



นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

- ขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่เหมาะสม และปัจจัยที่มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น
ที่ทำให้ค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วงเป้าหมาย 1
สกนวรรณ พวงหอม, มาศชุต สวรรณชัย
- ผลของการให้คำปรึกษาของเภสัชกรในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ 12
พิชากานต์ กุ่มเมือง, จงกลณี แสนทอน
- การศึกษาความคงสภาพของยาฉีด morphine sulfate 1 mg/mL ใน polypropylene syringes 21
นันทิดา สุขศรีดาวเดือน, วรสิทธิ์ วงศ์สุทธิเลิศ, บดินทร์ ติวสุวรรณ

พิษวิทยา (Toxicology)

- ภาวะพิษจากแมงกะพรุน 34
วุฒิเชษฐ รุ่งเรือง, ฐิติพล เยาวลักษณ์

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

- วอทีออกซิทีน: ยาต้านเศร้าชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์ได้หลายรูปแบบ 42
ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, ทวนธน บุญลือ

บทความปริทัศน์ (Review Article)

- ยาใหม่สำหรับรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน 52
รัฐพร โลหะวิศวานิช
- Lecanemab: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคอัลไซเมอร์ 69
สุวิชา สเวกุลชล
- แนวทางการจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 83
ณัฐวัฒน์ วาศัตร์พัฒน์, ชนิตา อมรประภัสร์ชัย
- การใช้ยา dexmedetomidine เพื่อการป้องกันการเกิดภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด 98
กันต์กนก ชัยผดุง

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

- Asciminib: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์ 110
สุวิชา สเวกุลชล

Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล



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

วัตถุประสงค์

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

ที่ปรึกษา

(Consultants)

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

บรรณาธิการ

(Editor in Chief)

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

รองบรรณาธิการ

(Associate Editors)

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

กองบรรณาธิการ

(Editorial Board)

รศ.ดร.ภก. จีรพงศ์ สุขศิริวรพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ญ.เจนนิษฐ์ มีนวัฒนา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ญ. ศยามล สุขชา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ภก. ศุภทัต ชุมนุวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ศ.ญ. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
รศ.ดร.ภก. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผศ.ดร.ญ. สิริพรรณ พัฒนาฤดี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ศ.ดร.ญ. นฤมล เจริญศิริพรกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.ภก. 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 เลาหจิรพันธ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
ภญ. อัมพร อยู่บาง สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ผู้จัดการวารสาร ภญ. มยุรี องค์กรเจริญ
(TJHP Manager)

ฝ่ายเทคนิคและศิลป์ ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ
(Technical Support & Graphic Design)

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 34 ฉบับที่ 1 ม.ค. - เม.ย. 2567

Vol 34 No 1 Jan - Apr 2024

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

ขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่เหมาะสม และปัจจัยที่มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น

ที่ทำให้ค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วงเป้าหมาย 1
สกนวรรณ พวงหอม, มาศชุตตา สุวรรณชัย

ผลของการให้คำปรึกษาของเภสัชกรในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ 12
พิชากานต์ กุ่มเมือง, จงกลณี แสนทอง

การศึกษาความคงสภาพของยาฉีด morphine sulfate 1 mg/mL ใน polypropylene syringes 21
นนทิดา สุขศรีดาวเดือน, วรสิทธิ์ วงศ์สุทธิเลิศ, บดินทร์ ดิวิสุวรรณ์

พิษวิทยา (Toxicology)

ภาวะพิษจากแมงกะพรุน 34
วุฒิเชษฐ รุ่งเรือง, ฐิติพล เขาวลัษณ์

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

วอทีออกซิทีน: ยาต้านเศร้าชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์ได้หลายรูปแบบ 42
ธนรัตน์ สรवलเสน่ห์, ทวนธน บุญลือ

บทความปริทัศน์ (Review Article)

ยาใหม่สำหรับรักษาโรคปอดอักเสบไม่เกรน 52
รัฐพร โลหะวิศวานิช

Lecanemab: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคอัลไซเมอร์ 69
สุวิชา สเวกุลชล

แนวทางการจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 83
ณัฐวัฒน์ วาสน์พัฒน, ชนิตา อมรประภัสร์ชัย

การใช้ยา dexmedetomidine เพื่อการป้องกันการเกิดภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด 98
กันต์กนก ชัยผดุง

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

Asciminib: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอิลอยด์ 110
สุวิชา สเวกุลชล

บทบรรณาธิการ

วารสารฉบับแรกของปี พ.ศ. 2567 มีบทความน่าสนใจ 10 เรื่อง

เริ่มด้วยนิพนธ์ต้นฉบับจำนวน 3 เรื่อง ได้แก่ (1) ขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่เหมาะสม และปัจจัยที่มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่ทำให้ค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วงเป้าหมาย (2) ผลของการให้คำปรึกษาของเภสัชกรในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ (3) การศึกษาความคงสภาพของยาฉีด morphine sulfate 1 mg/mL ใน polypropylene syringes

ตามมาด้วยบทความพิษวิทยา จำนวน 1 เรื่อง คือเรื่อง ภาวะพิษจากแมงกะพรุน ผู้ที่ลงเล่นน้ำทะเลมีโอกาสสัมผัสกับแมงกะพรุนนี้ แล้วอาจมีอาการเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและรุนแรง เช่น กล้ามเนื้อหายใจเป็นอัมพาต หัวใจเต้นผิดปกติ หายใจตามด้วยหัวใจล้มเหลว จนทำให้เสียชีวิตได้

บทความข้อมูลยา 1 เรื่อง ชื่อเรื่องว่า วอทิออกซีทีน: ยาต้านเศร้าชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์ได้หลายรูปแบบ

นิพนธ์ปริทัศน์ 4 เรื่อง คือ (1) ยาใหม่สำหรับรักษาโรคปอดศีรษะไมเกรน (2) Lecanemab: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคอัลไซเมอร์ (3) แนวทางการจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (4) การใช้ยา dexmedetomidine เพื่อการป้องกันการเกิดภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด

บทความที่ 10 ของวารสารฉบับนี้เป็นบทความการศึกษาต่อเนื่อง เป็นเรื่องของ Asciminib: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์ ผู้อ่านสามารถอ่านบทความการศึกษาต่อเนื่องและเก็บสะสมหน่วยกิตได้โดยเข้าไปที่ www.ccpe.pharmacycouncil.org และตอบคำถาม

รองศาสตราจารย์ ดร. เภสัชกรหญิง บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์
บรรณาธิการ

ขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่เหมาะสม และปัจจัยที่มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น ที่ทำให้ค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วงเป้าหมาย

Optimum Initial Dose of Warfarin and Factors Affecting the Initial Dose of Warfarin to Achieve the Target INR

สกนวรรณ พวงหอม, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลหัวหิน

ผู้พิมพ์หลัก e-mail: yamaihuahin@gmail.com

มาศชуда สุวรรณชัย, ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลหัวหิน

e-mail: palm.matchu@gmail.com

Sakonwan Pounghom, B.Pharm.,

M.Pharm. (Clinical Pharmacy)

Pharmacy Department, Hua-hin Hospital

Corresponding author e-mail: yamaihuahin@gmail.com

Matchuda Suwanthai, B.Pharm.

Pharmacy Department, Hua-hin Hospital

e-mail: palm.matchu@gmail.com

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: วาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายชนิด โดยเฉพาะโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก และโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด แต่วาร์ฟารินมีช่วงการรักษาแคบ มีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ซับซ้อน เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ง่าย และอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่เหมาะสม ที่ทำให้ค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา และหาปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้ค่าไอเอ็นอาร์ของผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินอยู่ในช่วงเป้าหมาย

วิธีวิจัย: ศึกษาแบบย้อนหลัง ณ โรงพยาบาลทั่วไปขนาด 340 เตียง ในจังหวัดประจวบคีรีขันธ์ โดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกที่โรงพยาบาลตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2562 ถึง 30 กันยายน 2565 และติดตามค่าไอเอ็นอาร์ในช่วงการรักษาอย่างน้อย 1 ครั้งในช่วง 7 - 90 วันแรกหลังเริ่มยา

Abstract

Background: Warfarin, an oral anticoagulant, plays an important role in the treatment of heart diseases and various blood vessel conditions, especially atrial fibrillation, embolic stroke, deep vein thrombosis, and pulmonary embolism. Despite its efficacy, warfarin has a narrow therapeutic range, complex pharmacokinetics and pharmacodynamics, potential drug interactions, and adverse effects.

Objectives: This study aims to determine the appropriate initial dose of warfarin and the attainment of the international normalized ratio (INR) within the therapeutic range. Additionally, the study determines the factors that influence the starting dose of warfarin to maintain patients' INR within the target range.

Methods: A retrospective study was conducted at a general hospital of 340 beds in Prachuap Khiri Khan province. Data from October

รับบทความ: 25 กันยายน 2566

แก้ไข: 25 พฤศจิกายน 2566

ตอบรับ: 26 พฤศจิกายน 2566

ผลการวิจัย: พบว่ามีผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกตามเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด 95 คน อายุเฉลี่ย 62.78 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยมีค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วงการรักษาครั้งแรกเท่ากับ 35.28 ± 26.15 วัน ในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมอยู่ในช่วง 2.0-2.9 มิลลิกรัม/วัน ขณะที่ผู้ป่วยภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึกได้รับขนาดยาที่สูงกว่า คือ 3.0-5.0 มิลลิกรัม/วัน ผลการวิเคราะห์แบบ multiple linear regression พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเริ่มให้ขนาดวาร์ฟาริน ได้แก่ อายุ การมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก และการได้ค่าไอเอ็นอาร์ที่สามารถเข้าช่วงเป้าหมายภายใน 7 วัน ล้วนมีผลต่อขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น

สรุปผล: ควรมีการนำสมการขนาดยาเริ่มต้นที่ได้จากการศึกษาไปศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสม และเก็บข้อมูลเปรียบเทียบกับกรเริ่มยาแบบปกติต่อไป

คำสำคัญ: ขนาดยาเริ่มต้น; วาร์ฟาริน; ไอเอ็นอาร์; ปัจจัยที่มีผลต่อขนาดวาร์ฟาริน

การอ้างอิงบทความ:

สกนวรรณ พวงหอม, มาศชุต สวรรณชัย. ขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่เหมาะสม และปัจจัยที่มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่ทำให้ค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วงเป้าหมาย. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(1):1-11.

1, 2019 to September 30, 2022 of patients who firstly received warfarin were collected. The patients with at least one INR measurement within 7-90 days after commencing warfarin treatment were included in the study.

Results: The study included 95 patients who initiated warfarin treatment. The average age was 62.78 years. The mean time of the therapeutic time in range was 35.28 ± 26.15 days. Patients with atrial fibrillation had the optimal initial dose ranged from 2.0 to 2.9 mg/day, while patients with deep vein thrombosis had higher dose ranged from 3.0 to 5.0 mg/day. The multiple linear regression analysis indicated that age, the presence of deep vein thrombosis, and patients whose INR was within 7 days all influenced the initial warfarin dose.

Conclusion: The initial dose equation obtained from the study should be adapted, and data collection should continue in comparison to the standard drug initiation process.

Keyword: initial dose; warfarin; INR; factors affecting warfarin dose

Citation:

Pounghom S, Suwanthai M. Optimum initial dose of warfarin and factors affecting the initial dose of warfarin to achieve the target INR. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(1):1-11.

