalongkorn T. Overview of psoralen-UVA in psoriasis treatment. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(3):446-60.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายพยาธิสภาพและแนวทางการรักษาโรคสะเก็ดเงินตามระดับความรุนแรงได้
2. อธิบายปฏิกิริยาและกลไกการออกฤทธิ์ของ psoralen ในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน
3. ประยุกต์ใช้ข้อมูลที่เกี่ยวข้องในการตั้งตำรับสารละลาย 0.75% 8-methoxypsoralen

บทนำ

โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) เป็นโรคแพ้ภูมิตัวเองเรื้อรังที่เกิดขึ้นซ้ำ ๆ พบประมาณร้อยละ 2 ของประชากรทั่วโลก¹ ผู้ป่วยที่แสดงอาการตั้งแต่อายุน้อยมักมีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคสะเก็ดเงิน และจะมีความรุนแรงของโรคมากกว่าในผู้ป่วยที่มีอาการตอนอายุมาก สาเหตุการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัดอาจเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่ พันธุกรรม ระบบภูมิคุ้มกัน และการกระตุ้นจากภายนอก โรคสะเก็ดเงินมีหลายประเภท ประเภทแผ่นหนาเฉพาะที่ (chronic plaque type psoriasis หรือ psoriasis vulgaris) พบบ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วยทั้งหมด² มีอาการแสดง คือ ผิวน้ำแข็งสีแดงหนา (pink plaques) ปกคลุมด้วยขุยสะเก็ดสีเงิน (silvery scale) มีขอบเขตชัดเจน มักเกิดบริเวณผิวหนังส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น หนังศีรษะ ข้อศอก หัวเข่า ฝ่ามือ ฝ่าเท้า และบริเวณที่มีการเสียดสี นอกจากโรคสะเก็ดเงินจะมีอาการแสดงทางผิวหนังแล้วยังพบอาการอักเสบของระบบภายใน เช่น กลุ่มอาการเมแทบอลิซึม เบาหวาน ไขมันสูง โรคเส้นเลือดหัวใจอุดตัน และอาจมีอาการข้ออักเสบผิวดูปวมด้วย ซึ่งจากอาการแสดงดังกล่าวสามารถจำแนกประเภทของสะเก็ดเงินอีกหลายรูปแบบ ได้แก่ guttate psoriasis, pustular psoriasis, erythrodermic psoriasis, inverse หรือ flexural psoriasis, psoriasis nails, psoriasis

arthritis, geographic tongue หรือ benign migratory glossitis และ scalp psoriasis^{2,3}

พยาธิกำเนิดโรคสะเก็ดเงิน

พยาธิกำเนิดเชื่อว่ามีส่วนกระตุ้น เช่น การติดเชื้อ ความเครียด การบาดเจ็บ และอื่น ๆ ที่ยังไม่ทราบแน่ชัด มากระตุ้นเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (innate immune cells เช่น plasmacytoid, dendritic cells, natural killer cells, keratinocytes) เกิดการหลั่ง cytokines (interferon α , tumor necrosis factor α , interleukin-1 β , interleukin-6) ไปกระตุ้น myeloid dendritic cells และเซลล์นี้จะไปกระตุ้น naive T cells ใน lymph nodes ให้เกิดการ differentiate กลายเป็นเซลล์ T helper type 17 (Th17) / T cytotoxic type 17 (Tc17) และ T helper type 1 (Th1) / T cytotoxic type 1 (Tc1) ที่ผิวหนังโดยอาศัย IL-12 และ IL-23 ตามลำดับ จากนั้น Th17/Tc17 และ Th1/Tc1 ที่ผิวหนังจะหลั่ง IL-17A, IL-17F, IL-22 และ IFN- γ , TNF- α ตามลำดับ มากระตุ้นเซลล์ keratinocyte ให้มีการแบ่งตัวมากขึ้นจนเกิดเป็นผื่นแดงหนาดังอาการแสดงของโรค และเซลล์ keratinocyte ที่ถูกกระตุ้นนี้จะหลั่ง cytokine และ chemokine ต่าง ๆ ออกมาส่งผลให้เกิดการกระตุ้นดังกล่าวเป็นวงจรซ้ำ ๆ ต่อไป²

แนวทางการรักษาและประเมินโรคสะเก็ดเงินตามระดับความรุนแรง

ตามแนวทางการรักษาของสถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ตัวชี้วัดในการประเมินความรุนแรงของโรค แบ่งออกเป็นด้านความรุนแรงของผื่น และด้านคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) มีความเฉพาะเจาะจงมากในการระบุขอบเขตหรือความรุนแรงของโรค³ เป็นการประเมินจากสีแดง (erythema) ความนูน (induration) และขุย (scale) ของผื่นในร่างกาย ได้ค่าความรุนแรงออกมาเป็นตัวเลข โดยมีค่าระหว่าง 0 (ไม่มีผื่น) ถึง 72 (ผื่นรุนแรงมากที่สุด) แนะนำให้ประเมินทั้งก่อนเริ่ม ระหว่าง และเมื่อสิ้นสุดการรักษา²

2. Body Surface Area (BSA) เป็นการประเมินด้านความรุนแรงของผื่นโดยดูพื้นที่ของผิวหนังที่มีผื่น วัดโดยใช้ 1 ฝ่ามือถึงข้อ proximal interpharyngeal joint เทียบเท่ากับ 1% ของพื้นที่ผิวหนังทั่วร่างกาย

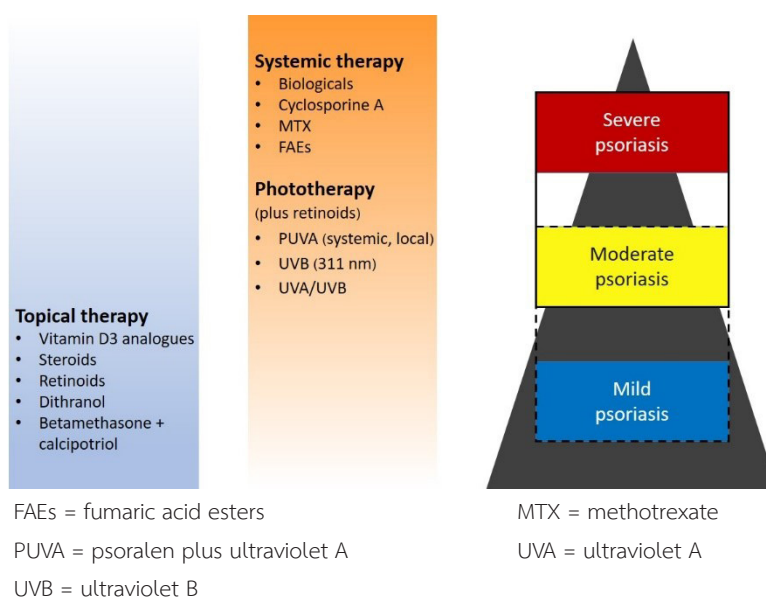
3. Dermatology Life Quality Index (DLQI) เป็นการประเมินว่าโรคสะเก็ดเงินมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยหรือไม่ มีทั้งหมด 10 ข้อ แต่ละ

ข้อมีคะแนน 0-3 DLQI และมีคะแนนรวม 30 คะแนน ตัวอย่างหัวข้อในการประเมิน ได้แก่ อาการ ความรู้สึก กิจกรรมประจำวัน งานอดิเรก การเข้าสังคม และความสัมพันธ์กับผู้อื่น²

การพิจารณาการรักษาที่เหมาะสมตามระดับความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. Mild severity ผู้ป่วยได้คะแนน PASI ≤ 10 , BSA $\leq 10\%$, DLQI ≤ 10 การรักษาที่เหมาะสม คือ กลุ่มยาทาเฉพาะที่ หรือ การฉายแสงเฉพาะที่ (targeted phototherapy)

2. Moderate to severe severity ผู้ป่วยได้คะแนน PASI > 10 , BSA $> 10\%$, DLQI > 10 รวมทั้งในบางกรณีที่มีผื่นสะเก็ดเงินขนาดเล็ก ๆ ถึงแม้ผื่นจะน้อยกว่า 10% BSA แต่อยู่บริเวณเฉพาะที่ซึ่งสามารถสังเกตเห็นได้ง่าย เช่น ที่ใบหน้าและหนังศีรษะ ฝ่ามือ ฝ่าเท้า เล็บมือ เล็บเท้า อวัยวะเพศ และไม่ตอบสนองต่อ topical treatment ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมาก ก็จัดอยู่ในกลุ่มที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก การรักษาที่เหมาะสม คือการฉายแสง (phototherapy) หรือ ยากลุ่ม systemic treatment ดังรูปที่ 1 แสดงแนวทาง



รูปที่ 1 แนวทางการรักษาโรคสะเก็ดเงินตามระดับความรุนแรงของโรค (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

การรักษาโรคสะเก็ดเงินตามระดับความรุนแรงของโรค
ทั้งนี้อาการอื่น เช่น ข้ออักเสบ เล็บผิดปกติ ภาวะ
co-morbidity disease อื่น ๆ และปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้
ผื่นเห่อในผู้ป่วยแต่ละรายล้วนเกี่ยวข้องในการประเมิน
ความรุนแรงของโรคเช่นกัน²

วิธีการรักษาโรคสะเก็ดเงิน

การรักษาโรคสะเก็ดเงินปัจจุบันตามแนวทางการ
รักษาของสถาบันโรคผิวหนัง มีรายละเอียดดังนี้²