บทนำ

วาร์ฟาริน เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายชนิด ถึงแม้ว่าจะมีประสิทธิภาพดีในการรักษา แต่วาร์ฟารินมีช่วงการรักษาแคบ มีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ซับซ้อน เกิดอันตรกิริยาระ-

หว่างยาได้ง่าย และมีอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง¹ เนื่องจากยามีผลลดปริมาณ vitamin K dependent coagulation factors โดยจะมีผลในการลด prothrombin (factor II) และ factor X มากกว่า factor VII และ factor IX ปริมาณ vitamin K dependent coagulation factors จะลดลงประมาณร้อยละ 30-50 และทำให้ ac-

tivity ของ clotting factors ที่ถูกสร้างขึ้นหลังได้รับยา ลดลงเหลือประมาณร้อยละ 10-40 จากระดับปกติ แต่อย่างไรก็ตามยาไม่มีผลต่อ clotting factors ที่ถูกกระตุ้นแล้วและยังเหลือในกระแสเลือดก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยาดังนั้นระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาจึงขึ้นกับเวลาที่ carboxylated clotting factors ที่เหลืออยู่จะถูกกำจัดออกไป โดยค่าครึ่งชีวิตของ factor VII ประมาณ 6 ชั่วโมง factor IX ประมาณ 24 ชั่วโมง factor X ประมาณ 40 ชั่วโมงและ prothrombin นานที่สุดคือ 60-72 ชั่วโมง ดังนั้นหลังเริ่มใช้ยาหรือปรับขนาดยาจึงอาจต้องใช้เวลาถึง 7-10 วันหรือนานกว่า จึงจะเห็นผลของยาได้อย่างเต็มที่^{2,3}

กระทรวงสาธารณสุขโดยกองบริหารการสาธารณสุข ได้ดำเนินโครงการพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (service plan) สาขาโรคหัวใจ หนึ่งในนั้นคือพัฒนาการให้บริการคลินิกวาร์ฟาริน และได้กำหนดให้มีคลินิกวาร์ฟารินในโรงพยาบาลระดับ A – F2 ดำเนินการโดยทีมสหวิชาชีพ โดยกำหนดเป็นตัวชี้วัดระบบยา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินได้รับการดูแลโดยเภสัชกรมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 ผู้ป่วยมีค่า INR (international normalized ratio) อยู่ในช่วงการรักษามากกว่าร้อยละ 65 ผู้ป่วยที่ได้รับวาร์ฟารินเกิด thromboembolic event น้อยกว่าร้อยละ 5 และมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เลือดออกร้ายแรงจากวาร์ฟาริน (major bleeding) น้อยกว่าร้อยละ 5⁴

มีหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงให้เห็นว่าการจัดตั้งคลินิกวาร์ฟารินสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา ให้ค่าการแข็งตัวของเลือดเข้าเป้าหมายมากขึ้นและลดภาวะแทรกซ้อนต่อผู้ป่วยได้ การทำงานของเภสัชกรร่วมกับทีมสหวิชาชีพในคลินิกมีความสำคัญเป็นอย่างมาก โรงพยาบาลหัวหินเป็นโรงพยาบาลแม่ข่ายในการดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับวาร์ฟาริน มีบทบาทหลักคือเป็นพี่เลี้ยงและที่ปรึกษาให้ทีมสหวิชาชีพโดยเฉพาะเภสัชกรในจังหวัดประจวบคีรีขันธ์และในเขตบริการสุขภาพที่ 5 จากผลการปฏิบัติงานในช่วง 3 ปีล่าสุดคือ 2562 - 2565 พบว่าผู้ป่วยที่ใชวาร์ฟารินในการดูแลของโรงพยาบาลหัวหินเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยในปี 2565 มี

ผู้ป่วยที่รักษาและรับยาวาร์ฟารินในโรงพยาบาลหัวหิน 723 คน และมารับการติดตามค่า INR เพื่อปรับยาและได้รับคำแนะนำจากเภสัชกรทั้งสิ้น 3,616 ครั้ง/ปี ในผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยาครั้งแรกมีการเริ่มใช้ยาในขนาดที่แตกต่างกันตั้งแต่ 0.5 – 5 มิลลิกรัมต่อวัน และมีระยะเวลาที่ INR เข้าช่วงการรักษาแตกต่างกันตั้งแต่ 7 วัน ถึงมากกว่า 1 ปี เมื่อติดตามตัวชี้วัด service plan โรคหัวใจและหลอดเลือดพบว่าไม่มีอุบัติการณ์การเกิด thromboembolic event และพบการเกิดภาวะเลือดออกขั้นรุนแรง 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.09 แต่ยังไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยมี time therapeutic range (TTR) มากกว่าร้อยละ 65 ได้

จากการทบทวนวรรณกรรม ปัจจัยเรื่อง เพศ⁵ อายุ⁶⁻⁹ น้ำหนัก⁷⁻⁹ ส่วนสูง⁸ โรคร่วม^{9,10} ข้อบ่งใช้วาร์ฟาริน¹¹ ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาครั้งแรก^{12,13} และยาที่ใช้ร่วมกัน¹⁴ มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินและค่า INR ผู้วิจัยจึงมีแนวคิดว่าการได้รับขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสม และศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อขนาดวาร์ฟาริน น่าจะเป็นจุดเริ่มต้นที่จะทำให้ INR อยู่ในช่วงการรักษาได้มากขึ้นและรวดเร็วขึ้นร่วมกับการให้ความรู้คำแนะนำเกี่ยวกับยาและการปฏิบัติตัวแก่ผู้ป่วย ค้นหาปัญหาการใช้ยาและร่วมกันแก้ไขปัญหา รวมถึงได้มีการแนะนำการปรับขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย จะสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาและลดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อตัวผู้ป่วยได้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่เหมาะสม ที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา
2. เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้ระดับ INR ของผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินอยู่ในช่วงเป้าหมาย

นิยามศัพท์เฉพาะ

ผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟาริน หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยและสั่งใช้วาร์ฟารินจากแพทย์เป็นครั้งแรก โดยจะมีการให้ความรู้เรื่องโรคและยาจากเภสัชกร ให้สมุดประจำตัว และใช้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน

ขนาดยาเริ่มต้น หมายถึง ขนาดวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยได้รับจริง โดยวิธีการคำนวณการปรับยา จะคิดเป็นมิลลิกรัมต่อสัปดาห์ แล้วหาร 7 วัน เป็นขนาดยาต่อวัน

โรคร่วม หมายถึง โรคประจำตัวอื่นที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ และทำการรักษาต่อเนื่องร่วมกับข้อบ่งใช้ของโรคที่ต้องใช้วาร์ฟาริน

ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา หมายถึง การติดตามผลการรักษาจากวาร์ฟาริน จะมีการเจาะเลือดติดตามค่า INR ซึ่งมีค่าเป้าหมายที่ 2.0-3.0 ยกเว้นข้อบ่งใช้วาร์ฟารินจากการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจแบบโลหะที่ตำแหน่งไมทรัล (mechanical mitral valve replacement) ที่มีเป้าหมายค่า INR 2.5-3.5

ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาครั้งแรก หมายถึง ระยะเวลาที่ได้ติดตามค่า INR และอยู่ในช่วง 2.0-3.0 ครั้งแรกหลังเริ่มยา จากการศึกษาได้นำมาจัดกลุ่มแบ่งเป็นช่วงคือ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน 8-14 วัน 15-30 วัน และ 31-90 วัน

ยาที่ใช้ร่วม หมายถึง ยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกันขณะที่เริ่มวาร์ฟารินครั้งแรกจนถึงช่วง 3 เดือนที่ติดตาม ซึ่งอาจมีผลต่อระดับ INR ของผู้ป่วย

อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) หมายถึง การให้ยาร่วมกับยาอื่นหรืออาหารหรือสมุนไพร หรือภาวะร่างกายบางอย่างที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยา (เช่น มีการติดเชื้อ ภาวะ heart failure เป็นต้น) แล้วเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาหรือโรค ส่งผลต่อการรักษาทำให้การออกฤทธิ์ของยาเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งอาจจะทำให้การรักษาไม่ได้ผล หรือเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction; ADR) หมายถึง ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ได้ตั้งใจและอาจจะก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ใช้ยา โดยอาการดังกล่าวอาจเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ เพื่อการป้องกัน วินิจฉัย บรรเทา และบำบัดรักษาโรค แต่ไม่รวมถึงการใช้ยาเกินขนาดโดยอุบัติเหตุหรือตั้งใจ ตลอดจนการใช้ยาในทางที่ผิด ในที่นี้หมายถึงรวมถึงผลหรืออาการข้างเคียงจากยา (side effect) ที่อาจเกิดขึ้นหรืออาจทำให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยและปฏิกิริยาแพ้ยาแบบต่าง ๆ

ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding)
หมายถึง ภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องมีการให้เลือดอย่างน้อย 2 ยูนิต

Thromboembolism หมายถึง ภาวะที่ลิ่มเลือดหลุดไปอุดตันหลอดเลือดดำบริเวณอวัยวะที่ขา (deep vein thrombosis) ปอด (pulmonary embolism) และสมอง (embolic stroke) ที่เป็นอันตรายต่ออวัยวะนั้น หรือทำให้เสียชีวิตได้

วัตถุประสงค์และวิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) เพื่อหาขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาที่เหมาะสมในช่วง 3 เดือนแรก และปัจจัยที่มีผลต่อระดับ INR ของผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินที่เข้ารับการรักษที่โรงพยาบาลทั่วไปขนาด 340 เตียงในจังหวัดประจวบคีรีขันธ์ โดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกจากโปรแกรม Warfarin Registry Network (WaRN) และข้อมูลจากโปรแกรม medical2020 โรงพยาบาลหัวหิน ในช่วงตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2562 ถึง 30 กันยายน 2565 รวมเวลา 3 ปี การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาและรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลหัวหิน เลขที่โครงการ COE023/2566 ลงวันที่ 16 มิถุนายน 2566

ประชากร

คือผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกที่โรงพยาบาลหัวหินซึ่งเป็นโรงพยาบาลทั่วไป ขนาด 340 เตียง ในจังหวัดประจวบคีรีขันธ์ ในช่วงตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2562 ถึง 30 กันยายน 2565 และติดตามค่า INR ได้อย่างน้อย 1 ครั้งในช่วง 7-90 วันแรกหลังเริ่มยา

การคำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่าง ใช้โปรแกรม G*power 3.1 โดยกำหนดค่า effect size = 0.15 แอลฟา error = 0.05 power = 0.8 และจำนวนตัวแปรที่ศึกษา = 8 คำนวณได้ sample size = 55

กลุ่มตัวอย่าง ประชากรตามเกณฑ์คัดเข้า ดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษา

1. ผู้ป่วยสุขภาพดีไทยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกที่โรงพยาบาลหัวหิน ในช่วงตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2562 ถึง 30 กันยายน 2565
2. ผู้ป่วยได้รับความรู้เรื่องวาร์ฟารินผ่านคำแนะนำการใช้ยาและการปฏิบัติตัวโดยเภสัชกรแล้ว และได้สมุดประจำตัวผู้ป่วยใช้วาร์ฟารินเป็นที่เรียบร้อย
3. ผู้ป่วยรักษาต่อเนื่องที่โรงพยาบาลหัวหิน และสามารถติดตามค่า INR ได้อย่างน้อย 1 ครั้งในช่วง 7 - 90 วันแรกหลังเริ่มยา

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ร่วมการศึกษาออก

1. มีข้อมูลไม่ครบถ้วน
2. กรณีผู้ป่วยใน มีการนอนโรงพยาบาลซ้ำในช่วง 90 วันแรกหลังเริ่มยา
3. กรณีผู้ป่วยนอก มีการนอนโรงพยาบาลไม่ว่าจะสาเหตุใด ๆ ในช่วง 90 วันแรกหลังเริ่มยา
4. มีอาการเลือดออกจนต้องหยุดยาชั่วคราว หรือให้ antidote (vitamin K) หรือ FFP

ตัวแปรที่ศึกษา

1. ตัวแปรต้น คือ ลักษณะจำเพาะของตัวผู้ป่วย ประกอบด้วย เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคร่วม ข้อบ่งใช้วาร์ฟาริน ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาครั้งแรก และยาที่ใช้ร่วมกัน
2. ตัวแปรตาม คือ ขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้ระดับ INR ของผู้ป่วยอยู่ในช่วงเป้าหมาย

ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

1. ดำเนินการเก็บข้อมูล โดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกจากโปรแกรม medical2020 และ Warfarin Registry Network (WaRN) ประกอบด้วย เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคร่วม ข้อบ่งใช้วาร์ฟาริน ระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาครั้งแรก ยาที่ใช้ร่วมกัน และขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่ทำให้ระดับ INR ของผู้ป่วยอยู่ในช่วงเป้าหมาย

2. การวิเคราะห์ข้อมูล ประกอบด้วย

2.1 วิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรต้น และตัวแปรตาม ด้วยค่าสถิติเชิงพรรณนา แสดงเป็นค่าร้อยละ สัดส่วน ค่า

เฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2.2 วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้ค่าไอเอ็นอาร์อยู่ในช่วง วิเคราะห์ความสัมพันธ์ใช้ chi-square และ regression analysis และกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$ โดยใช้โปรแกรม STATA version 14.1 ลิขสิทธิ์ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

ผลการวิจัย

จากผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินครั้งแรกทั้งหมด 95 คน พบว่ามีอายุเฉลี่ย 62.78 ปี เป็นเพศหญิง 51 คน (ร้อยละ 53.68) มีข้อบ่งใช้คือโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (AF) 72 คน (ร้อยละ 75.79) ทุกคนมีค่า INR เป้าหมายเท่ากับ 2.0–3.0 มีโรคร่วมคือความดันโลหิตสูง 69 คน (ร้อยละ 72.63) ยาโรคประจำตัวอื่นที่มีใช้ร่วมกับวาร์ฟารินมากที่สุดคือกลุ่ม statin 45 คน (ร้อยละ 47.37) เป็นการเริ่มยาขณะรักษาตัวในโรงพยาบาล 53 คน (ร้อยละ 55.79) ดัง