1. การรักษาแบบเฉพาะที่ (topical therapy)
เช่น ยาทาสเตียรอยด์ ยาทาวิตามินดี ยาทากลุ่มน้ำ-
มันดิน และยาทา dithranol (anthralin)
2. การฉายแสงอัลตราไวโอเล็ต (phototherapy)
เช่น narrow band-UVB (NB-UVB) และ psoralen-

UVA (PUVA)

3. การรักษาด้วยยารับประทาน (conventional
oral systemic therapy) เช่น methotrexate, reti-
noid และ cyclosporine
4. การรักษาด้วยยาฉีดชีวโมเลกุล (biological
therapy) เช่น etanercept, infliximab และ usteki-
numab

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาโรคสะเก็ดเงินให้หายขาด²
ผู้ป่วยจำนวนมากควบคุมโรคด้วย topical therapy แต่
อาจไม่เพียงพอหากความรุนแรงของโรคมักขึ้น photo-
therapy จัดเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพ และมีความ
ปลอดภัย^{3,4} ดังแสดงในตารางที่ 1 เปรียบเทียบประสิทธิ-
ภาพ conventional systemic therapy, photother-
apy และ biological therapy ในการรักษาโรคสะเก็ด-

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยารับประทานมาตรฐาน การฉายแสงอัลตราไวโอเล็ต ยาฉีดชีวโมเลกุล
ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก (โดยเทียบจากร้อยละของผู้ป่วยที่
achieved PASI-75)²

Treatment	Recommending dose	Efficacy (% achieving PASI-75)
Phototherapy		
NB-UVB	3 ครั้ง ต่อ สัปดาห์ (6 - 12 weeks)	70
PUVA	3 - 4 ครั้ง ต่อ สัปดาห์ (6 - 10 weeks)	80
Systemic medications		
Acitretin	25 mg/day	30
Methotrexate*	10 - 20 mg/week	60
Cyclosporin	3 - 5 mg/kg/day	70
Biologic		
Etanercept	50 mg/week SC	30
Ustekinumab	45 mg SC at weeks 0, 4, then q 12 weeks	70
Infliximab	5 mg/kg IV at weeks 0, 2, 6; then q 8 weeks	80
Adalimumab	40 mg/week or every other week	80

* Methotrexate มีบางการศึกษารายงานว่า ในกรณี severe psoriasis มีประสิทธิภาพ 26%

NB-UVB = narrow band-UVB PUVA = psoralen-UVA SC = subcutaneous IV = intravenous

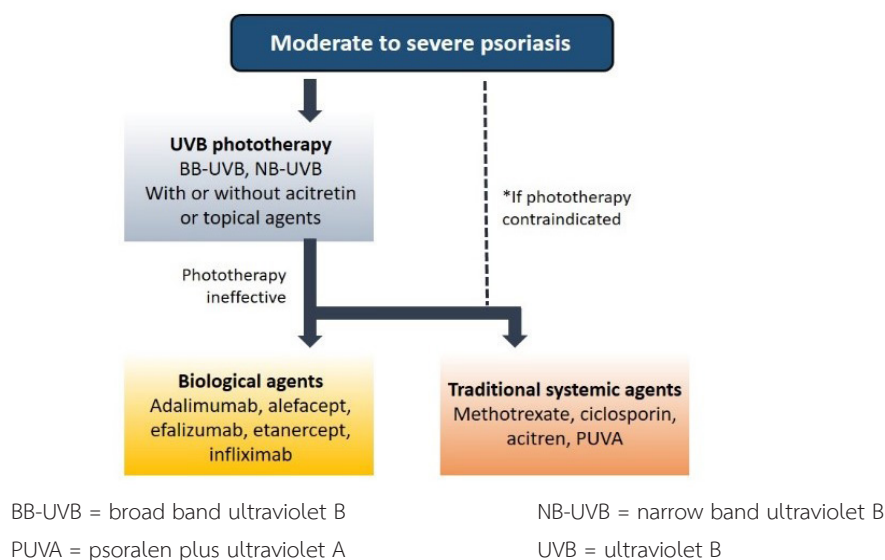
เงินที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก² จากแนวทางการรักษา British Journal of Dermatology มีการศึกษา randomized controlled trial (RCT) เปรียบเทียบ PUVA และ conventional systemic therapy กับยาหลอก พบว่า PUVA น่าจะมีประสิทธิภาพคล้ายการรับประทานยาในช่วงการรักษาระยะสั้นจึงควรพิจารณาเลือก PUVA ก่อนยารับประทานในผู้ป่วย chronic plaque psoriasis ที่ไม่ตอบสนองต่อ NB-UVB เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์จากยารับประทาน⁵ ตัวอย่างเช่น การกดภูมิคุ้มกันอื่นที่ไม่เกี่ยวข้อง³ ในผู้ป่วยบางรายที่ไม่ตอบสนองต่อ phototherapy หรือยารับประทานอย่างเดียว อาจพิจารณา phototherapy ร่วมกับยารับประทานในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรักษาด้วย biological therapy ได้²

แนวทางการดูแลรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วย biological therapy ไม่ได้ระบุชัดเจนว่าควรรักษาด้วย PUVA ก่อน บางแนวทางระบุว่าสามารถเริ่มยาฉีดชีวโมเลกุลในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้ phototherapy หรือยารับประทานเนื่องจากความเป็นพิษของยา แต่ไม่ได้ระบุว่า PUVA รวมอยู่ใน phototherapy หรือไม่ ทั้งนี้ข้อมูลเปรียบเทียบ

ประสิทธิภาพและความเสี่ยงของทั้ง PUVA และ biological therapy จะเป็นตัวกำหนดว่าควรเริ่มรักษาด้วยวิธีใดก่อน ในปัจจุบันข้อมูลจาก British National Formulary ระบุว่าให้พิจารณา PUVA ในการรักษา chronic plaque psoriasis ก่อนเริ่มยาฉีดชีวโมเลกุล⁵ เนื่องจากเป็นยาที่มีราคาแพง มีผลข้างเคียงในระยะยาวและในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาการให้ยาว่าควรให้ไปนานเท่าใด²

ในด้าน cost-effectiveness การรักษาด้วย phototherapy ถูกจัดเป็นทางเลือกแรกสำหรับผู้ป่วยที่ต้องการประสิทธิภาพการรักษามากกว่า topical therapy และต้องการหลีกเลี่ยง systemic medication^{2,3} ดังรูปที่ 2

การฉายรังสีอัลตราไวโอเลตบีแบบช่วงคลื่นแคบ (narrow band-UVB; NB-UVB) และการใช้สาร psoralen ร่วมกับการฉายรังสีอัลตราไวโอเลตเอ (psoralen-UVA; PUVA) คือ phototherapy ที่ถูกใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาโรคผิวหนัง เนื่องจากประสิทธิภาพการรักษาคือ ปลอดภัย ผู้ป่วยสามารถทนต่อการรักษาและประหยัดค่าใช้จ่าย⁴ จากแนวทางการรักษาของสถาบันโรคผิวหนัง



รูปที่ 2 การรักษาโรคสะเก็ดเงินที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

มีข้อบ่งใช้ของ phototherapy ในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน ดังต่อไปนี้²

- Plaque type
- Guttate type
- Localized psoriasis (BSA $\leq$ 10%) แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทาเฉพาะที่ เช่น localized palmoplantar, scalp psoriasis
- ผู้ป่วยสะดวกมาฉายแสงที่โรงพยาบาลต่อเนื่องเป็นประจำ
- ไม่มีตุ่มหนองขณะที่จะรักษาด้วยการฉายแสง
- ไม่มีข้อห้ามในการฉายแสง เช่น มะเร็งผิวหนัง

NB-UVB และ PUVA ถูกจัดเป็นข้อบ่งใช้หลักในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน และโรคอื่น ๆ ได้แก่ atopic dermatitis, vitiligo และ cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) โดยส่วนใหญ่มักเริ่มการรักษาด้วย NB-UVB เป็นทางเลือกแรก⁴ เนื่องจากพบว่า PUVA มีอาการไม่พึงประสงค์มากกว่า NB-UVB โดยเฉพาะความเสี่ยงด้านมะเร็งผิวหนังในผู้ป่วยเด็กที่ต้องเข้ารับการรักษาค่อยๆ ในช่วงชีวิตที่เหลือ และอีกทั้งผู้ป่วยอาจไม่สะดวกที่ต้องเข้ารับการรักษาในสถานพยาบาลเพื่อทำการบริหาร psoralen ทั้งแบบรับประทานหรือใช้ภายนอก ดังนั้น PUVA จึงไม่ใช่ phototherapy ทางเลือกแรกทั้งในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็ก ควรพิจารณาเริ่มการรักษาเฉพาะในผู้ป่วยที่เคยได้รับ NB-UVB แต่ประสิทธิภาพการรักษายังไม่เพียงพอ⁵