ตารางที่ 1

ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาครั้งแรกเท่ากับ 35.28 ± 26.15 วัน โดยผู้ป่วยนอกใช้เวลาเฉลี่ย 42.67 ± 29.11 วัน และผู้ป่วยในใช้เวลาเฉลี่ย 29.43 ± 22.11 วัน โดยขนาดยาต่อวันที่ทำให้ INR อยู่ในช่วงการรักษาแยกตามข้อบ่งใช้ พบว่าในผู้ป่วย AF ขนาดยาที่เหมาะสมอยู่ในช่วง 2.0-2.9 มิลลิกรัม/วัน โดยผู้ป่วยร้อยละ 55.6 ใช้อยู่ในขนาดดังกล่าว ขนาดยาเฉลี่ยที่ใช้เท่ากับ 2.52 มิลลิกรัม/วัน ขณะที่ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (DVT) มีขนาดยาสูงกว่า คือ 3.0-5.0 มิลลิกรัม/วัน (ร้อยละ 83.3) ขนาดยาโดยเฉลี่ยเท่ากับ 3.80 ± 1.08 มิลลิกรัม/วัน ดังตารางที่ 2 และผลการติดตามค่า INR หลังจากเข้าช่วงเป้าหมายการรักษาไปอีก 1 ครั้งต่อมาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ ค่า INR ยังคงอยู่ในช่วงการรักษา 56 ครั้ง (ร้อยละ 60.87)

การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้ระดับ INR ของผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินอยู่ในช่วงเป้าหมาย ทำการทดสอบ collinearity ของตัวแปรอิสระพบว่า ทุกตัวมีค่า VIF น้อยกว่า 2 และ tole-

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) [n = 95]
อายุเฉลี่ย (ปี)	62.78±14.72
≤64 ปี	46 (48.42)
65-74 ปี	28 (29.47)
≥ 75 ปี	21 (22.11)
เพศ	
หญิง	51 (53.68)
ชาย	44 (46.32)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	61.17±13.26
ข้อบ่งใช้	
หัวใจเต้นผิดจังหวะ (AF)	72 (75.79)
หัวใจเต้นผิดจังหวะร่วมกับลิ่มเลือดอุดตันที่สมอง (stroke)	15
หัวใจเต้นผิดจังหวะร่วมกับภาวะหัวใจล้มเหลว (HF)	14
หัวใจเต้นผิดจังหวะร่วมกับโรคลิ้นหัวใจ (VHD)	7
การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเอออร์ติก (AVR)	1 (1.05)
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (VTE)	18 (18.95)
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (DVT)	12 (12.63)
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำที่ปอด (PE)	6 (6.32)
อื่น ๆ	4 (4.21)
โรคประจำตัว ¹	
ความดันโลหิตสูง	69 (72.63)
ไขมันในเลือดสูง	30 (31.58)
เบาหวาน	13 (13.68)
หัวใจวาย	14 (14.74)
ภาวะสมองขาดเลือด (stroke)	15 (15.79)
โรคไตเรื้อรัง (CKD)	12 (12.63)
ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน	4 (4.21)
ยาที่ใช้ร่วม ²	
ยาลดไขมันกลุ่ม statin	45 (47.37)
Antiplatelet (aspirin, clopidogrel)	22 (23.16)
Amiodarone	11 (11.58)
Digoxin	11 (11.58)
Omeprazole	41 (43.16)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษา (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) [n = 95]
ยารักษาโรคเบาหวาน	13 (13.68)
ยารักษาโรคความดันโลหิตสูง	71 (74.74)
ยาปฏิชีวนะ (cephalosporin, meropenem, co-amoxiclav, clindamycin)	6 (6.32)
ยารักษาภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน	4 (4.21)
ยากันชัก (phenytoin, valproic acid)	2 (2.11)

¹ ผู้ป่วยหนึ่งราย มีโรคประจำตัวมากกว่า 1 โรค

² ผู้ป่วยหนึ่งราย มีประวัติการใช้ยามากกว่า 1 ชนิด

ตารางที่ 2 ขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา แยกตามข้อบ่งใช้

ข้อบ่งใช้	จำนวนผู้ป่วย (ราย) แยกตามขนาดยาที่ได้รับต่อวัน						ขนาดวาร์ฟาริน (มิลลิกรัม)	
	< 2*	2.0-2.9*	3.0-3.9*	4.0-4.9*	> 5*	รวม	เฉลี่ยต่อวัน	เฉลี่ยต่อสัปดาห์
AF	11	40	15	5	0	72	2.52±0.73	17.67±5.13
AVR	1	0	0	0	0	1	1.50	10.50
DVT	0	2	3	4	3	12	3.80±1.08	26.58±7.55
PE	0	2	2	1	1	6	3.58±1.06	25.38±7.38
Other	0	1	2	1	0	4	3.41±0.86	23.88±6.05
Total	12	45	23	11	4	95	2.78±0.94	19.45±6.57

* ขนาดวาร์ฟาริน (มิลลิกรัม) ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน

AF = atrial fibrillation

AVR = aortic valve replacement

DVT = deep vein thrombosis

PE = pulmonary embolism

Other = cerebral venous thrombosis 1 ราย และ embolism and thrombosis 3 ราย

rance มากกว่า 0.4 จึงนำปัจจัยทั้งหมดเป็นตัวแปรอิสระในการวิเคราะห์ multiple linear regression ด้วยวิธีแบบ backward stepwise ดัง**ตารางที่ 3** ผลการ

วิเคราะห์พบว่า อายุ ข้อบ่งใช้ DVT ผู้ป่วยที่ INR เข้าช่วงภายใน 7 วัน มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นได้เป็นดังสมการ

$$\text{ขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นต่อวัน} = 4.72 + 0.79 (\text{DVT}) - 0.03 (\text{อายุ}) - 0.48 (\text{ผู้ป่วยที่ INR เข้าช่วงใน 7 วัน})$$

- DVT : ผู้ป่วยที่เป็นหลอดเลือดดำบริเวณอวัยวะที่ขา (deep vein thrombosis) เป็น=1 ไม่เป็น=0
- อายุ : อายุจริงของผู้ป่วย หน่วยเป็นปี
- ผู้ป่วยที่ INR เข้าช่วงใน 7 วัน : ระยะเวลาที่ได้ติดตามค่า INR และอยู่ในช่วง 2.0-3.0 ครั้งแรกหลังเริ่มยา ถ้าผู้ป่วยที่ INR เข้าช่วงใน 7 วันแทนค่า=1 ถ้าไม่เข้าช่วงใน 7 วันหรือไม่มีการติดตาม INR ในช่วง 7 วันแรก=0

อภิปรายผล

จากผลการวิจัย ขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมที่ทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยเข้าช่วงการรักษาใน 90 วัน ขนาดยาเฉลี่ยเท่ากับ 2.78 ± 0.94 มิลลิกรัม/วัน สอดคล้องกับงานวิจัยของบุญทริกา สุวรรณวิบูรณ์ และคณะ¹³ พบว่าขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมกับคนไทยคือ 3 มิลลิกรัม/วัน และในงานวิจัยของ Gao W และคณะ¹¹ พบว่า การทำนายขนาดยาตามข้อบ่งใช้มีความแม่นยำกว่า ทำให้การใช้ยามีประสิทธิภาพและผู้ป่วยมีความปลอดภัยมากขึ้น การศึกษาครั้งนี้จึงมีการแยกขนาดยาที่ใช้ตามข้อบ่งใช้ และพบว่าผู้ป่วยที่เป็น venous thromboembolism จะใช้ขนาดยาสูงกว่า AF คือขนาดยาเฉลี่ยเท่ากับ 3.73 ± 1.04 มิลลิกรัม/วัน ในขณะที่ AF ขนาดยาเฉลี่ยเท่ากับ 2.52 ± 0.73 มิลลิกรัม/วัน อาจเนื่องมาจากกลุ่มผู้ป่วย VTE ทั้งหมด 18 คน มีอายุน้อยกว่า (เฉลี่ย 48.8 ปี) กลุ่มผู้ป่วย AF ทั้งหมด 72 คน (เฉลี่ย 67.2 ปี) ทำให้ VTE ใช้ขนาดยาสูงกว่า AF

จากผลการศึกษา พบว่าผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะใช้ขนาดยาเริ่มต้นลดลงเมื่อมีอายุมากขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาของ สิริระ ชวรศรัณย์และคณะ⁶ กรรณิกา เหมือนจันทร์แจ่ม⁷ กิตติศักดิ์ พนมพงศ์และคณะ⁸ พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินในขนาดคงที่คือ อายุ โดยผู้ป่วยที่มีอายุน้อย จะมีความต้องการขนาดยาที่น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของผู้ป่วยสูงอายุ อัตราการกรองของไต

ลดลง การทำงานของระบบเอนไซม์ในตับลดลง ซึ่งส่งผลลดประสิทธิภาพการกำจัดยาออกจากร่างกาย และมีความไวต่อยาบางชนิดเพิ่มขึ้น และจากการศึกษาของกรรณิกา เหมือนจันทร์แจ่ม⁷ ยังพบว่าในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักที่มากก็จะมีความต้องการขนาดยาในปริมาณที่สูงด้วย เช่นเดียวกับการศึกษาของ Yang W และคณะ¹² อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้พบว่าน้ำหนักไม่มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้น อาจเนื่องมาจากมีค่าน้ำหนักที่แตกต่างกันในกลุ่มตัวอย่าง น้อยสุดที่ 38 กิโลกรัม และมากที่สุดคือ 105.6 กิโลกรัม จึงทำให้ผลแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้า

การศึกษานี้ผู้ป่วยที่มี INR เข้าช่วงการรักษาภายใน 7 วัน มีแนวโน้มที่จะต้องลดขนาดยาลง เนื่องจากวาร์ฟารินจะยับยั้งการสร้าง vitamin K dependent coagulation factors ประกอบด้วย prothrombin (factor II), factor VII, IX และ X ซึ่งระยะเวลาการออกฤทธิ์ของวาร์ฟารินจะขึ้นกับระยะเวลาที่ carboxylated clotting factors ที่เหลืออยู่จะถูกกำจัดออกไปโดยค่าครึ่งชีวิตของ factor VII ประมาณ 6 ชั่วโมง factor IX ประมาณ 24 ชั่วโมง factor X ประมาณ 40 ชั่วโมง และ prothrombin (factor II) นานที่สุด 60-72 ชั่วโมง² และจากงานวิจัยของ Yang W และคณะ¹² เพื่อหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการที่ INR จะเข้าเป้าหมายรวดเร็วและปลอดภัยในผู้ป่วย 487 คน พบว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลได้รับ

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่อขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้ระดับ INR ของผู้ป่วยที่เริ่มใช้วาร์ฟารินอยู่ในช่วงเป้าหมาย

ตัวแปรที่ศึกษา	Coef.	Std. Err.	t	p-value	95% CI; lower to upper
อายุ	-0.0315	0.005	-6.06	0.000	-0.419 to -0.021
Deep vein thrombosis	0.789	0.229	3.44	0.001	0.333 to 1.246
INR เข้าช่วงเป้าหมายภายใน 7 วัน	-0.4789	0.222	-2.15	0.034	-0.920 to -0.037
F = 23.19, p-value = 0.000, R-squared = 0.433, Adj R-squared = 0.415					

Multiple linear regression analysis; p-value < 0.05

วาร์ฟารินขนาดเริ่มต้น ≥ 3 มก./วัน มีแนวโน้มที่จะบรรลุเป้าหมาย INR ครั้งแรกอย่างรวดเร็ว เฉลี่ย 6.0 ± 3.2 วัน แต่ก็มีอุบัติการณ์ที่พบว่า INR > 4 มากกว่ากลุ่มที่ INR เข้าช่วงช้ากว่า แต่อุบัติการณ์การเกิดเลือดออกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นหลังเริ่มใช้วาร์ฟาริน จะเห็นผลของยาอย่างเต็มที่ไ้ระยะเวลาประมาณ 10-14 วัน หาก INR เข้าช่วงการรักษาก่อนระดับยาครั้งที่ 14 วัน เมื่อระดับวาร์ฟารินคงที่จะมีแนวโน้มที่ค่า INR จะเกินช่วงเป้าหมาย จึงแนะนำให้เจาะ INR เพื่อดูแนวโน้มการออกฤทธิ์ของยา เป็นการเฝ้าระวังและป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้

จากการศึกษาของ Pongbangli และคณะ⁹ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟาริน 640 คน ทดลองการใช้สูตรคำนวณขนาดยาอย่างง่าย $3.2 - (0.03 \times \text{อายุ(ปี)}) + (0.02 \times \text{น้ำหนัก(kg)})$ (ลดขนาดยาลง 10% ถ้ามีโรคประจำตัว heart failure หรือ stroke) สามารถทำให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่เหมาะสม 41% และในผู้ป่วยกลุ่ม heart failure หรือ stroke พบว่าทำให้ผู้ป่วยได้รับยาขนาดสูงเกินไป 23% เทียบกับการให้ยาปกติผู้ป่วยได้รับยาขนาดสูงเกินไปถึง 53% ดังนั้นการใช้สูตรคำนวณขนาดยาอาจจะมีประโยชน์กับผู้ป่วยแต่ละรายมากขึ้น แต่การศึกษาครั้งนี้ไม่พบว่าโรคร่วมคือภาวะหัวใจล้มเหลวและหลอดเลือดในสมองตีบมีผลต่อขนาดยาเริ่มต้นของผู้ป่วย อาจเนื่องจากมีผู้ป่วยที่มีโรคร่วม 2 โรคนี้อยู่ในการศึกษาจำนวนน้อย จึงควรติดตามการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ใกล้ชิด