แต่กระนั้น PUVA ถูกจัดเป็นการรักษาทางเลือกแรกสำหรับบางข้อบ่งใช้ เช่น mycosis fungoides ที่พัฒนาเกิน patch stage โรคสะเก็ดเงินชนิดตุ่มหนอง (pustular psoriasis) โรคตุ่มน้ำใส (pompholyx) ผื่นผิวหนังอักเสบบริเวณมือและเท้า และ pityriasis rubra pilaris⁵ PUVA จัดเป็น skin-targeted immunosuppressive treatment ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ค่อนข้างต่างจาก UVB หรือการฉายรังสี UVA เพียงอย่างเดียว และสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดปฏิกิริยาผื่นแดงได้นานกว่าสูงสุดที่ประมาณ 96 ชั่วโมงหลังการฉายรังสีบนผิวที่ถูกกระตุ้นด้วย psoralen ในขณะที่การฉายรังสี UVB เกิดผื่นแดงสูงสุดได้เพียง 12-24 ชั่วโมงเท่านั้น⁴

การใช้ PUVA

PUVA therapy คือการใช้ psoralen หรือสารไวแสงที่เมื่อทำปฏิกิริยากับรังสี UVA จะเกิดประโยชน์สำคัญในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน และอาการอักเสบของผิวหนังรูปแบบอื่น โดยรังสี UVA ที่ใช้จะมีช่วงความยาวคลื่นเท่ากับ 320 - 400 นาโนเมตร สามารถซึมเข้าสู่ชั้นผิวหนังได้ดีกว่ารังสี UVB ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ keratinocytes และเซลล์หลายชนิด ได้แก่ mast cells, granulocytes, dendritic cells, T lymphocytes, fibroblasts และ endothelial cells ในขณะที่รังสี UVB มีความยาวคลื่นที่สั้นกว่า คือเท่ากับ 280 - 320 นาโนเมตร ทะลุผ่านชั้นหนังกำพร้าได้น้อยกว่า ผลจากการฉายรังสีจึงจำกัดอยู่ที่ keratinocytes และ dendritic cells ในชั้นหนังกำพร้าเท่านั้น³

ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของ psoralen

Psoralen ออกฤทธิ์ในเซลล์ที่มีการแบ่งตัวหรือเซลล์ที่ถูกกระตุ้นมากกว่าเซลล์ในระยะพัก โดยเฉพาะ T cell ที่เกี่ยวกับโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน ตัวอย่างเช่น psoriasis, lichen planus และ graft-versus-host disease⁶ ทั้งนี้ psoralen กระตุ้นให้เกิดภาวะผิวหนังไวต่อแสงแดด (photosensitization) โดยมีปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ ดังต่อไปนี้⁷

1. Photoaddition reactions⁷: Anoxic reaction⁶: psoralen เคลื่อนที่เข้าสู่ภายในนิวเคลียส โดยมีเป้าหมายในการออกฤทธิ์ คือกรดนิวคลีอิก⁸ และแทรกอยู่ระหว่างคู่เบสของเกลียวคู่ DNA (DNA double helix)⁷ ในโมเลกุลที่สภาวะปกติ (ground state) อิเล็กตรอนกระจายตัวอยู่รอบนิวเคลียสภายในอะตอม⁸ เมื่อผิวสัมผัสกับรังสี UVA ทำให้ psoralen ถูกกระตุ้นด้วยแสง (photoactivated)⁹ และสามารถดูดซับ photon แล้วเข้าสู่สภาวะถูกกระตุ้น (singlet excited state) คืออิเล็กตรอนจะเคลื่อนที่จากสภาวะปกติไปสู่สภาวะที่มีพลังงานสูงขึ้น และคงอยู่ที่สภาวะดังกล่าวในระยะนาโนวินาทีจากนั้นจึงกลับสู่สภาวะปกติ ส่งผลให้ psoralen

เชื่อมพันธะ covalent กับเบสไพริมิดีนบนสาย DNA ของเซลล์เป้าหมายเกิดเป็น photo-adduct ที่สามารถดูดซับ UVA photon และเชื่อมพันธะกับคู่เบสไพริมิดีนบนสาย complementary DNA (cDNA) เกิดเป็น DNA-psoralen crosslink ที่เป็นพิษต่อเซลล์⁸ ซึ่งเป็นการป้องกัน DNA replication ได้อย่างมีประสิทธิภาพ³ เป็นผลลัพธ์สำคัญในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน⁸

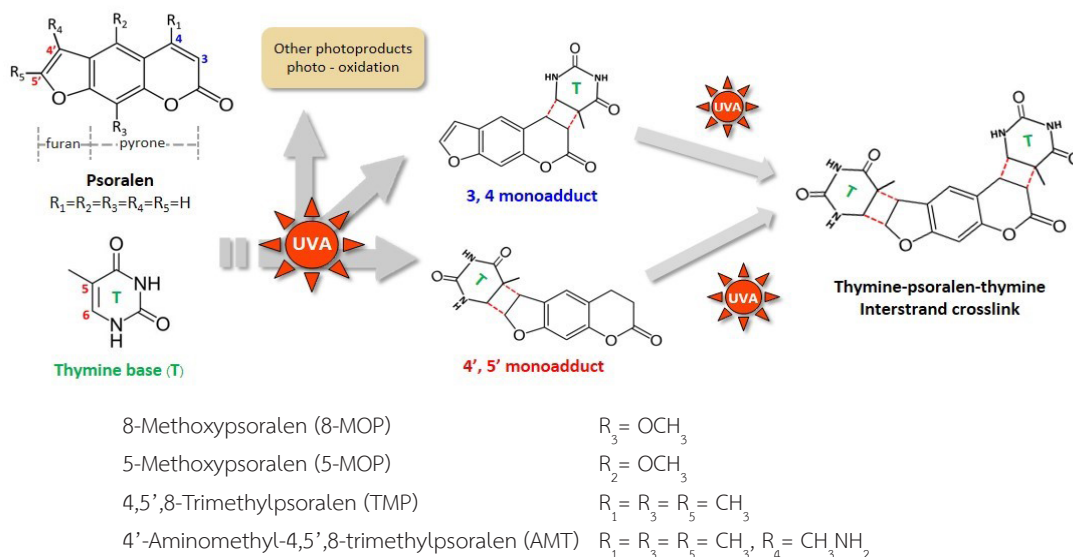
ตัวอย่างการเกิด photoaddition reactions

เมื่อ psoralen ถูกกระตุ้นด้วยแสง psoralen จะทำปฏิกิริยาจับกับ thymine bases ดังรูปที่ 3 โดยวงแหวนไฮโดลิวเทน(photoadduct/monoadduct)⁹, [2 + 2]-cycloadducts หรือ [2 + 2]-type photoconjugation เกิดจากการสร้างพันธะคู่ระหว่าง 3,4-pyrone และ/หรือ 4',5'-furan ของ psoralen เชื่อมกับพันธะคู่ของคาร์บอนตำแหน่งที่ 5 และ 6 ของเบส pyrimidine⁷ โดย monoadduct นี้สามารถดูดซับ UVA photon อื่นได้⁷ และเหนี่ยวนำให้เกิด adduct มากขึ้นเรื่อย ๆ เกิด

ความเสียหายต่อ DNA ในรูปแบบ interstrand cross-links ซึ่งเป็นพิษต่อเซลล์มากที่สุด monoadducts และ cross-links นี้สามารถขัดขวางกระบวนการอ่านข้อมูลของ DNA นำไปสู่การตายของเซลล์ทั้งแบบ necrosis และ apoptosis⁷ ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ผิวหนังชั้นนอก⁶ และส่งผลบรรเทาอาการของโรคได้¹¹

PUVA สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบ apoptosis ของเซลล์ Langerhans, activated T-lymphocytes, neutrophils, macrophages, NK (natural killer) cells, fibroblasts, endothelial cells และ mast cells ซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่มีประโยชน์สำหรับโรคผิวหนังมากที่สุด⁷

Psoralens ละลายได้ดีใน body fluids ดังนั้นจึงสามารถเกิด photoadduct กับโมเลกุลอื่น ๆ นอกจาก DNA ตัวอย่างเช่น RNA, protein และ polyunsaturated fatty acids โดยส่วนใหญ่พบว่า 8-methoxypsoralen (8-MOP) สามารถจับกับ protein ได้ดีกว่า



รูปที่ 3 Photoaddition reactions: psoralen แทรกอยู่ระหว่างคู่เบสของสาย DNA เมื่อเกิดการดูดซับ UVA photon จะเกิดการเชื่อมพันธะกับ thymine base ได้เป็น 3,4 และ/หรือ 4',5' monoadduct ที่สามารถดูดซับ UVA photon และเกิดการเชื่อมพันธะอีกครั้งกลายเป็น interstrand crosslink (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9, 17 และ 18)

nucleic acids หรือ lipids ซึ่ง photoadducts เหล่านี้ส่งผลหยุดการทำงานของระบบเมแทบอลิซึม และการส่งสัญญาณต่าง ๆ ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อแสงในวงกว้าง อีกทั้ง furocoumarines มีความสามารถในการจับโปรตีนและเลนส์ตาจึงอาจทำให้เกิดต้อกระจกในการรักษาระยะยาวได้⁷

2. **Photodynamic reactions**⁷: Oxygen dependent reaction⁶: การถูกกระตุ้นด้วยแสงของ psoralen ในสถานะที่มีออกซิเจนทำให้เกิด reactive oxygen species (ROS) รวมถึง singlet oxygen และ superoxide radical anion ซึ่งเป็น oxidizing agent ที่แรงกว่า oxygen⁷

Psoralens สามารถกระตุ้นทั้ง photodynamic type 1 (คือการผลิต superoxide, hydrogen peroxide และ hydroxyl radical (HO[•]) โดยการถ่ายโอนอิเล็กตรอน) และ photodynamic type 2 (คือการผลิต singlet oxygen (¹O₂) โดยการถ่ายโอนพลังงาน) ซึ่ง ROS ที่ไม่เสถียรเหล่านี้จะทำปฏิกิริยากับโมเลกุลอื่น ๆ ทำให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์ต่าง ๆ รวมถึงเกิด lipid peroxidation การแตกของ DNA และการเกิด DNA-protein cross-links ซึ่งการต่อต้านความเสียหายจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน/ความเครียดที่เกิดขึ้นนี้ ต้องอาศัยสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidative defense systems) รวมทั้งสารกำจัดอนุมูลอิสระตามธรรมชาติ (เช่น tocopherol และ vitamin A) และเอนไซม์ต่าง ๆ (เช่น superoxide dismutase, glutathione peroxidase และ catalase)⁷

กลไกการออกฤทธิ์ของ PUVA ในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน

PUVA และ NB-UVB ทำให้เกิดกระบวนการ apoptosis ของ T cell และเกิดการเปลี่ยนแปลงของ cytokines ที่กระตุ้น T helper cell (Th) บริเวณผื่นสะเก็ดเงินทำให้ Th1 และ Th17 มีปริมาณลดลงและ Th2 มีปริมาณเพิ่มขึ้น² โดยการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคสะเก็ดเงินมี 4 กลไก ดังต่อไปนี้¹⁰

1. ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลง cytokine ที่เกี่ยว

ของกับพยาธิสภาพของโรค

2. เหนี่ยวนาให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis

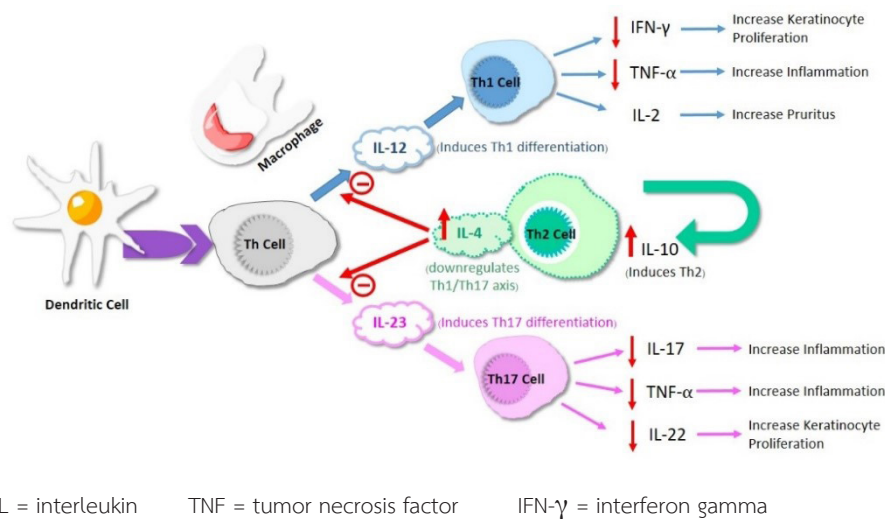
3. ส่งเสริมกระบวนการกดภูมิคุ้มกัน

4. กลไกเพิ่มเติมอื่น ๆ

การเปลี่ยนแปลงของ cytokine

T helper cells (Th) ตอบสนองผ่านระบบภูมิคุ้มกันโดยแยกความต่างออกเป็นกลุ่มย่อยส่งผลต่อการเปลี่ยนรูปแบบการแสดงออกของ cytokines โดยในร่างกายมนุษย์ประกอบด้วย Th จำนวน 3 กลุ่มย่อย คือ Th1, Th2 และ Th17 โรคสะเก็ดเงินเกิดจากกระบวนการอักเสบที่ถูกกระตุ้นผ่านกลุ่มย่อย Th1/Th17 ส่งผลต่อการแสดงออกของ cytokines มากเกินจนไปกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์ผิวหนัง (keratinocyte hyperproliferation) และกระบวนการอักเสบ ดังรูปที่ 4 พบว่า Th1/Th17 cytokines มีปริมาณที่สูงขึ้นและ Th2 cytokines มีปริมาณลดลงบริเวณรอยโรคสะเก็ดเงินเมื่อเทียบกับผิวหนังปกติ PUVA มีผลปรับเปลี่ยนรูปแบบ cytokines ส่งผลเพิ่มการทำงานของ counter-regulatory Th2 และลดการทำงานของ Th1/Th17 ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ¹⁰

การลดลงของ Th1/Th17 inflammatory cytokines โดยเฉพาะ IFN- γ (interferon gamma), IL-12 และ IL-23 ทั้งในชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้มีผลต่อการลดกระบวนการอักเสบในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน 15 ราย ที่ได้รับการบำบัดโดย PUVA จำนวน 20 ครั้ง และพบหลักฐานว่า PUVA สามารถลดการทำงานของ IL-23/Th17 และส่งผลลดการแสดงออกของ IFN- γ ได้ถึง 10 เท่า หลังจากได้รับการฉายแสงจำนวน 8 ครั้ง ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่เกิดการเปลี่ยนแปลง cytokine เฉพาะในรอยโรคสะเก็ดเงิน มีเพียง 2 การศึกษาที่ส่งผลกระทบต่อการปรับลดลงของ Th1/Th17 cytokine ทั่วร่างกาย ในการศึกษาแบบควบคุมในผู้ป่วยจำนวน 34 รายที่ได้รับการรักษาด้วย PUVA หรือ NB-UVB เมื่อสิ้นสุดการรักษาสัปดาห์ที่ 3 พบว่า TNF- α และ IL-23 ในพลาสมามีปริมาณลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ร่วมกับการลดลงของ IL-22 และ IL-17



รูปที่ 4 Antigen-presenting cells (dendritic และ macrophage cells) กระตุ้น T helper cell (Th) ให้กลายเป็น Th1 และ Th17 ปลดปล่อยไซโตไคน์ Th1 และ Th17 ที่ส่งเสริมกระบวนการอักเสบและการเกิด hyperplasia ของผิวหนังชั้นนอก phototherapy ส่งผลลดการทำงานของ Th1/Th17 pro-inflammatory และเพิ่มการทำงานของ counter-regulatory Th2 pathway ดังแสดงเป็นลูกศรสีแดงในภาพ นำไปสู่การปรับปรุงทางคลินิก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

ใน serum เมื่อเสร็จสิ้นการรักษาในสัปดาห์ที่ 6 อีกทั้งยังพบการลดลงของ CD4+, CD25+, T cells และ TNF- α ใน serum ของผู้ป่วยจำนวน 12 ราย หลังการรักษาด้วย PUVA เป็นเวลา 1 เดือนเทียบกับก่อนการรักษา¹⁰

การเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบ apoptosis

การตายแบบ apoptosis เป็นรูปแบบการตายของเซลล์ที่ถูกโปรแกรมไว้อย่างเป็นระบบ มีสาเหตุจากสิ่งเร้าภายนอก ได้แก่ ภาวะขาดออกซิเจน การติดเชื้อ ความร้อน และการได้รับรังสีบางชนิด ปัจจัยดังกล่าวสามารถกระตุ้นกระบวนการตายโดยก่อให้เกิดการบาดเจ็บบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ ทำลายอวัยวะภายใน และกระตุ้นการทำงานของยีน tumor suppressor ทำให้โครงสร้างเซลล์มีพื้นฐานวิทยาเปลี่ยนไป คือ เซลล์มีลักษณะหดตัว เกิดการบวมของเยื่อหุ้มเซลล์ และ DNA แตกออกเป็นท่อน การตายของเซลล์แบบ apoptosis นี้เป็นกระบวนการสำคัญที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษาของ photo-

therapy ในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน¹⁰

การตายของเซลล์แบบ apoptosis นี้เกิดขึ้นในเซลล์ผิวหนังหลายประเภท ผู้ป่วยจำนวน 30 ราย หลังรักษาด้วย PUVA ในสัปดาห์ที่ 6 พบว่าการตายของ keratinocytes จำนวนมากขึ้น และพบการแสดงออกอย่างมีนัยสำคัญของ epidermal p53 ซึ่งเป็น tumor suppressor protein บริเวณผิวหนังปกติของผู้ป่วยสะเก็ดเงิน 5 รายที่ได้รับการฉายรังสี NB-UVB¹⁰ T cells และ keratinocytes อาจเป็นเซลล์เป้าหมายในการเกิด apoptosis ยืนยันได้จากการศึกษาที่แสดงร้อยละการกระจายตัวของเซลล์ทั้ง 2 ชนิด ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิด apoptosis จากการฉายรังสี UVB มีค่าใกล้เคียงกับสัดส่วนสัมผัสของเซลล์ดังกล่าวในชั้นหนังกำพร้า¹⁰ พบการหายไปของ Langerhans cells (LCs) ในชั้นหนังกำพร้าหลังการฉาย UVB ซึ่งอาจเกิดจากการเคลื่อนที่ของ LC จากชั้นผิวหนังไปยังต่อมน้ำเหลืองใต้ผิวหนัง โดยการตายของเซลล์มี