งานวิจัยของ ระวีวรรณ หลิมศิริรัตน์¹⁴ โดยติดตามการใช้ยาในผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาครั้งแรกขณะนอนโรงพยาบาล พบว่ารายการยาที่พบอันตรกิริยากับวาร์ฟารินมากที่สุดคือ omeprazole, aspirin และ simvastatin สอดคล้องกับการศึกษานี้เพราะเป็นยาที่ใช้ร่วมกันมากที่สุดกับวาร์ฟารินอันดับ 2 – 4 แต่ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับขนาดยาเริ่มต้น

การศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยเริ่มวาร์ฟารินใหม่ โดยที่ทุกคนจะผ่านการได้รับความรู้เรื่องวาร์ฟารินคำแนะนำการใช้ยาและการปฏิบัติตัวโดยเภสัชกรแล้ว จึงไม่ได้มีการวัดความรู้ในการศึกษานี้ โดยการศึกษาของ

นาคยา หวังนิรัติศัย และคณะ¹⁵ พบว่าการได้รับความรู้เรื่องการใช้วาร์ฟารินทำให้ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษามากขึ้น และมีอาการเลือดออกจากวาร์ฟารินลดลงด้วย

เกณฑ์คัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยครั้งนี้ จะคัดผู้ป่วยที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลซ้ำในช่วง 90 วัน ออก เนื่องจากจะมีหลายปัจจัยกวนที่มีผลต่อขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นของผู้ป่วย สอดคล้องกับการศึกษาของศุภกร อ่อนงาม¹⁶ พบว่าผู้ป่วยที่ใช้วาร์ฟารินหากเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลจะมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษาเพียงร้อยละ 28.98

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ข้อมูลการติดตาม INR ไม่ครบทุกช่วงหรือไม่ตรงตามกำหนด ทำให้ความถี่ในการเก็บข้อมูลแต่ละคนไม่เท่ากัน ตั้งแต่ 2 – 4 ครั้งในช่วง 3 เดือนที่ติดตาม โดยเฉลี่ยอยู่ที่ 2.99 ครั้ง/ราย และโรงพยาบาลที่ศึกษาไม่สามารถผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจโลหะเองได้ จึงไม่มีข้อมูลของผู้ป่วยผ่าตัดลิ้นหัวใจแบบโลหะ (MVR) ซึ่ง MVR จะมี INR เป้าหมายสูงกว่าข้อบ่งใช้อื่นคือ 2.5 -3.5 และควรมีการ validate สมการเส้นตรงที่ได้จากการศึกษานี้แล้วจึงนำไปปรับใช้ และเก็บข้อมูลเปรียบเทียบการเริ่มยาโดยใช้สมการนี้กับการเริ่มยาแบบปกติเป็นการศึกษาต่อไป

สรุปผลการวิจัย

ขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมของวาร์ฟารินที่ทำให้ค่า INR ของผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะเข้าช่วงการรักษาคือ 2 – 3 มิลลิกรัม/วัน และในผู้ป่วยที่เป็น venous thromboembolism แนะนำที่ขนาด 3 – 5 มิลลิกรัม/วัน โดยแนะนำให้ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี เริ่มที่ขนาดยาลดลง เช่นเดียวกับกับผู้ป่วยที่มี INR เข้าช่วงภายใน 7 วัน ควรปรับลดขนาดยาลงก่อนระดับยาจะคงที่ (14 วัน) แต่ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้ DVT ควรเริ่มที่ขนาดยาสูงขึ้น จากการทำ multiple linear regression ได้สมการเส้นตรงทำนายขนาดวาร์ฟารินเริ่มต้นต่อวัน = $4.72 + 0.79(\text{DVT}) - 0.03(\text{อายุ}) - 0.48(\text{ผู้ป่วยที่ INR เข้าช่วงภายใน 7 วัน})$

โดยค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจพหุคูณ (R^2) = 43.3%

ขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมนี้เป็นเพียงส่วนหนึ่ง
อาจช่วยให้บรรลุเป้าหมายการรักษาได้เร็วขึ้น แต่การใช้
ยานี้มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องมากมาย การติดตามดูอาการผู้
ป่วยอย่างใกล้ชิดเพื่อเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ยังมี
ความจำเป็นอย่างยิ่งเสมอ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย
มหาสารคาม ที่ให้ใช้เครื่องมือวิเคราะห์ข้อมูล ขอขอบคุณ
รศ.ดร.ภก. สุรศักดิ์ ไชยสงค์ ผศ.ดร.ภญ. ปรีชญา ตาใจ
ผศ.ดร.ภญ. รจเรศ นิธิไพจิตร และ ภญ. อุบลวรรณ สะพู
ที่ให้คำแนะนำในการทำวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษา
ผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน พ.ศ.
2553. กรุงเทพฯ: สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยใน
พระบรมราชูปถัมภ์; 2553.
2. สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ. ยาด้านการแข็งตัวของเลือด. ไทยเ
ชชีนนิพนธ์. 2553;5(1): 87-98. doi: 10.14456/tbps.2010.
6
3. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther
M, Palareti G. Pharmacology and management
of the vitamin K antagonists: American College of
Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice
Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):
160S-98S. doi: 10.1378/chest.08-0670.
4. กองบริหารการสาธารณสุข. แนวทางการจัดการด้านยาตาม
service plan สาขาโรคหัวใจและไต. นนทบุรี: กองบริหาร
การสาธารณสุข สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2563.
หน้า 5-18.
5. Abdel-Aziz MI, Ali MA, Hassan AK, Elfaham TH. Fac
tors influencing warfarin response in hospitalized
patients. Saudi Pharm J. 2015;23(6):642-9. doi: 10.
1016/j.jsps.2015.02.004.
6. สิริระ ขวรัศมี, ชนัชชา อุฮาด. ปัจจัยที่มีผลต่อค่า INR ของผู้
ใช้ยา warfarin โรงพยาบาลเบญจลักษณ์เฉลิมพระเกียรติ 80
พรรษา. วารสารอนามัยสิ่งแวดล้อมและสุขภาพชุมชน [อิน
เทอร์เน็ต]. 2565 [สืบค้นเมื่อ 14 ส.ค. 2566];7(1):137-46.
สืบค้นจาก: [https://he03.tci-thaijo.org/index.php/ech/
article/view/519](https://he03.tci-thaijo.org/index.php/ech/article/view/519)
7. กรรณิกา เหมือนจันทร์แจ่ม. ขนาดยา warfarin ที่เหมาะสม
และปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อขนาดยา warfarin ในขนาดคงที่
ที่โรงพยาบาลราชบุรี. วารสารหัวหินสุขภาพไกลกังวล [อินเทอร์
เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 29 พ.ค. 2566];5(1):18-29. สืบค้น
จาก: [https://he01.tci-thaijo.org/index.php/hhsk/arti
cle/view/240517](https://he01.tci-thaijo.org/index.php/hhsk/article/view/240517)
8. กิตติศักดิ์ พนมพงค์, พัชรียา โทนหงษา. ปัจจัยทำนายขนาด
ยา warfarin และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับไอเอ็นอาร์
ของผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin โรงพยาบาลหนองพอก จังหวัด
ร้อยเอ็ด. วารสารวิจัยและพัฒนานวัตกรรมทางสุขภาพ [อิน
เทอร์เน็ต]. 2564 [สืบค้นเมื่อ 14 ส.ค. 2566];2(3):109-20.
สืบค้นจาก: [https://he01.tci-thaijo.org/index.php/jrhi/
article/view/252824](https://he01.tci-thaijo.org/index.php/jrhi/article/view/252824)
9. Pongbangli N, Phrommintikul A, Wongcharoen W.
Simplified warfarin dosing formula to guide the
initiating dose in Thai patients. J Med Assoc Thai
[Internet]. 2019 [cited 2022 May 29];102(9):957-61.
Available from: [http://www.jmatonline.com/index.
php/jmat/article/view/10030#](http://www.jmatonline.com/index.php/jmat/article/view/10030#)
10. Suwanawiboon B, Rotchanapanya W, Mahaprom K,
Thongnoppakhun W, Lalerd Y, Limwongse C, et al.
The efficacy of low-dose warfarin initiation (3 mg
versus 5 mg) in newly diagnosed venous thrombo
embolism patients among a population with a high
prevalence of warfarin-sensitive haplotype of the
VKORC1 gene: a randomized controlled trial. Hema
tology. 2022;27(1):95-104. doi: 10.1080/16078454.
2021.2019891.
11. Gao W, Zhang Z, Guan Z, Chen W, Li Z. Develo
ping Chinese race-specific warfarin dose prediction
algorithms. Int J Clin Pharm. 2023;45(3):731-8. doi:
10.1007/s11096-023-01565-1.
12. Yang W, Ma J, Hu W, Dai H, Xu H. Associated fac
tors and safety of the rapidly achieving first thera

- peutic target of warfarin in hospitalized patients: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharm.* 2022;44(4):939-46. doi: 10.1007/s11096-022-01404-9.
13. Suwanawiboon B, Kongtim P, Chinthammitr Y, Ruchutrakool T, Wanachiwanawin W. The efficacy of 3-mg warfarin initiating dose in adult Thai patients, who required long-term anticoagulant therapy. *J Med Assoc Thai.* 2011;94(Suppl 1):S225-31. PMID: 21721451.
14. ระวีวรรณ หลิมศิริรัตน์. ผลการให้บริการทางเภสัชกรรม สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินครั้งแรกในหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม [วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหา-
บัณฑิต]. สงขลา:มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2560.
15. นาดยา หวังนิตติชัย, สกนธ์ สุภากุล, ภูขวัญ อรุณมานะกุล. ผลของการบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินของคลินิกวาร์ฟาริน โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์. *วารสารเภสัชกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต].* 2561 [สืบค้นเมื่อ 14 ส.ค. 2566];10(1):120-8. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/171018>
16. ศุภกร อ่อนงาม. ผลลัพธ์ของการบริบาลทางเภสัชกรรมกรรมในผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินขณะพักรักษาตัวในโรงพยาบาลชุมชน. *วารสารเภสัชกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต].* 2560 [สืบค้นเมื่อ 14 ส.ค. 2566];9(2):433-46. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/170897>

ผลของการให้คำปรึกษาของเภสัชกรในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ

Evaluation of Counseling from Pharmacist to Liver Transplant Patients

พิกากานต์ กู้เมือง, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: jammie-pck@hotmail.com

จงกลณี แสนทอง, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม

e-mail: jongkonnee.s@cmu.ac.th

Pichakarn Koomeaung, Pharm.D.

Pharmacy Department,

Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital

Corresponding author e-mail: jammie-pck@hotmail.com

Jongkonnee Saenton, Pharm.D.

Pharmacy Department,

Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital

e-mail: jongkonnee.s@cmu.ac.th

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะมีการปรับเปลี่ยนยาตามระดับยาในเลือด รวมถึงปรับเปลี่ยนยาอื่น ๆ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับยาร่วมกันหลายรายการและมีโอกาสเพิ่มความเสี่ยงปัญหาจากการใช้ยา

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาปัญหาการใช้ยาในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่เภสัชกรให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยก่อนพบแพทย์ เปรียบเทียบกับการให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยก่อนและหลังพบแพทย์

วิธีการศึกษา: การศึกษาเชิงสังเกต เก็บข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลัง ณ คลินิกปลูกถ่ายอวัยวะ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2565 โดยแบ่งเป็นเภสัชกรให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยก่อนพบแพทย์ในช่วงปี พ.ศ. 2564 ส่วนช่วงปี พ.ศ. 2565 เภสัชกรให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยทั้งก่อนและหลังพบแพทย์ เครื่องมือที่ใช้ประเมินปัญหาการใช้ยาคือ PCNE classification version 9.1 ข้อมูลถูกจัดกลุ่มเป็น ปัญหาที่สามารถป้องกันได้ และ ไม่สามารถป้องกันได้

ผลการศึกษา: ในช่วงปี พ.ศ. 2564 พบปัญหาจากการใช้ยาทั้งหมด 15 ปัญหา จากการให้คำปรึกษาก่อนพบแพทย์ 240 ครั้ง แบ่งปัญหาได้เป็น 4 กลุ่ม คือ กระบวนการ

Abstract

Background: The prescribed immunosuppressants for organ transplant patients were adjusted according to blood level. Other drugs were also adjusted. These patients frequently have polypharmacy, which leads to increased risk for drug-related problems (DRPs).