บทบาทเพียงเล็กน้อยเท่านั้น¹⁰

กลไกการกระตุ้น apoptosis จากรังสี UV ยังเหนี่ยวนำตัวรับ TNF (tumor necrosis factor), IL-1 และ EGF (epidermal growth factor) ให้เกาะกลุ่มกันบริเวณผิวเซลล์ร่วมกับกระตุ้น CD95 ทำให้เกิดการตายแบบ programmed cell death อีกทั้งยังสร้างสารอนุมูลอิสระมาทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ mitochondria เยื่อหุ้มนิวเคลียส และสาย DNA นอกจากนี้ UVB สามารถกระตุ้นการตายของ T cells โดยไปเพิ่มการแสดงออกของ Fas-ligand บนผิว keratinocytes จากนั้นแทรกไปจับกับ T cell ในชั้นหนังกำพร้าและกระตุ้นการตายในที่สุดจากการสรุปหลักฐานการศึกษาบ่งชี้ว่าการฉายรังสีเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์มากมายที่เกี่ยวข้องกับโรคสะเก็ดเงิน ได้แก่ epidermal T cells, dermal T cells, keratinocytes และ Langerhans cells ที่มีปริมาณน้อยลงเช่นกัน¹⁰

การส่งเสริมกระบวนการกดภูมิคุ้มกัน

นอกจากบทบาทการกระตุ้นการตายของเซลล์และการควบคุม Th1/Th17 inflammatory pathways ยังมีผลจากการกดภูมิคุ้มกันของรังสี UV โดยเหนี่ยวนำการกดภูมิคุ้มกันผ่าน LC ที่บริเวณผิวหนังชั้นนอก ผู้ป่วยที่ได้รับ NB-UVB จำนวน 5 ราย พบว่า LC มีจำนวนลดลงในเนื้อเยื่อผิวหนังชั้นนอกที่ไม่มีรอยโรคสะเก็ดเงินซึ่งในทำนองเดียวกัน พบความหนาแน่นที่ลดลงของ LC ในคนสุขภาพดีที่สัมผัสรังสี UV แสงอาทิตย์เทียม ทั้งรังสี UVA เพียงอย่างเดียว หรือ UVA + UVB ได้รับการยืนยันจากนักวิจัยถึงการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของ LC ในผิวหนังชั้นนอกและเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในต่อมน้ำเหลืองของหนูทดลองที่ถูกฉายรังสีจำลองจากดวงอาทิตย์ การศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่าการฉายรังสี UVB ขนาดต่ำในผิวหนังคนสุขภาพดีส่งผลต่อการแสดงออกของการส่งสัญญาณ B7 co-stimulatory signals จาก dendritic cell ที่โดยปกติจะจับกับ CD28 และ CTLA-4 บน T lymphocytes¹⁰

Phototherapy นอกจากกระตุ้นให้ LC เคลื่อนตัวออกจากผิวหนังและกดภูมิคุ้มกันของ LC แล้ว ยังมีส่วน

เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันอื่น ๆ จากงานวิจัยในผิวหนังสัตว์ทดลองที่ถูกฉายรังสี UVB และ PUVA พบว่าสามารถลดการแตกออกของ mast cell และการปลดปล่อย histamine ตามลำดับ ด้านการลดผื่นแดงและอาการคันในโรคสะเก็ดเงินพบการศึกษาที่รายงานหลักฐานด้านความไวต่อการสัมผัสที่ลดลงของผิวหนังที่ถูกฉายรังสี UVB ในสัตว์ทดลอง ในขณะที่บางการศึกษารายงานว่ารังสี UV ส่งผลต่อการสะสมของกรด cis-urocanic ในผิวหนังชั้นนอกโดยพบว่ารังสี UV เป็นตัวกลางในการกดการแพ้นอกจากนี้ยังพบการเพิ่มจำนวนเซลล์ FOXP3+ ซึ่งจัดเป็น regulatory T cells ยับยั้งการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่ฉายแสงแดดธรรมชาติ¹⁰

กลไกอื่น ๆ

สมมติฐานเพิ่มเติมของ phototherapy คือการหยุดวงจรชีวิตของเซลล์ (cell cycle arrest) จากการตรวจชิ้นเนื้อบริเวณแผลสะเก็ดเงินพบ p53 โปรตีนต้านวัฏจักรเซลล์ที่มีระดับต่ำลง และ cyclin D1 โปรตีนโปรโมเตอร์วัฏจักรเซลล์มีระดับสูงขึ้น ซึ่ง p53 และ cyclin D1 สามารถกลับสู่ภาวะปกติได้หลังจากผู้ป่วยได้รับการบำบัดด้วย NB-UVB หรือ PUVA นอกจากนี้บริเวณรอยโรคสะเก็ดเงินพบการเพิ่มจำนวนและการทำงานของตัวรับ double-stranded RNA (dsRNA) แต่ phototherapy สามารถยับยั้งการทำงานของ dsRNA บริเวณดังกล่าวได้และคาดว่ามียาบทบาทใน innate immune system¹⁰

ช่องทางในการบริหารยา

Psoralen มีการบริหารยาทั้งรูปแบบใช้ภายนอกและรับประทาน ในสหรัฐอเมริกา 8-methoxypsoralen (8-MOP) เป็นชนิดเดียวที่สามารถจำหน่ายในรูปแบบยารับประทาน ขณะที่ยุโรปเลือกใช้เป็น 5-methoxypsoralen (5-MOP) เนื่องจากมีแนวโน้มเกิด phototoxicity น้อยกว่า และเลือกใช้ trimethylpsoralen (TMP) ในรูปแบบใช้ภายนอก (bath PUVA)³

Oral PUVA หรือการรับประทาน psoralen ร่วมกับการฉายรังสี UVA เหมาะสำหรับการฉายแสงทั้งตัว

ขนาดรับประทาน (Meladinine® 10 mg/capsule) คือ 0.5–0.6 mg/kg (maximum 70 mg); รับประทาน 1–2 ชั่วโมงก่อนการฉายแสง UVA, 2–3 ครั้งต่อสัปดาห์ และหลังฉายแสงผู้ป่วยต้องใส่แว่นตากันแดดสวมเสื้อแขนยาว และกางเกงขายาวเป็นเวลา 24 ชั่วโมง² oral PUVA มีประสิทธิภาพชัดเจนในการรักษาสะเก็ดเงินแต่ก็พบอาการไม่พึงประสงค์สูง ได้แก่ ความเป็นพิษต่อแสง คลื่นไส้ คัด อาการผิวหนังถูกทำลายจากแสง (photo-onycholysis) และเมลาโนเนีย (melanonychia) ในส่วนของ lentigines และ photocarcinogenesis (ส่วนใหญ่เป็นมะเร็ง squamous cell carcinoma) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ระยะยาวจากการได้รับ oral PUVA โดยเซลล์มะเร็งต้นกำเนิด (basal cell carcinoma) ไม่ได้มีจำนวนเพิ่มขึ้นมากแม้จะใช้ PUVA ในขนาดสูง ในขณะที่ squamous cell carcinoma มีจำนวนเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามากกว่า 350 ครั้ง และมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาน้อยกว่า 150 ครั้ง โดยส่วนใหญ่มะเร็งผิวหนังชนิด nonmelanoma จาก oral PUVA มักเกิดในคนผิวขาว ไม่มีความเสี่ยงเพิ่มในคนผิวสี แต่ข้อมูลการเกิดมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma จาก oral PUVA นั้นยังไม่ชัดเจน เนื่องจากการศึกษาของสหรัฐอเมริกาพบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้น แต่ในยุโรปยังไม่พบข้อมูลดังกล่าว^{2,3}

PUVA ถูกห้ามใช้ในผู้ที่อายุน้อยกว่า 10 ปี หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ผู้ที่มีประวัติเดิมเป็น melanoma หรือ malignancy โรคแพ้ภูมิตัวเอง (lupus erythematosus) และโรคแพ้แสงแดด (xeroderma pigmentosum) และควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ที่มีอายุ 10-18 ปี ผู้ที่มีประวัติเป็นปานชนิด dysplastic nevi มะเร็งผิวหนังชนิด nonmelanoma โรคผื่นแพ้แสง ผู้ที่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน ผู้ที่สัมผัสกับสารก่อมะเร็ง (เช่น รังสีไอออนซ์ และสารหนู) ผู้ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือยาบางชนิด (เช่น methotrexate และ cyclosporine, tacrolimus, photosensitizing drugs) ร่วมกับการให้คำแนะนำผู้ป่วยสังเกตอาการที่สงสัยมะเร็ง เช่น น้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ อ่อนเพลีย ต่อมท่อน้ำเหลืองโต และควร

ตรวจสุขภาพประจำปี^{2,3}

การเลือกรูปแบบในการบริหารยา

จากแนวทางการรักษา British Journal of Dermatology มีการศึกษา RCT เปรียบเทียบการรักษาระหว่าง oral 8-MOP กับ TMP (bath PUVA) และอีกการศึกษาเปรียบเทียบ oral 8-MOP กับ 8-MOP (bath PUVA) พบว่าประสิทธิภาพการรักษาไม่ต่างกันระหว่างแบบรับประทานและใช้ภายนอก⁵ ในทางปฏิบัติช่องทางการบริหาร psoralen ขึ้นอยู่กับความต้องการของผู้ป่วย การรักษาในรูปแบบรับประทานมีข้อดี คือ ประสิทธิภาพดี และอาจใช้เวลาในการรักษาโดยรวมน้อยกว่า⁵ แต่รูปแบบยาใช้ภายนอกมีข้อดี คือ หลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ด้าน photocarcinogenesis³ ระบบทางเดินอาหาร การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาอื่น⁵ และยังเหมาะสำหรับการฉายแสงเฉพาะส่วน สามารถเพิ่มพลังงานได้สูงทำให้มีจำนวนครั้งในการฉายแสงน้อยกว่าและใช้ใน stable recalcitrant plaques โดยเฉพาะที่ข้อศอก ข้อเท้า ฝ่ามือ ฝ่าเท้าหรือบริเวณที่ดูฉายแสงเข้าไม่ถึง เช่น หูชั้นกลาง และข้อพับ โดยที่ผิวหนังปกติไม่ต้องสัมผัสกับแสง แต่มีข้อเสีย คือ perilesional hyperpigmentation²