Objectives: This study aimed to determine DRPs detected during counseling to organ transplant patients by pharmacist at pre-doctor visit comparing to counseling at pre- and post-doctor visit.

Method: A retrospective, observational study was performed in the liver transplant clinic from January 1, 2021 to December 31, 2022. In 2021, pharmacists counseled patients at pre-doctor visit (pre-counseling) but in 2022, pharmacists counseled twice at pre- and post-doctor visit (pre- and post-counseling). Pharmacists identified DRPs using the PCNE classification version 9.1 and DRPs were grouped into

รับบทความ: 27 ตุลาคม 2566

แก้ไข: 7 ธันวาคม 2566

ตอบรับ: 13 เมษายน 2567

ที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย 11 ครั้ง (ร้อยละ 73.3) อาการไม่พึงประสงค์ 2 ครั้ง (ร้อยละ 13.3) กระบวนการเกี่ยวกับยา 1 ครั้ง (ร้อยละ 6.7) และ การเลือกใช้ยา 1 ครั้ง (ร้อยละ 6.7) โดยจัดเป็นปัญหาจากการใช้ยาที่สามารถป้องกันได้ 13 ปัญหา (ร้อยละ 86.7) ในช่วงปี พ.ศ. 2565 พบปัญหาจากการใช้ยาทั้งหมด 19 ปัญหา จากการให้คำปรึกษาก่อนและหลังพบแพทย์ 314 ครั้ง แบ่งปัญหาได้เป็น 4 กลุ่ม คือ กระบวนการเกี่ยวกับยา 6 ครั้ง (ร้อยละ 31.6) อาการไม่พึงประสงค์ 6 ครั้ง (ร้อยละ 31.6) กระบวนการที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย 5 ครั้ง (ร้อยละ 26.3) และ การเลือกใช้ยา 2 ครั้ง (ร้อยละ 10.5) โดยจัดเป็นปัญหาจากการใช้ยาที่สามารถป้องกันได้ 13 ปัญหา (ร้อยละ 68.4)

สรุปผล: การให้คำปรึกษาทั้งก่อนและหลังพบแพทย์ ลดปัญหาปัจจัยจากผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีแนวโน้มลดความไม่ร่วมมือการใช้ยา เทียบกับให้คำปรึกษาก่อนพบแพทย์เพียงอย่างเดียว

คำสำคัญ: ปัญหาการใช้ยา; ปลูกถ่ายอวัยวะตับ; การให้คำปรึกษาจากเภสัชกร; การประสานรายการยา; ความปลอดภัยผู้ป่วย

การอ้างอิงบทความ:

พิชากานต์ กุ้เมือง, จงกลณี แสนทอน. ผลของการให้คำปรึกษาของเภสัชกรในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะตับ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(1):12-20.

preventable DRPs and non-preventable DRPs.

Results: In 2021, 15 DRPs were found from 240 pre-counseling. Four categories of DRPs were identified: patient-related problems (11, 73.3%), adverse drug effects (2, 13.3%), drug-use process problems (1, 6.7%), and drug selection problems (1, 6.7%). Thirteen (86.7%) of those were classified as preventable DRPs. In 2022, 19 DRPs were found from 314 pre- and post-counseling. Four categories of DRPs were identified: drug-use process problems (6, 31.6%), adverse drug effects (6, 31.6%), patient-related problems (5, 26.3%), and drug selection problems (2, 10.5%). Thirteen (68.4%) of those were classified as preventable DRPs.

Conclusion: The results of the study indicate that pre- and post-counseling from pharmacists can significantly reduce patient-related problems, and tend to decrease non-adherence when compared with pre-counseling alone.

Keyword: drug-related problems; liver transplantation; pharmacist counseling; medication reconciliation; patient safety

Citation:

Koomeaung P, Saenton J. Evaluation of counseling from pharmacist to liver transplant patients. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(1):12-20.

Introduction

The Organ Donation Center in Thailand reported numbers of liver transplant recipients in 2021 and 2022 as 54 and 100, respectively.¹ This is a sharp increase in the number of recipients as liver transplantation became a lifesaving treat-

ment option for more patients with end-stage liver disease, hepatocellular carcinoma, and acute liver failure.² Long-term care after transplantation is important to maintain graft function. The most important factor is adherence to immunosuppressive drugs, as non-adherence can

lead to graft rejection.³ Therefore, the identification and management of drug-related problems (DRPs) opens opportunities to improve medication safety. Other research indicates pharmacists to be beneficial in the management of many diseases and special patient populations and contribute to patient safety, with reductions in drug-associated mortality and hospitalizations.⁴

Initially, pharmacists who joined the liver transplantation clinic performed counseling to patients only pre-doctor visit. DRPs were noted in the follow-up consultation form. Such notes included non-adherence and/or incorrectly calculated medication quantities. Pharmacist concerns such problems that leads to a post-doctor visit counseling session being established for each patient. There is currently no research comparing the prevalence of DRPs in liver transplant recipients receiving solely counseling at pre-doctor visit (pre-counseling) with recipients receiving both counseling at pre- and post-doctor visit (pre- and post-counseling).

Objectives

This study aims to investigate the prevalence and types of DRPs in transplant recipients in the outpatient surgery liver transplant clinic, specifically by comparing pre-counseling alone against pre- and post-counseling.

Methods

Ethics approval

This study was a retrospective, observational study conducted between January 1, 2021 – December 31, 2022 at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital and was approved by Research

Ethics Committee Faculty of Medicine Chiang Mai University (EXEMPTION 0381/2023).

Study design and setting

Liver or pancreas transplantation patients were eligible if they were scheduled for a check-up in outpatient surgery liver transplant clinic, every Thursday. During this medical check-up, patients were seen by a specialized nurse practitioner, hepatologists, and pharmacists. Patients were asked to bring their medications to the clinic. Pharmacists perform medication reconciliation, check laboratory (blood chemistry and drug level), and have conversations about how patients take each medicine, adherence, adverse drug reactions, herb or dietary supplement use, and confirms patients to have blood withdrawal before taking medicine. This process is called pre-counseling and takes approximately 15 minutes per patient. After patients meet hepatologists, pharmacists check medicines that doctors prescribe and explain to patients how to take each medicine, what medicine is stopped or started or increased dose or decreased dose or the same dose. This process is called post-counseling and takes approximately 15 minutes per patient. A retrospective, observational study was performed in the liver transplant clinic at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital from January 1, 2021 to December 31, 2022. In 2021, pharmacists performed only pre-counseling but in 2022, pharmacists performed pre- and post-counseling. All findings during the check-up were written in the patient's medical records for further follow-up.

Patients

Liver or pancreas transplantation patients scheduled for medical check-ups at the outpa-

tient surgery liver transplant clinic every Thursday between January 1, 2021 and December 31, 2022 were included in this analysis.

Data collection

For the analysis of the primary objective, the following baseline characteristics were obtained from the medical record: age, gender, indications for liver transplantation, time after transplantation, information about re-transplantation, comorbidities, and number of drugs on the medication list during consultation.

Assessment of drug-related problems

The recorded information were categorized into predefined categories of DRPs. These categories were based on the classification of the Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) classification V9.1.⁵ Each identified DRP was categorized as one DRP. All DRPs were independently categorized by two pharmacists. Next, they compared their classifications and when dissensus existed, the panel members reviewed their classifications and discussed these until consensus was reached. Pharmacists grouped DRPs into preventable DRPs and non-preventable DRPs. Non-preventable DRPs were side effects.

Statistical analysis

No formal sample size calculation was performed. All patients in the study during this period were included. Variables were described with descriptive statistics: n (%) for nominal and ordinal variables and median (inter-quartile range; IQR) for continuous variables. Statistical software, STATA for Windows, version 14.0 was used for the analysis. For all statistical tests, a two-sided *p*-value of < 0.05 was considered to indicate statistical significance.

Results

Pharmacist counseled 61 patients with a median age of 56 years (IQR: 44-62.5) and a median of 7 medications (IQR: 5-9.5). The most frequent indication for transplantation was hepatocellular carcinoma (n=36, 59.0%), and comorbidities in recipients were diabetes mellitus (n=23, 37.7%). Table 1 presents the clinical and demographic characteristics of the study.

Drug Related Problems

In 2021 from 240 visits or counseling, pharmacists found 15 DRPs. The most frequent DRPs in 2021 were: patient-related problems (73.3%), side effects (13.3%), drug selection (6.7%), and drug use process (6.7%). In 2022 from 314 visits or counseling, 19 DRPs were found. The most frequent DRPs in 2022 were: drug use process (31.6%), side effects (31.6%), patient-related problems (26.3%), and drug selection (10.5%). Tables 2 and 3 present drug-related problems of the study.

Table 4 shows the prevalence and examples of drug-related problems in 2021 and 2022. In 2022, DRPs of taking tacrolimus before tacrolimus blood level collection was lower than in 2021 (0.0% versus 20.0%) with a statistical significance (*p*-value = 0.041). Less non-adherence (26.3% versus 53.3%) was detected in 2022 compared to 2021 but not statistically significant (*p*-value = 0.108). Higher DRPs as dosage too low (21.1% versus 0.0%) were detected in 2022 compared to 2021 but not statistically significant (*p*-value = 0.058).

The number of DRPs for non-adherence and inappropriate timing of taking tacrolimus before blood level collection in patients who

Table 1 Clinical and demographic characteristics

	No. of patients (%) [n=61]
Age (year) (median, IQR)	56 (44-62.5)
Gender	
Male (n, %)	44 (72.1%)
Indication for liver transplantation	
Hepatocellular carcinoma	36 (59.0%)
Cirrhosis	25 (41.0%)
Hepatitis B virus	17 (27.9%)
Other ^a	10 (16.4%)
Hepatitis C virus	9 (14.8%)
Acute liver failure	1 (1.6%)
Time after transplantation (months) (median, IQR)	27 (1.5-52.5)
Re-transplantation	0
Comorbidities ^b	
Other ^c	39 (63.9%)
Diabetes mellitus	23 (37.7%)
None	19 (31.1%)
Chronic kidney disease	9 (14.8%)
Cardiovascular disease	1 (1.6%)
Gastrointestinal fistula	1 (1.6%)
Number of drugs on medication list during consultation (median, IQR)	7 (5-9.5)

^a Other includes Wilson disease (n=2), biliary atresia (n=2), intrahepatic cholangiocarcinoma (n=1), chronic hepatitis from autoimmune hemolytic anemia (n=1), ruptured hepatic hemangiomas (n=1), recurrent hepatoblastoma (n=1), gastrointestinal stromal tumor with liver metastases (n=1) and diabetes mellitus type 1 (n=1)

^b Comorbidity : every comorbidity is counted separately

^c Other : dyslipidemia (n=19), hypertension (n=16), hepatitis B virus (n=10), hepatitis C virus (n=3), beta-thalassemia trait (n=3), hypothyroid (n=2), adrenal insufficiency (n=2), gout (n=1), benign prostatic hyperplasia (n=1), acute myeloid leukemia (n=1), transient ischemic attack (n=1), asthma (n=1), vitiligo (n=1), severe depression (n=1), biliary atresia (n=1), pulmonary hypertension (n=1), late latent syphilis (n=1), seizure (n=1), anemia (n=1) and avascular necrosis of the femoral head (n=1)

received pre- and post-counseling from pharmacists was reduced from pre-counseling alone. The number of DRPs for dosage too low in

patients who received pre- and post-counseling from pharmacists was increased from pre-counseling alone. The number of preventable DRPs in

Table 2 Prevalence of drug related problems in 2021

DRPs	Definition	Number of events	% of DRPs [n = 15]
Drug selection	Inappropriate combination of drugs, or drugs and herbal medications, or drugs and dietary supplements	1	6.7
Drug use process	Drug over-administered by a health professional	1	6.7
Patient related	• Patient intentionally uses/takes less drug than prescribed or does not take the drug at all for whatever reason	1	73.3
	• Patient uses/takes more drug than prescribed	6	
	• Inappropriate timing or dosing intervals	3	
	• Patient unable to understand instructions properly	1	
Other	Other cause; specify	2	13.3

Table 3 Prevalence of drug related problems in 2022

DRPs	Definition	Number of events	% of DRPs [n = 19]
Drug selection	Inappropriate combination of drugs, or drugs and herbal medications, or drugs and dietary supplements	2	10.5
Drug use process	• Drug under-administered by a health professional	5	31.6
	• Drug not administered at all by a health professional	1	
Patient related	• Patient intentionally uses/takes less drug than prescribed or does not take the drug at all for whatever reason	1	26.3
	• Patient uses/takes more drug than prescribed	2	
	• Inappropriate timing or dosing intervals	2	
Other	Other cause; specify	6	31.6

patients who received pre- and post-counseling from pharmacists was reduced from pre-counseling alone (68.4 % versus 86.7%).

Discussion

In this study, non-adherence was the most frequent reported DRP in 2021. Our result along

Table 4 Prevalence and examples of drug related problems (DRPs) in 2021 and 2022

DRPs	Incidences of DRPs (%)		p-value	Example of DRPs
	Pre-counseling in 2021 [n=15]	Pre- and post-counseling in 2022 [n=19]		
Non-adherence	8 (53.3%)	5 (26.3%)	0.108	Prescribed tacrolimus 3 mg (Advagraf®) 2x1 ac total 6 mg/day but patient took tacrolimus 3 mg (Advagraf®) 1x1 ac total 3 mg/day
Side effect	2 (13.3%)	6 (31.6%)	0.212	Side effect tacrolimus induced tremor
Drug interaction				
• Drug-herb	1 (6.7%)	2 (10.5%)	0.698	Use herb (not know the name) with tacrolimus. Cause decreasing tacrolimus blood level
Indication				
• Wrong drug	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
• Unnecessary drug	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0.252	Prescribed mycophenolate sodium (Myfortic®) that was stopped already
• Untreated indication	0 (0.0%)	2 (10.5%)	0.196	In admission, adjusted mycophenolate sodium (Myfortic®) from 180 mg 1x2 pc to 360 mg 1x2 pc but home medication not prescribed
Not optimal dose				
• Dosage too high	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
• Dosage too low	0 (0.0%)	4 (21.1%)	0.058	- Prescribed tacrolimus (Advagraf®) less amount than follow up date - In admission, medication reconciliation is tacrolimus 3 mg (Advagraf®) 3x1 ac total 9 mg/day. Prescribed tacrolimus 3 mg (Advagraf®) 1x1 ac total 3 mg/day
Others	3 (20.0%)	0 (0.0%)	0.041*	Took tacrolimus before tacrolimus blood level collection

*indicates a statistically significant difference of p -value < 0.05

with Mulder et al., non-adherence was the most frequent reported medication-related problem.⁶ This study showed pre- and post-counseling can significantly reduce patient-related problems, especially inappropriate timing of taking tacrolimus before blood level collection, and tend to decrease non-adherence when compared with pre-counseling alone.

Pre- and post-counseling showed that increased DRPs and dosages were too low for the amount of medicine of less than the follow-up date. So post-counseling by pharmacists that explained instructions for use change or same dose and reminded patients to take blood level before taking tacrolimus at next visit can improve adherence, patient safety, and effectiveness of treatment. Overall preventable DRPs in pre- and post-counseling were decreased compared to pre-counseling alone.

Our study found DRP of dosage too low in pre- and post-counseling was increased. For example on admission, medication reconciliation is tacrolimus 3 mg (Advagraf®) 3 x 1 ac total 9 mg/day. But home medication prescribed tacrolimus 3 mg (Advagraf®) 1 x 1 ac total 3 mg/day. We found these DRPs at the outpatient surgery liver transplant clinic and the patient's

tacrolimus blood level was correspondingly low. We found more DRPs from the discharge setting. In the study of Flamme-Obry et al., showed that counseling patient by the clinical pharmacist at discharge can help to reduce DRPs in kidney recipients.⁷ So, in the future we plan to extend the job description to discharge counseling.

The strengths of our study are the real-life clinical setting and all DRPs were independently categorized by two pharmacists. A limitation of our study was that we did not perform medication errors classification that can affect harm and clinical outcomes for patients. Further research is needed to study the medication error classification.

Conclusion

Results of the study indicate that pre- and post-counseling from pharmacists can significantly reduce patient-related problems, especially inappropriate timing of taking tacrolimus before blood level collection (p -value = 0.041), and tend to decrease non-adherence when compared with pre-counseling alone. So pre- and post-counseling from pharmacists is one of the important process to improve safety of organ transplant patients.

References

1. ศูนย์รับบริจาคอวัยวะสภากาชาดไทย. รายงานประจำปี พ.ศ. 2565 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: ศูนย์รับบริจาคอวัยวะสภากาชาดไทย; 2565 [สืบค้นเมื่อ 5 ต.ค. 2566]. สืบค้นจาก: <https://www.organdonate.in.th/assets/files/odc2565.pdf>
2. Mulder MB, Doga B, Borgsteede SD, van den Burg AM, Metselaar HJ, den Hoed CM, et al. Evaluation of medication-related problems in liver transplant recipients with and without an outpatient medication consultation by a clinical pharmacist: a cohort study. *Int J Clin Pharm.* 2022;44(5):1114-22. doi: 10.1007/s11096-022-01423-6.
3. O'Carroll RE, McGregor LM, Swanson V, Masterton G,

- Hayes PC. Adherence to medication after liver transplantation in Scotland: a pilot study. *Liver Transpl.* 2006;12(12):1862-8. doi: 10.1002/lt.20828.
4. Stermer G, Lemmens-Gruber R. Clinical pharmacy services and solid organ transplantation: a literature review. *Pharm World Sci.* 2010;32(1):7-18. doi: 10.1007/s11096-009-9351-7.
 5. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). Classification for drug related problems: the PCNE classification V 9.1 [Internet]. n.p.: Pharmaceutical Care Network Europe Association; 2020 [cited 2022 Aug 2]. Available from: https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf
 6. Mulder MB, Borgsteede SD, Darwish Murad S, Landman CS, Metselaar HJ, Hunfeld NGM. Medication-related problems in liver transplant recipients in the outpatient setting: a Dutch cohort study. *Front Pharmacol.* 2021;12:637090. doi: 10.3389/fphar.2021.637090.
 7. Flamme-Obry F, Belaiche S, Hazzan M, Ramdan N, Noël C, Odou P, et al. Clinical pharmacist and medication reconciliation in kidney transplantation. *Nephrol Ther.* 2018;14(2):91-8. doi: 10.1016/j.nephro.2017.04.004.

การศึกษาความคงสภาพของยาฉีด morphine sulfate 1 mg/mL ใน polypropylene syringes

Stability Study of Morphine Sulfate 1 mg/mL in Polypropylene Syringes

นันทิดา สุขศรีดาวเดือน, ภ.บ.,
ภ.ม. (อาหารเคมีและโภชนศาสตร์ทางการแพทย์)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลราชวิถี
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: rj.sterile@gmail.com

Nanthida Suksridaoduan, B.Sc. in Pharm.,
M.Sc. in Pharm. (Food Chemistry and Medical Nutrition)
Pharmacy Department, Rajavithi Hospital
Corresponding author e-mail: rj.sterile@gmail.com

วรสิทธิ์ วงศ์สุทธิเลิศ, ภ.บ.,
ปร.ด. (เภสัชศาสตร์และเภสัชวิทยา)
ภาควิชาอาหารเคมีและเภสัชเคมี
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
e-mail: vorasit.v@chula.ac.th

Vorasit Vongsutilers, B.Sc. in Pharm.,
Ph.D. (Pharmaceutical and Pharmacological Sciences)
Department of Food and Pharmaceutical Chemistry,
Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chulalongkorn University.
e-mail: vorasit.v@chula.ac.th

บดินทร์ ติวสุวรรณ, ภ.บ., ปร.ด. (เคมีทางการแพทย์)
ภาควิชาอาหารเคมีและเภสัชเคมี
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
e-mail: btuesuwan@pharm.chula.ac.th

Bodin Tuesuwan, B.Sc. in Pharm.,
Ph.D. (Medicinal Chemistry)
Department of Food and Pharmaceutical Chemistry,
Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chulalongkorn University.
e-mail: vorasit.v@chula.ac.th

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: มอร์ฟีน เป็นยาแก้ปวดชนิดโอปิ-
ออยด์ที่มีฤทธิ์แรง ปัจจุบันยังไม่มียาในรูปแบบกระบอกฉีด-
ยาที่บรรจุยาพร้อมฉีด (prefilled syringe; PFS) จำหน่าย
ในประเทศไทย จึงจัดทำยาเตรียม morphine PFS เพื่อ
ใช้ภายในโรงพยาบาล

วัตถุประสงค์: ศึกษาความคงสภาพของยาเตรียม
morphine PFS ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

วิธีวิจัย: เตรียม morphine sulfate ความเข้มข้น
1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ในน้ำเกลือปกติ ขนาดบรรจุ 3
มิลลิลิตร บรรจุในกระบอกฉีดยาชนิด polypropylene
ขนาด 5 mL ใส่ในซองปราศจากเชื้อชนิด peel pouch

Abstract

Background: Morphine is a strong opioid
pain control medication. In Thailand, morphine
sulfate prefilled syringes (PFS) are currently
commercially unavailable. Therefore, morphine
PFS is prepared in hospitals.

Objectives: To investigate the stability of
1 mg/mL morphine PFS.

Method: 1 mg/mL of morphine sulfate in
normal saline solution (NSS) was prepared as
3-mL volume and stored in 5-mL polypropylene
syringe. Each syringe was packaged in a sterile

รับบทความ: 18 มกราคม 2567

แก้ไข: 8 มีนาคม 2567

ตอบรับ: 30 มีนาคม 2567

และบรรจุในซองซิปลีซ่า เก็บที่อุณหภูมิ 30 ± 2 และ 40 ± 2 องศาเซลเซียส ($^{\circ}\text{C}$) ความชื้นสัมพัทธ์ (relative humidity; RH) $75\pm 5\%$ ทดสอบความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และสภาพปราศจากเชื้อที่ เวลา 0, 30, 60, 90, 180 วัน หลังการเตรียมยา

ผลการวิจัย: ตลอดระยะเวลา 180 วัน ที่ทำการศึกษา morphine PFS ที่เตรียมได้มีลักษณะใส ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น ไม่มีตะกอน และมีลักษณะทางกายภาพไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ $30\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}$ แต่สีของสารละลายมีการเปลี่ยนเป็นสีเหลืองอ่อนเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ $40\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}$ นาน 180 วัน ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) อยู่ในช่วง 5.8-6.2 ผลการวิเคราะห์ปริมาณด้วยยาสำคัญในตัวอย่างโดยใช้เทคนิค high performance liquid chromatography พบว่าทุกตัวอย่างมีปริมาณยา คงเหลือมากกว่าร้อยละ 90 เมื่อเปรียบเทียบกับเวลาเริ่มต้น มีค่าเฉลี่ยร้อยละของปริมาณที่ระบุบนฉลากอยู่ในช่วง 93.3 ± 0.5 ถึง 94.9 ± 0.5 และมีความปราศจากเชื้อตลอดช่วง 180 วัน ทั้ง 2 สภาวะเก็บรักษา

สรุปผล: ยาเตรียม morphine sulfate PFS ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร มีความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และมีความปราศจากเชื้อ 180 วัน เมื่อเก็บยาในสภาวะพ้นแสงที่อุณหภูมิ $30\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}$

peel pouch and kept in a light-resistant zip-lock bag at $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ and $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ along with relative humidity (RH $75\pm 5\%$). The physical, chemical, and microbiological stability of the drug were examined on day 0, 30, 60, 90, and 180 after preparation.

Results: Throughout 180 days of the study period, the morphine PFS remained clear, colorless, and odorless when stored at $30\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}$. No precipitate formation was observed. But at 180 days of storage at $40\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}$, the solutions changed from colorless to pale yellow. The pH was 5.8-6.2. The drug concentration of each sample were analyzed by high-performance liquid chromatography. The results showed that all samples contained greater than 90% of their initial concentration. The mean percentages of labeled amount were $93.3\pm 0.5\%$ to $94.9\pm 0.5\%$. The morphine PFS remained sterile in both storage conditions throughout the study period.

Conclusion: The 1 mg/mL of morphine sulfate PFS was physically, chemically, and microbiologically stable within 180 days when stored in light protection containers at $30\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}$.

คำสำคัญ: ความคงสภาพ; ความปราศจากเชื้อ; มอร์ฟีน; กระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดยา; prefilled syringe

Keyword: stability; sterility; morphine; prefilled syringe; polypropylene

การอ้างอิงบทความ:

นันทิตา สุขศรีดาวเดือน, วรสิทธิ์ วงศ์สุทธิเลิศ, บดินทร์ ติวสุวรรณ. การศึกษาความคงสภาพของยาฉีด morphine sulfate 1 mg/mL ใน polypropylene syringes. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(1):21-33.

Citation:

Suksridaoduan N, Vongsutilers V, Tuesuwan B. Stability study of morphine sulfate 1 mg/mL in polypropylene syringes. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(1):21-33.