การบริหารยา psoralen ในรูปแบบยาใช้ภายนอกมีรายละเอียดดังต่อไปนี้²⁻⁴

1. **Topical PUVA** เป็นรูปแบบยาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการรักษาโรคสะเก็ดเงินเฉพาะที่และแนะนำอย่างยิ่งในการรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิด palmoplantar การบริหารยามี 2 แบบ คือ

แบบที่ 1 นำสารละลาย 0.1% 8-MOP ผสมกับสารให้ความชุ่มชื้น แล้วทาบนผิวทิ้งไว้ 20 นาที ก่อนฉายรังสี UVA

แบบที่ 2 นำสารละลาย 1% 8-MOP ปริมาตร 1 mL ผสมกับน้ำสะอาด 2 ลิตร แล้วแช่มือหรือเท้าไว้ในสารละลายดังกล่าวเป็นเวลา 30 นาที ก่อนเริ่มฉายรังสี UVA ตาม protocol การฉายแสง

หากทา psoralen ทิ้งไว้นานจะพบผลข้างเคียง painful erythema หรือ blister มากขึ้น หลังฉายแสง

เสร็จแล้วล้างออกด้วยน้ำสบู่ให้สะอาด ความถี่ในการรักษาเหมือนกับยารับประทานคือ 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ และต้องไม่ใช้วันที่ติดกัน

2. **Bath PUVA** เป็นรูปแบบยาใช้ภายนอกโดยการผสม psoralen กับน้ำ แล้วแช่บริเวณที่ต้องการรักษา ก่อนเริ่มฉายรังสี UVA มักใช้ความเข้มข้น 8-MOP และ TMP เท่ากับ 0.5-1 mg/L และ 0.33 mg/L ตามลำดับ

ความเสี่ยงจากการรักษาโดย bath PUVA

ไม่พบการศึกษาระยะยาวรายงานเกี่ยวกับ photocarcinogenesis จาก bath PUVA แต่ถึงแม้ว่าจะมีการดูดซึมของ psoralen เข้าสู่กระแสเลือดได้น้อย ก็ยังสามารถเกิดความเป็นพิษต่อแสงได้ โดยหากยังไม่มีข้อมูลการศึกษาด้านความปลอดภัย bath PUVA จึงควรมีข้อจำกัดเหมือนกับ oral PUVA ที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ในบางกรณีหรือใช้ด้วยความระมัดระวัง TMP (bath PUVA) มีประสิทธิภาพดีและใช้รักษาโรคสะเก็ดเงินอย่างแพร่หลายในยุโรป แต่ไม่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาเนื่องจากมีข้อจำกัดการใช้หลายประการ ร่วมกับขาดแคลนการบำรุงรักษา การจัดการจากหน่วยงานและขาดทรัพยากรจำนวนมากทั้งบุคลากรและพื้นที่ให้บริการรักษา³

การตั้งตำรับสารละลาย psoralen รูปแบบยาใช้ภายนอก

ปัจจุบัน 8-MOP คือ psoralen ที่นิยมใช้ในการรักษามากที่สุด มีทั้งรูปแบบยารับประทาน (10 mg/capsule) และยาใช้ภายนอก (1% methoxypsoralen lo-

tion)¹¹ โดยสามารถใช้ทาเฉพาะที่หรือนำไปเจือจางใช้แช่ตัวเพื่อลดปริมาณยาเข้าสู่กระแสเลือด psoralen จะแทรกซึมเข้าผิวหนังชั้นนอกอย่างรวดเร็วภายใน 10 นาที หรือเร็วกว่าในผิวหนังที่เป็นสะเก็ดเงิน⁶

Methoxypsoralen ในรูปแบบยาใช้ภายนอกมีหลายรูปแบบเภสัชภัณฑ์ (dosage form) เช่น รูปแบบสารละลาย เจล และครีม โดยแนวทางของ Joint American Academy ในการรักษาแบบ topical PUVA มีการใช้สารละลาย 0.1% และ 1% 8-MOP⁹ ซึ่งมีจำหน่ายในท้องตลาดชื่อการค้า Oxisoralen^{®6} และสารละลาย 0.75% 8-MOP จำหน่ายในชื่อการค้า Meladinine[®] โดยมีส่วนประกอบในตำรับ คือ 8-MOP, acetone, propylene glycol และ alcohol ในปริมาณที่เหมาะสม

ตำรับสารละลายยา 0.75% 8-MOP เป็นตำรับที่ถูกเตรียมเพื่อใช้รักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินในโรงพยาบาลรามาธิบดี อ้างอิงข้อมูลจากยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาดร่วมกับสืบหาข้อมูลคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของส่วนประกอบแต่ละรายการ เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความคงตัว มีคุณภาพ และปลอดภัยต่อผู้ป่วย โดยมีรายละเอียดดังตารางที่ 2 แสดงส่วนประกอบ คุณสมบัติของสาร และสูตรแม่บทของสารละลาย 0.75% 8-MOP

วิธีการเตรียม

1. ชั่งน้ำหนักและตวงส่วนประกอบแต่ละรายการตามสูตรแม่บท
2. ละลาย 8-methoxypsoralen ด้วย acetone และ propylene glycol ตามลำดับ คนผสมจนได้สารละลายใส

ตารางที่ 2 สูตรแม่บทของตำรับสารละลายยา 0.75% 8-methoxypsoralen (8-MOP)

ลำดับ	ส่วนประกอบ	สูตรแม่บท (100 mL)
1	8-methoxypsoralen (<i>active ingredient</i>)	0.75 g
2	acetone (<i>co-solvent</i>)	10 mL
3	propylene glycol (<i>co-solvent</i>)	10 mL
4	95% alcohol (<i>solvent</i>)	qs to 100 mL

3. ปรับปริมาตรด้วย 95% alcohol จนได้ปริมาตรสุทธิ 100 mL คนผสมจนได้สารละลายใส

4. บรรจุสารละลาย 0.75% 8-methoxypsoralen ในภาชนะปิดสนิทและป้องกันแสง¹²

5. ตัดฉลากกำหนดอายุยา (beyond use date) เท่ากับ 6 เดือนนับจากวันที่เตรียม

(หมายเหตุ: ในการกำหนดอายุยาเนื่องจากได้รับสารละลาย 0.75% 8-MOP เป็นตำรับยาใช้ภายนอกที่ไม่มีส่วนผสมของน้ำในตำรับ ดังนั้นจึงสามารถกำหนดอายุยาหลังเตรียมได้เท่ากับ 6 เดือนนับจากวันที่เตรียม อ้างอิงตามข้อมูลเภสัชตำรับ USP General Chapter <795> Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations¹³)

ข้อมูลคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของส่วนประกอบในตำรับ

1. 8-methoxypsoralen (methoxsalen)

Psoralens คือ tricyclic furocoumarins ที่สามารถสังเคราะห์ได้³ และพบในเมล็ด *Psoralea corylifolia* และพฤษศาสตร์อื่น ได้แก่ มะนาว และหัวผักกาด ในปี ค.ศ. 1948 มีการแยกสารประกอบทางเคมี 3 ชนิดจากผล ammi majus และตั้งชื่อว่า ammoidin (8-methoxypsoralen), ammidin และ majudlin (5-methoxypsoralen) ตามลำดับ¹¹

8-MOP ชื่อทางเคมี คือ 9-methoxy-7H-furo[3,2-g][1]benzopyran-7-one สูตรทางเคมี $C_{12}H_8O_4$ มวลโมเลกุลเท่ากับ 216.19¹⁴ มีโครงสร้างดังรูปที่ 5 ลักษณะ

ทางกายภาพของ methoxsalen เป็นผลึกสีขาวถึงครีม คล้ายเข็ม เบาฟู ไม่มีกลิ่น ไม่ละลายน้ำ แต่ละลายได้ใน acetone, boiling alcohol และ propylene glycol¹⁵

2. Acetone

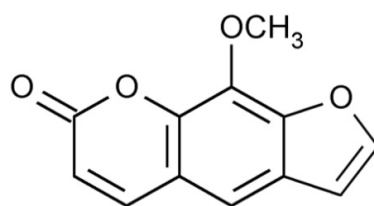
สูตรเคมี C_3H_6O มวลโมเลกุล 58.08 ลักษณะทางกายภาพ เป็นของเหลวโปร่งใส ไม่มีสี ระเหยง่าย ติดไฟได้ สามารถละลายน้ำ และ ethanol ทำหน้าที่เป็นตัวทำละลาย (solvent)¹⁶