บทนำ

Morphine sulfate จัดเป็นยาแก้ปวดชนิดโอปิ-
ออยด์ที่มีฤทธิ์แรง (strong opioid) ออกฤทธิ์โดยจับกับ
 μ (μ) receptor ที่บริเวณสมองและไขสันหลังเป็นหลัก
มีข้อบ่งใช้ในการรักษาอาการปวดระดับปานกลางถึง
รุนแรงทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรังในโรคต่าง ๆ เช่น
ความเจ็บปวดจากโรคมะเร็ง การผ่าตัด เป็นต้น นอกจากนี้
มอร์ฟีนยังจัดเป็นยาเสพติดให้โทษประเภท 2 ตามพระ-
ราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ พ.ศ. 2522^{1,2} และเป็นยา
ความเสี่ยงสูง (high alert drug) เนื่องจากมีผลข้างเคียง
ที่อาจก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ โดยผลข้างเคียงที่พบ
ได้บ่อย ได้แก่ อาการท้องผูก อาเจียน ง่วงซึม สับสน และ
ภาวะการกดการหายใจ การบริหารยาฉีด morphine
sulfate สามารถทำได้หลายวิธี เช่น ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ
(intravenous injection; IV) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intra-
muscular injection; IM) ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcuta-
neous injection; SC) เป็นต้น โดยขนาดยาที่ใช้รักษา
อาการปวดสำหรับผู้ใหญ่เมื่อบริหารด้วยวิธี IV, IM และ
SC มักอยู่ในช่วง 2.5–20 mg ฉีดทุก 2–6 ชั่วโมง²⁻⁴ อย่างไร
ก็ดี ผลลัพธ์ยาฉีด morphine sulfate ที่มีจำหน่ายใน
ประเทศไทยในปัจจุบันมีเพียงรูปแบบเดียว คือ mor-
phine sulfate injection ขนาด 10 mg/1 mL ชนิดไม่มี
สารกันเสีย (preservative free) บรรจุในแอมพูลแก้วสีชา
ก่อนบริหารยาจึงต้องเจือจางด้วยสารละลายที่เหมาะสม
เช่น normal saline (NSS), 5% dextrose in water
(D5W) หรือ Ringer's solution โดยยามีอายุ 24 ชั่วโมง
หลังผสมตามที่ระบุในเอกสารกำกับยา⁵ การเตรียมยาฉีด
บนหอผู้ป่วยจึงอาจมีความเสี่ยงที่จะเกิดความคลาด-
เคลื่อนในการเตรียมยา และมีเศษยาที่เหลือใช้ เพื่อเป็น
การส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุผลปลอดภัย และ
คุ้มค่า หลายโรงพยาบาลในประเทศไทยจึงมีนโยบายให้
หน่วยเตรียมยาปราศจากเชื้อ เตรียมยาฉีด morphine
sulfate ในรูปแบบ prefilled syringe (morphine PFS)
ใช้ภายในโรงพยาบาล

ยาเตรียม morphine sulfate injection ที่มี
คุณภาพตามมาตรฐานเภสัชกรรม อ้างอิงจากตำราของ

สหรัฐอเมริกา (The United States Pharmacopeia and
National Formulary; USP-NF) ฉบับ USP43/NF38⁶
จะต้องมีลักษณะทางกายภาพเป็นสารละลายใส ไม่มีสี
ไม่มีตะกอน ปริมาณสารสำคัญ morphine sulfate pen-
tahydrate ในตำรับอยู่ในช่วง 90-110% ของปริมาณ
ที่ระบุในฉลาก (% labeled amount; %LA) มีความ
เป็นกรดต่าง (pH) อยู่ในช่วง 2.5-6.5 มีสภาพปราศจาก
เชื้อ และปราศจากไพโรเจนหรือสารก่อแพ้ โดยจะต้องมี
ปริมาณ bacterial endotoxin ในตำรับไม่เกิน 17.0 USP
endotoxin units/mg of morphine sulfate ทั้งนี้
morphine สามารถสลายตัวในสารละลายโดยเกิดจาก
ปฏิกิริยาออกซิเดชันได้เป็นสารเสื่อม ได้แก่ pseudo-
morphine, morphine-N-oxide และ apomorphine
ปัจจัยที่เร่งการสลายตัวของ morphine ได้แก่ การสัมผัส
แสง อุณหภูมิที่สูงขึ้น ปริมาณออกซิเจน และค่า pH ที่
สูงขึ้น โดยสารละลาย morphine จะมีความคงสภาพดี
เมื่อมีค่า pH น้อยกว่า 4 หาก pH สูงเกิน 6.4 จะเกิดการ
สลายตัวของ morphine ส่งผลให้สารละลายเปลี่ยนเป็น
สีเหลืองถึงน้ำตาลเข้ม⁷⁻⁹

Anderson และ MacKay¹⁰ ทำการศึกษาความ
คงสภาพของยาฉีด morphine sulfate ใน NSS ความ
เข้มข้น 1 mg/mL ที่บรรจุใน polypropylene syringe
และเก็บที่อุณหภูมิห้อง 20-25 °C พบว่ามีความคงสภาพ
ทางเคมีและทางกายภาพไม่น้อยกว่า 100 วัน สอดคล้อง
กับ Strong และคณะ¹¹ ซึ่งทำการศึกษาความคงสภาพ
ของสารละลาย morphine sulfate ความเข้มข้น 1 และ
5 mg/mL ใน NSS และ D5W บรรจุใน polypropylene
syringe โดยเก็บที่อุณหภูมิ -20, 4 และ 23 °C ในสภาวะ
พ่นแสง และสภาวะสัมผัสแสง เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์
ผลการศึกษาพบว่า สารละลาย morphine sulfate ที่
ความเข้มข้น 1 mg/mL และ 5 mg/mL มีความคง-
สภาพ 6 สัปดาห์เมื่อเก็บในสภาวะพ่นแสง ส่วนตัวอย่าง
ที่เก็บในสภาวะสัมผัสแสงพบว่าการสลายตัวของ mor-
phine sulfate มากกว่าในสภาวะพ่นแสง 2-6 เท่า mor-
phine sulfate ที่เจือจางใน NSS มีความคงสภาพดีกว่า
ใน D5W เมื่อเก็บที่อุณหภูมิห้อง นอกจากนี้ Grassby

และ Hutchings¹² ได้ทำการศึกษาความคงสภาพของสารละลาย morphine sulfate ใน NSS ความเข้มข้น 2 mg/mL เปรียบเทียบระหว่างสูตรตำรับที่มีและไม่มีสารต้านออกซิเดชัน 0.1% sodium metabisulphite บรรจุในภาชนะ 3 รูปแบบ ได้แก่ polypropylene syringe กระบอกฉีดยาแก้ว และ ขวดแก้ว เก็บตัวอย่างในสภาวะพ้นแสงที่อุณหภูมิห้อง เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ ทำการทดสอบความคงสภาพของยาในสัปดาห์ที่ 0, 1, 2 และ 6 ผลการศึกษาพบว่า morphine sulfate 2 mg/mL ที่บรรจุใน polypropylene syringe สูตรตำรับที่ไม่มีสารต้านออกซิเดชันมีความคงสภาพ 6 สัปดาห์ โดยมีปริมาณยาหลงเหลือมากกว่า 95% เมื่อเปรียบเทียบกับเวลาเริ่มต้นและไม่พบ peak ของสารเสื่อม pseudomorphine จากการวิเคราะห์ด้วย HPLC (high performance liquid chromatography) ส่วนสูตรตำรับที่มีสารต้านออกซิเดชันมีการสลายตัวของ morphine sulfate มากกว่า 15% ในสัปดาห์ที่ 6 โดยไม่พบ peak ของ pseudomorphine แต่พบ peak ของสารประกอบเชิงซ้อนไม่ทราบชนิด คาดว่า morphine ทำปฏิกิริยาเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ sodium metabisulphite ในสภาวะที่ทำการทดลอง ค่า pH มีแนวโน้มสูงขึ้นตามระยะเวลาที่เก็บรักษา ผลการวัดการระเหยของสารละลาย พบว่าสัปดาห์ที่ 6 น้ำหนักของตัวอย่างลดลงไม่เกิน 0.07% ของน้ำหนักเริ่มต้น ผลการทดสอบการซึมผ่านของ oxygen พบว่า ปริมาณ pO_2 ในสารละลายยามีแนวโน้มสูงขึ้นตามระยะเวลาที่เก็บรักษาซึ่งบ่งชี้ว่า oxygen มีการซึมผ่าน polypropylene syringe ได้ ส่วนตัวอย่างที่บรรจุในภาชนะที่ทำจากแก้วมีการสลายตัวของ morphine sulfate 7% และ 27% ในกระบอกฉีดยาแก้วและขวดแก้ว ตามลำดับ และตรวจพบ peak ของ pseudomorphine

ในประเทศไทย เดชพล และชนิษฐา¹³ พัฒนาสูตรตำรับของยาฉีด morphine sulfate 10 mg/mL ใน sterile water for injection (SWI) ชนิดไม่มีสารกันเสีย 4 สูตรตำรับ ได้แก่ แบบมี และไม่มี sodium chloride และสูตรที่มีและไม่มีสารปรับ pH โดยทั้ง 4 ตำรับ มีวิธีการบรรจุ 2 แบบ คือ แบบใส่ก๊าซไนโตรเจนและไม่ใส่

ก๊าซไนโตรเจนในขั้นตอนบรรจุก่อนปิดผนึกแอมพูลแก้ว สีชา เก็บรักษาที่อุณหภูมิ 25°C/50%RH ทำการทดสอบความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และสภาพปราศจากเชื้อ ณ สัปดาห์ที่ 0, 4, 10, 13, 22, 31, 37, 44 และ 58 ผลการศึกษาพบว่า ทุกตำรับมีความคงสภาพทางเคมีและสภาพปราศจากเชื้อตลอดระยะเวลา 12 เดือน โดยมีปริมาณ morphine sulfate คงเหลือมากกว่า 90% ของปริมาณเริ่มต้น โดยตำรับที่มีเฉพาะ SWI เป็นตัวทำละลายยาอย่างเดียวมีความคงสภาพดีกว่าตำรับอื่น โดยมีปริมาณ morphine sulfate คงเหลือมากกว่า 98% เมื่อเก็บยาไว้เป็นระยะเวลา 6 เดือน ทุกตำรับมีการเปลี่ยนแปลงของสีเป็นสีเหลืองอ่อนถึงเหลืองเข้ม และพบการสลายตัวของ morphine sulfate โดยพบ peak ของสารเสื่อมในกราฟ HPLC ตำรับที่ใส่ก๊าซไนโตรเจนในขั้นตอนก่อนปิดผนึกแอมพูลมีการสลายตัวของ morphine sulfate น้อยกว่าและสารละลายเปลี่ยนเป็นสีเหลืองช้ากว่าตำรับที่ไม่ใส่ก๊าซไนโตรเจน จึงสันนิษฐานว่าก๊าซไนโตรเจนที่เติมในตำรับอาจช่วยลดปริมาณออกซิเจนในสูตรตำรับและออกซิเจนที่อยู่บริเวณสว่ปลายของแอมพูล จึงช่วยลดการสลายตัวของ morphine จากปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ ทั้งนี้ถึงแม้ว่าจะมีรายงานเกี่ยวกับความคงสภาพของยาเตรียม morphine PFS ในต่างประเทศ แต่ในประเทศไทยยังไม่พบรายงานการศึกษาความคงสภาพของยาเตรียม morphine PFS ที่เตรียมภายในโรงพยาบาลมาก่อน

วัตถุประสงค์

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และความปราศจากเชื้อของยาเตรียม morphine sulfate ความเข้มข้น 1 mg/mL ใน NSS ขนาดบรรจุ 3 mL บรรจุใน polypropylene syringe ขนาด 5 mL แบบใช้ครั้งเดียว (single-dose pre-filled syringe) ซึ่งเตรียมโดยหน่วยผลิตยาปราศจากเชื้อโรงพยาบาลราชวิถี โดยเก็บในสภาวะพ้นแสง ที่อุณหภูมิ $30\pm 2^\circ\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}$ และในสภาวะเร่ง (accelerated stability) ที่อุณหภูมิ $40\pm 2^\circ\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}$ เป็นระยะเวลา 180 วัน ตามข้อกำหนด ASEAN guideline on stability

study of drug product ของประเทศไทยซึ่งมีลักษณะทางภูมิประเทศร้อนชื้น (climatic zone IVb)¹⁴ ผลการศึกษาที่ได้จะเป็นประโยชน์ในการใช้กำหนดวันหมดอายุของยาเตรียม morphine PFS ที่เตรียมโดยหน่วยผลิตยาปราศจากเชื้อของโรงพยาบาลต่าง ๆ ในประเทศไทย

วัสดุและวิธีวิจัย

สารเคมีสำหรับเตรียมตัวอย่าง

Active ingredient: morphine sulfate injection 10 mg/mL (preservative free, บริษัท เอ็มแอนด์ เอ็ชแมนูแฟกเจอร์ จำกัด ประเทศไทย)

Inactive ingredient: normal saline solution for injection 1,000 mL (NSS, บริษัท เอบีเอ็ม เมดิคอล จำกัด ประเทศไทย)

สารเคมีสำหรับวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญ morphine sulfate

สารมาตรฐาน (reference standard; RS): morphine sulfate pentahydrate (สำนักยาและวัตถุเสพติด กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย)