3. Propylene glycol

สูตรเคมี $C_3H_8O_2$ มวลโมเลกุล 76.09 มีลักษณะใส ไม่มีสี หนืด แห้งไม่มีกลิ่น มีรสหวาน อุณหภูมิต่ำ คล้าย glycerin ทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายในตำรับยาใช้ภายนอก และควรมีปริมาณอยู่ในช่วง 5–80 % v/v ในตำรับมีความสามารถในการละลายเป็นเนื้อเดียวกันกับ acetone, chloroform, ethanol (95%), glycerin และ water¹⁶

4. Alcohol

สูตรเคมี C_2H_6O มวลโมเลกุล 46.07 โดย *Handbook of Pharmaceutical Excipients* ได้ระบุว่า ‘alcohol’ หมายถึง ethanol 95% v/v หรือ ethanol 96% v/v มีลักษณะเป็นของเหลวใส ไม่มีสี ระเหยง่าย มีกลิ่นเฉพาะตัว และมีรสเผ็ดร้อน มีคุณสมบัติหลากหลาย ได้แก่ antimicrobial, preservative, disinfectant, skin penetrant และ solvent หากทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายในตำรับยาใช้ภายนอกควรมีปริมาณอยู่ในช่วง 60–90% v/v มีความสามารถในการละลายเป็นเนื้อเดียวกันกับ



รูปที่ 5 โครงสร้างทางเคมีของ 8-methoxypsoralen (9-methoxy-7H-furo[3,2-g]chromen-7-one)
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 14)

chloroform, ether, glycerin และ water¹⁶

บทสรุป

PUVA คือทางเลือกที่เหมาะสมและควรเลือกใช้ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย NB-UVB หรือต้อง-การหลีกเลี่ยง systemic medication แต่กระนั้นก็มีข้อ

ห้าม ข้อควรระวัง และอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับการรักษา ตัวอย่างเช่น การเกิดมะเร็งผิวหนังจากการฉายรังสี จึงควรปฏิบัติตามวิธีการรักษา และมีการป้องกันอย่างเคร่งครัดเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสมมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากที่สุด และเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้สามารถดำรงชีวิตได้อย่างปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Li L, Taliencio M, Hashim PW, Kimmel G, Nia JK. Pal-moplar psoriasis: a review of topical therapies. *Glob Dermatol.* 2016;3(6):387-93. doi: 10.15761/GOD.1000196.
2. เบญจัสวีร์ ปัทมดิลก. โรคสะเก็ดเงิน Psoriasis [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์; 2561 [สืบค้นเมื่อ 20 ธ.ค. 2565]. สืบค้นจาก: https://www.iod.go.th/wp-content/uploads/2020/10/news_29.pdf
3. Elmetts CA, Lim HW, Stoff B, Connor C, Cordoro KM, Lebwohl M, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guide-lines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(3):775-804. doi: 10.1016/j.jaad.2019.04.042.
4. Ibbotson SH. A perspective on the use of NB-UVB phototherapy vs. PUVA photochemotherapy. *Front Med.* 2018;5:184. doi: 10.3389/fmed.2018.00184.
5. Ling TC, Clayton TH, Crawley J, Exton LS, Goulden V, Ibbotson S, et al. British Association of Dermatolo-gists and British Photodermatology Group guidelines for the safe and effective use of psoralen-ultravio-let A therapy 2015. *Br J Dermatol.* 2016;174(1):24-55. doi: 10.1111/bjd.14317.
6. Debta FM, Ghom A, Debta P, Deoghare A. Photoche-motherapy (PUVA): an overview. *J Indian Acad Oral Med Radiol.* 2010;22(3):141-3. doi: 10.5005/jp-jour-nals-10011-1033.
7. Delrosso G, Savoia P. Effectiveness and safety of topical phototherapy in the treatment of derma-tological diseases. In: Tanaka Y, editor. *Photomedi-cine - advances in clinical practice.* London: InTech Open; 2017. p. 137-52. doi: 10.5772/65712.
8. Pai S, Shetty S. Guidelines for bath PUVA, bathing suit PUVA and soak PUVA. *Indian J Dermatol Vene-reol Leprol.* 2015;81(6):559-67. doi: 10.4103/0378-6323.168336.
9. Diekmann J, Theves I, Thom KA, Gilch P. Tracing the photoaddition of pharmaceutical psoralens to DNA. *Molecules.* 2020;25(22):5242. doi: 10.3390/molecu-les25225242.
10. Wong T, Hsu L, Liao W. Phototherapy in psoriasis: a review of mechanisms of action. *J Cutan Med Surg.* 2013;17(1):6-12. doi: 10.2310/7750.2012.11124.
11. LiverTox[®]. Clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Di-seases; 2012. PMID: 31643176.
12. USP 29. Methoxsalen topical solution [Internet]. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Con-vention Incorporated; 2006 [cited 2022 Dec 20]. Available from: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m51660.html
13. U.S. Pharmacopeia. Proposed revisions to USP gene-ral chapter (795) Pharmaceutical compounding – nonsterile preparations [Internet]. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention Incor-porated; 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/stakeholder-forum/795-open-forum->

01-12-2022.pdf

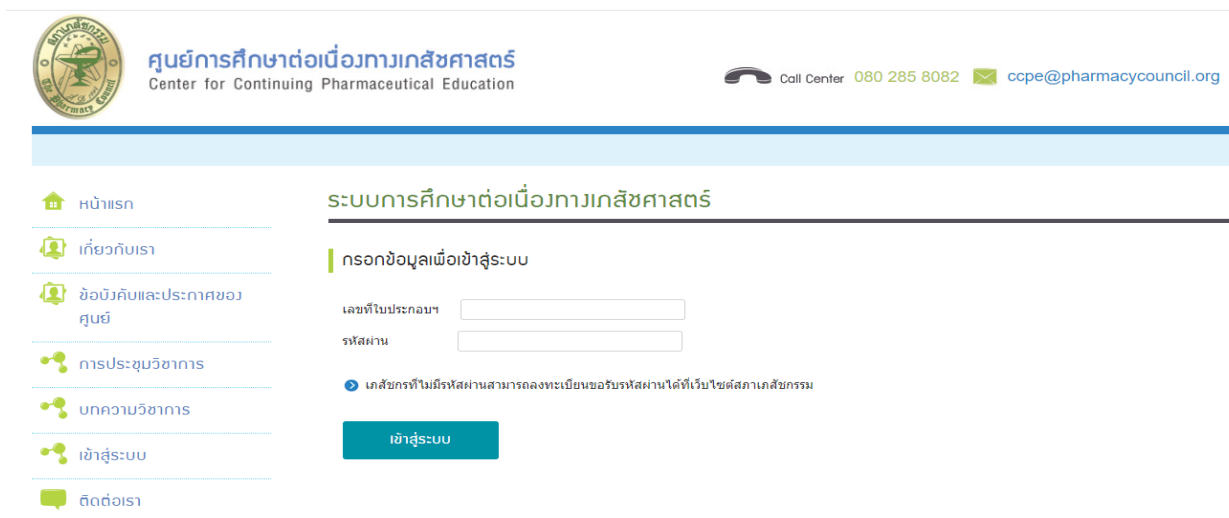
14. USP 29. Methoxsalen [Internet]. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention Incorporated; 2006 [cited 2022 Dec 20]. Available from: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m51640.html
15. USP 29. Reference tables: description and solubility - M [Internet]. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention Incorporated; 2006 [cited 2022 Dec 20]. Available from: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_alpha-2-22.html
16. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association; 2009.
17. Honigsmann H, Fitzpatrick TB, Pathak MA, Wolff K. Oral photochemotherapy with psoralen and UVA (PUVA): principles and practice. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, editors. Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill; 1987. p. 1728-54.
18. Wu JH, Jones NJ. Assessment of DNA interstrand crosslinks using the modified alkaline comet assay. *Methods Mol Biol.* 2012;817:165-81. doi: 10.1007/978-1-61779-421-6_9.

คำชี้แจง

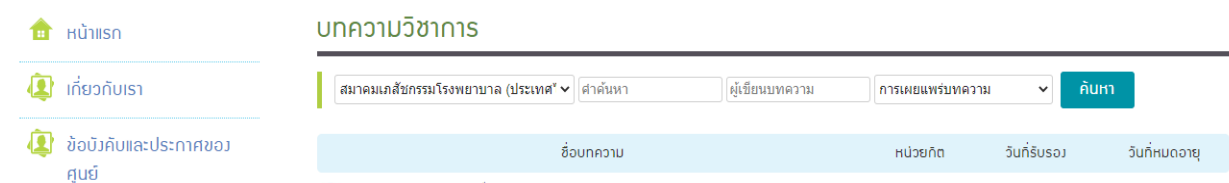
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

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

ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ในเว็บไซต์
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 ซึ่งข้อมูล
ดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
ได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่าน
เกณฑ์