Acetonitrile (HPLC grade, Fisher Scientific, Korea)

Methanol (HPLC grade, Fisher Scientific, Korea)

Sodium 1-heptanesulfonate (analytical reagent (AR) grade, TCI, Japan)

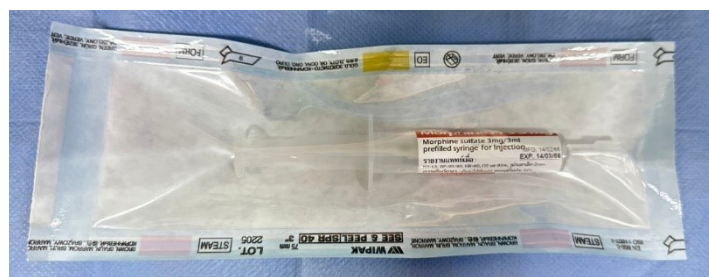
Phenol (AR grade, Fisher Scientific, UK)

Glacial acetic acid (AR grade, Merck, Germany)

น้ำบริสุทธิ์สูง (ultrapure water, Elga, Germany)

การเตรียมตัวอย่าง

ใช้เทคนิคปลอดเชื้อ (aseptic technique) เตรียมตัวอย่าง morphine sulfate 1 mg/mL ใน NSS รูปแบบ prefilled syringe ขนาดบรรจุ 3 mL (รูปที่ 1) จำนวน 3 รุ่งการผลิต โดยเตรียมภายในตู้ปลอดเชื้อที่มีความสะอาดของอากาศระดับ ISO 5 ภายในห้องสะอาด (clean-room) ISO 7 ตามมาตรฐาน ISO 14644 โดยมีขั้นตอนการเตรียมดังนี้ ใช้ disposable syringe 50 mL (บริษัท เทอร์โม จำกัด ประเทศไทย) ดูดยาฉีด morphine sulfate 10 mg/mL ปริมาตร 114 mL ฉีดผ่าน syringe filter ขนาด 0.22 ไมโครเมตร (μm) (Minisart, Sartorius, Germany) เติมน้ำ NSS for injection 1,000 mL หมุนขวดให้สารละลายเข้ากัน จะได้สารละลาย morphine sulfate 1 mg/mL ใน NSS ใช้เครื่อง repeater pump (บริษัท Baxter จำกัด) แบ่งบรรจุสารละลายปริมาตร 3 mL ใส่ใน polypropylene syringe ขนาด 5 mL (บริษัท เทอร์โม จำกัด ประเทศไทย) เคาะไล่ฟองอากาศใน syringe ให้หมดก่อนปิดปลาย syringe ด้วย syringe cap (Multi-Cap, บริษัท สหแพทย์เภสัช จำกัด ประเทศไทย) ติดฉลากและบรรจุตัวอย่างใส่ซองบรรจุเวชภัณฑ์ปราศจากเชื้อชนิดฟิลแพช (peel pouch) และปิดผนึกซอง peel pouch ด้วยความร้อน นำตัวอย่างใส่ซองซีปัสซาปิดสนิท



รูปที่ 1 ตัวอย่าง morphine sulfate 1 mg/mL ใน NSS รูปแบบ prefilled syringe

การคำนวณกลุ่มตัวอย่าง

ในการวิจัยนี้คำนวณหาขนาดตัวอย่าง (n) โดยใช้สูตรการประมาณค่าความสัมพันธ์ของ Sokal และ Rohlf

$$n = [(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \div C^2] + 3$$

$$\text{โดย } C = 0.5 \times \ln [(1+r)/(1-r)]$$

n = จำนวนขนาดตัวอย่างแต่ละกลุ่ม

$Z_{\alpha/2}$ = ค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐาน เมื่อกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ $\alpha = 0.05$ คือ 1.96

$Z_{\beta/2}$ = ค่าสถิติภายใต้โค้งมาตรฐาน เมื่อกำหนดระดับอำนาจในการทดสอบ 80% คือ 0.842

r = ค่า correlation coefficients ของการวิเคราะห์ปริมาณยาด้วยวิธี HPLC มีค่า 0.965

ตามการศึกษาของ Grassby PF¹²

$$n = [(1.96+0.842)^2 \div (2.01)^2] + 3$$

$$n = 5$$

ดังนั้น ในการศึกษานี้จึงใช้ตัวอย่างในการทดสอบแต่ละการทดสอบไม่น้อยกว่า 5 ตัวอย่าง (n ≥ 5)

การศึกษาความคงสภาพ

นำตัวอย่าง morphine sulfate 1 mg/mL PFS ขนาดบรรจุ 3 mL ที่เตรียมได้มาเก็บในสภาวะพันธแสงที่อุณหภูมิ 30±2°C/75±5%RH และ 40±2°C/75±5%RH โดยเก็บภายในตู้ควบคุมอุณหภูมิ (KBF และ KBF LQC, BINDER GmbH, Germany) นำตัวอย่างมาทดสอบความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และความปราศจากเชื้อที่เวลา 0, 30, 60, 90 และ 180 วัน โดยแต่ละการทดสอบใช้ตัวอย่างอย่างน้อย 5 ตัวอย่าง (n ≥ 5) ที่มาจากการสุ่มจาก 3 รุ่นการผลิต ดังนี้

1. ทดสอบความคงสภาพทางเคมี

วิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญ morphine sulfate pentahydrate โดยใช้เทคนิค HPLC (Agilent 1200 series, Agilent Technologies, USA) ตามวิธีและสภาวะทดสอบตามที่ระบุในโมโนกราฟ USP43/NF38 ของ morphine sulfate injection⁶ (n=5) ดังนี้

- วัฏภาคเคลื่อนที่ (mobile phase) เตรียมโดยใช้ analytical balance (ED224S, Sartorius, Germany) ชั่ง sodium 1-heptanesulfonate 0.73 g ละลายด้วย

ultrapure water 720 mL เติม methanol 280 mL และ glacial acetic acid 10 mL นำไปกรองด้วย nylon filter membrane ขนาด 0.45 µm และกำจัดอากาศโดยใช้ sonicator 15 นาที ก่อนนำไปใช้

- เตรียมสารละลายมาตรฐานเข้มข้น morphine sulfate pentahydrate 2 mg/mL โดยชั่งสารมาตรฐาน morphine sulfate pentahydrate 20 mg ใส่ในขวดวัดปริมาตร ละลายและเจือจางด้วย mobile phase จนครบ 10 mL ผสมให้เข้ากัน

- เตรียมสารละลายมาตรฐาน morphine sulfate 0.24 mg/mL โดยปิเปตสารละลายมาตรฐานเข้มข้น morphine sulfate pentahydrate 2 mg/mL ปริมาตร 0.6 mL ใส่ในขวดวัดปริมาตรขนาด 5 mL เจือจางด้วย mobile phase จนครบปริมาตร นำไปกรองด้วย nylon filter membrane ขนาด 0.45 µm ก่อนฉีดเข้าเครื่อง HPLC

- เตรียมสารละลาย system suitability โดยชั่งสาร phenol 3 mg ใส่ในขวดวัดปริมาตร เติมสารละลายมาตรฐานเข้มข้น morphine sulfate pentahydrate 2 mg/mL ปริมาตร 2.4 mL และเจือจางด้วย mobile phase จนครบ 20 mL ผสมให้เข้ากัน กรองด้วย nylon filter membrane ขนาด 0.45 µm ก่อนฉีดเข้าเครื่อง HPLC

- เตรียมสารละลายตัวอย่าง (sample solution) โดยปิเปต morphine sulfate 1 mg/mL PFS ปริมาตร 2.4 mL ใส่ในขวดวัดปริมาตร และปรับปริมาตรด้วย mobile phase จนครบ 10 mL ผสมให้เข้ากันจะได้ สารละลายตัวอย่างซึ่งมี morphine sulfate pentahydrate ความเข้มข้น 0.24 mg/mL และกรองด้วย nylon filter membrane ขนาด 0.45 µm ก่อนฉีดเข้าเครื่อง HPLC

- สภาวะการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค HPLC: column Pursuit 10 C18 (4.6 x 250 mm, 10 µm), column temperature 25°C, flow rate 1.5 mL/min, injection volume 25 µL, diode array detector 284 nm

- ทดสอบความเหมาะสมของระบบ (system sui-

tability) ทุกจุดเวลาทำการวิเคราะห์ เพื่อทดสอบความเหมาะสมของวิธีวิเคราะห์ในแต่ละครั้ง โดยฉีดสารละลาย system suitability จำนวน 1 ครั้ง ฉีด standard solution จำนวน 5 ครั้ง บันทึกผลและโครมาโตแกรม แล้วคำนวณค่าพารามิเตอร์ตามเกณฑ์กำหนด ดังนี้ (1) relative standard deviation ไม่เกิน 2.0% (standard solution) (2) tailing factor ไม่เกิน 2.0 (system suitability solution) (3) resolution ระหว่าง peak ของ phenol และ morphine sulfate ไม่น้อยกว่า 2.0 (system suitability solution)

- การวิเคราะห์ ทำโดยฉีดสารละลายตัวอย่างแต่ละ syringe จำนวน 2 ครั้ง บันทึกผลและโครมาโตแกรม และนำค่าพื้นที่ใต้ peak มาคำนวณเป็นปริมาณสารสำคัญ morphine sulfate pentahydrate แสดงผลในรูปร้อยละของปริมาณที่ระบุบนฉลาก (percentage of labeled amount; %LA) และปริมาณยาคงเหลือเมื่อเปรียบเทียบกับเวลาเริ่มต้น (%drug remaining) (n=5)

- การคำนวณหาปริมาณของ morphine sulfate pentahydrate ใช้สูตรคำนวณดังนี้

$$\text{Morphine sulfate pentahydrate (\%LA)} = (A_u/A_s) \times (C_s/C_u) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

A_u คือ พื้นที่ใต้ peak ของ morphine sulfate ที่ได้จากสารละลายตัวอย่าง

A_s คือ พื้นที่ใต้ peak ของ morphine sulfate RS ที่ได้จากสารละลายมาตรฐาน

C_s คือ ความเข้มข้นของ morphine sulfate ในสารละลายมาตรฐาน (mg/mL)

C_u คือ ความเข้มข้นของ morphine sulfate pentahydrate ที่คำนวณจากฉลากของสารละลายตัวอย่าง (mg/mL)

M_{r1} คือ มวลโมเลกุลของ morphine sulfate pentahydrate ซึ่งมีค่า 758.83

M_{r2} คือ มวลโมเลกุลของ morphine sulfate ซึ่งมีค่า 668.77

2. ทดสอบความคงสภาพทางกายภาพ

โดยการสังเกตลักษณะทางกายภาพ สี ความใส

ตะกอน ด้วยวิธีส่องผงบนฉากขาวดำ ทดสอบกลิ่นโดยการดมกลิ่น วัดปริมาณอนุภาคในยาฉีด (particle matter) ชนิด subvisible particles โดยใช้ liquid particle counting system (HIAC Royco 9703, USA) (n=10) และวัดค่า pH โดยใช้เครื่อง pH Meter (Seveneasy S20, Mettler Toledo, Germany) (n=10) วิเคราะห์ซ้ำอย่างน้อย 3 ครั้ง

3. ทดสอบความปราศจากเชื้อ (sterility test)

ทดสอบความปราศจากเชื้อของตัวอย่างด้วยวิธี membrane filtration method ตามวิธีที่ระบุในตำรา-ยา Thai Pharmacopeia (TP)¹⁵ โดยใช้ตัวอย่าง 102 mL (34 ตัวอย่าง) ต่ออาหารเลี้ยงเชื้อ 1 ชนิด นำตัวอย่างมากรองด้วยแผ่นกรองปราศจากเชื้อที่มีขนาดรูกรอง 0.45 µm เส้นผ่านศูนย์กลาง 50 มิลลิเมตร จากนั้นนำแผ่นกรองมาเพาะในอาหารเลี้ยงเชื้อ 2 ชนิด คือ (1) fluid thioglycolate medium (FTM) สำหรับตรวจหาแบคทีเรียทั้งชนิดไม่พึ่งอากาศ (anaerobic bacteria) และชนิดพึ่งอากาศ (aerobic bacteria) และ (2) tryptic soy broth (TSB) สำหรับตรวจหาแบคทีเรียชนิดพึ่งอากาศ ยีสต์ และรา โดย FTM บ่มที่อุณหภูมิ 30-35 °C และ TSB บ่มที่ อุณหภูมิ 20-25 °C เป็นเวลา 14 วัน สังเกตความขุ่น (turbidity) ของอาหารเลี้ยงเชื้อทุกวัน หากสารละลายขุ่น แปลผลได้ว่ามีการปนเปื้อนของเชื้อในตัวอย่าง ตรวจสอบความถูกต้องของวิธีโดยเปรียบเทียบกับ positive control, negative control และ main control ทั้งนี