Index to Volume 33

The index to volume 33 is a subject index in alphabetical order

Index

8-methoxypsoralen p.447, 452

8-MOP p.452

A

abrocitinib p.383

acquired immunodeficiency syndrome p.114

activated charcoal p.202

activated partial thromboplastin time p.341

acute care p.4

ADA p.377

ADDE p.424

ADHD p.352

administration error p.176

adverse events following immunization p.22

AEFI p.22

AIDS p.114

alirocumab p.52, 54

ALS p.434

alteplase p.67, 69

ambulatory clinic p.4

amyloidosis p.232

amyotrophic lateral sclerosis p.434

analgesics p.207

anticholinergic p.202

anticoagulants p.410

anti-drug-antibodies p.377

antidyslipidemic drug p.48

anti-eosinophil p.244

anti-factor Xa p.329

apixaban p.415

aPTT p.341, 346

aqueous tear-deficient dry eye p.424

ascending paralysis p.43

asthma p.244

atherosclerosis p.49

atopic dermatitis p.248, 372, 374

atropine p.204

attention-deficit hyperactivity disorder p.352

ATTR-ACT p.234, 239

ATTR-CM p.231

ATTRh p.232

B

baricitinib p.382

bath PUVA p.457

beads p.357

benralizumab p.255

bleeding p.339

C

canagliflozin p.219, 221, 226

cancer p.270, 410

cancer-associated venous thromboembolism
p.410

cannabidiol p.288

cannabinoids p.287

cannabis p.287

CANVAS p.226

Caravaggio p.418

cardiac amyloidosis p.231

cardiomyopathy p.232

CAT p.410

CBD p.288

chemotherapy p.270

cilgavimab p.79, 81

colchicine p.309, 310

Colchicum autumnale p.309

Comirnaty® p.21, 23
compliance p.132
computerized physician order entry p.5
Concerta® p.355, 360
CoronaVac® p.21, 23
coronavirus 2019 p.321
coronavirus disease 2019 p.79, 131
COVID-19 p.79, 145, 169, 321
Covid-19 vaccine p.20
Covid-19 Vaccine AstraZeneca® p.21, 23
COVILO® p.21, 23
CPOE p.5
CREDENCE p.221

D

dabigatran p.415
DAPA-CKD p.221
dapagliflozin p.219, 221
daridorexant p.94, 95
Datura p.198
Datura metel p.198
deep vein thrombosis p.322, 410
delta-9-tetrahydrocannabinol p.288
diabetic peripheral neuropathic pain p.214
diflunisal p.234
dinoflagellate p.43
diquafosol sodium p.426
direct oral anticoagulants p.410
DOACs p.410, 412
DORA p.94
DRPs p.287, 295
drug-induced nephrotoxicity p.103
drug-related problems p.287
dry eye disease p.423
dual orexin receptor antagonist p.94
dupilumab p.244, 247, 255, 372
Dupixent® p.247, 375

DVT p.322, 410
dyslipidemia p.49

E

edaravone p.434
EDE p.424
edoxaban p.415
EGb761 p.403
empagliflozin p.219, 221
EMPA-KIDNEY p.221
enoxaparin p.321
ertugliflozin p.224
evaporative dry eye p.424
evolocumab p.56
exchange transfusion p.343
eye dryness score p.429

F

FAC p.232
factor Xa p.340
familial amyloid cardiomyopathy p.232
familial amyloid polyneuropathy p.232
familial hypercholesterolemia p.49, 392
familial Mediterranean fever p.309
Fanconi syndrome p.105
FAP p.232
favipiravir p.131, 132, 141
fibrin p.340
fibrinogen p.340
flaccid paralysis p.42
FOURIER p.58
free radical scavenger p.434
Fx-005 study p.237
Fx-006 study p.237

G

gabapentinoids p.208
Ginkgo biloba p.401, 403
ginkgolic acids p.403

H

Helicobacter pylori p.259
hematoma p.321
heparin p.321, 330, 339
hereditary transthyretin amyloidosis p.232
HIV p.103
HIV infected patients p.145
Hokusai-VTE p.415
home visit p.287
horseshoe crab p.40
hospital pharmacy p.2
H. pylori p.259
human immunodeficiency virus p.103
hyoscine p.204
hyoscyamine p.204
hypocretin p.95

I

immunization related focal neurological syndrome p.24
immunization stress-related response p.24
inclisiran p.59, 387
INHOMESS p.289
insomnia p.94
interleukin-4 receptor antagonist p.244
IRFN p.24
isoniazid p.314
ISRR p.24

K

key performance indicators p.155

L

LAAB p.87
lacrimal glands p.424
Leqvio[®] p.59
LIBERTY AD CAFE p.381
LIBERTY AD CHRONOS p.381
LIBERTY AD SOLO 1 p.380

LIBERTY AD SOLO 2 p.380
LINE OA p.138, 141, 272
LINE official account p.270
LMWH p.411
long acting antibody p.87
Lou Gehrig's disease p.434
low-molecular-weight heparin p.321, 411

M

MAAS p.174
MAAS score p.175, 182
mail service pharmacy p.145
maladaptive plasticity p.207
medication error p.172, 188, 299
medication reconciliation p.299
medicine reception p.156
meibomian gland p.423
Meladinine[®] p.457
methylphenidate p.352, 354
methylphenidate OROS p.360
methylphenidate SODAS p.360
mirogabalin p.207, 208, 210
model CIPP p.156
monoclonal antibody p.79, 247, 375
motor activity assessment scale p.174
muscarinic antagonists p.201
muscle twitching p.42

N

narrow band-UVB p.449
NB-UVB p.449
neostigmine p.44
nephroprotective effect p.219
nephrotoxicity p.113
neuropathic pain p.207, 208
nonbismuth quadruple therapy p.263

O

ODYSSEY COMBO I p.54

- ODYSSEY COMBO II p.54
ODYSSEY HoFH p.55
ODYSSEY Long term p.55
ODYSSEY OUTCOME p.56
omalizumab p.255
orexin p.95
ORION-1 p.391
ORION-3 p.393
ORION 4 p.61
ORION 9 p.59
ORION-9 p.392
ORION 10 p.60
ORION-10 p.392
ORION 11 p.60
ORION-11 p.393
orolingual angioedema p.67, 71
OROS p.355
OSLER 1 p.57
OSLER 2 p.57
Osmotic Release Oral System p.355
Oxsoralen® p.457
- P**
- palliative care p.287
Palliative Performance Scale for adult Suandok
p.289
PCSK9 p.48, 49
PCSK9 inhibitors p.48, 50, 387
PE p.322, 410
perfluorohexyloctane p.423, 426
peripheral neuropathy p.309
Pfizer-BioNTech p.21
pharmaceutical care p.2, 133
pharmacy services p.2
photoaddition reactions p.451
photodynamic reactions p.453
physostigmine p.202, 204
pink plaques p.447
postherpetic neuralgia p.214
PPS adult Suandok p.289
Praluent® p.52
prescribing error p.176
proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
p.49
protamine p.339, 344
prothrombin p.340
PROVENT p.83, 84
psoralen p.447, 452
psoralen-UVA p.449
psoriasis p.447
psoriasis vulgaris p.447
pulmonary embolism p.322, 339, 410
Pushtronex® p.57
PUVA p.447, 449
pyridoxine p.314
- Q**
- quadruple therapy p.263
QUEST trial p.251
- R**
- recombinant viral vector vaccine p.21
remote monitoring p.270
Repatha® p.57
respiratory arrest p.42
Ritalin LA® p.357, 359
rivaroxaban p.415
- S**
- SARS-CoV-2 p.21, 80
sedation protocol p.172, 174, 175, 182
SELECT-D p.415
self-isolation p.131, 132
sequential therapy p.260
service plan p.3
SGLT2 inhibitor p.219, 224

SI p.132, 135
side effects p.270
silvery scale p.447
Sinopharm p.21
Sinovac p.21
siRNA p.59, 387, 388
small interfering RNA p.59, 387, 388
SODAS p.352
spike protein p.79
sprinkle dosing p.357
standardised *Ginkgo biloba* extract p.401
standard triple therapy p.260
stiff heart syndrome p.232
STORM CHASER p.83, 86
SureClick® p.57
T
TACKLE p.86
tacrolimus p.309
tafamidis p.231, 234, 236
TDF p.103, 108, 114, 117, 123
telepharmacy p.132
tenofovir p.103, 113
tenofovir disoproxil fumarate p.103, 114
TESLA part B p.58
tetrodotoxin p.40, 41, 42, 44, 45

THC p.288
thrombin p.340
thromboprophylaxis p.411
tinnitus p.401
tixagevimab p.79, 81
topical PUVA p.456
total corneal fluorescein staining p.428
transthyretin p.231, 232
transthyretin tetramer p.240
TRAVERSE trial p.252
triple therapy p.263
TTR tetramer p.233, 236
tubulin p.309
tubulin-colchicine complex p.309

U

unfractionated heparin p.339
unplanned extubation p.173

V

venous thromboembolism p.322, 410
venous thrombosis p.339
VENTURE trial p.253
VERTIS CV p.224
vonoprazan-amoxicillin dual therapy p.265
vonoprazan-based triple therapy p.263
VTE p.322, 410

บทความปริทัศน์ (Review Article)

บทบาทของสารสกัดปรับมาตรฐานจากใบแปะก๊วยในการรักษาอาการเสียงดังในหู401
สุรัชย์ ชีววิวัฒน์

ยาชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือดโดยตรง
สำหรับการรักษาโรคหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคมะเร็ง409
ทักษิณ จันทร์สิงห์, ปุณยวีร์ พิษสะกะ, ภาสุนัน ดำรงค์คงชัย

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

Perfluorohexyloctane: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคตาแห้ง422
ลลิตทิพย์ ภัทรแสงไทย

Edaravone ทางเลือกใหม่สำหรับโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง433
สมลักษณ์ หิริบุญโชค

Psoralen-UVA กับการรักษาโรคสะเก็ดเงิน446
ฉัชนันท์ กาญจนอลงกรณ์

ดัชนี (Index)462

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล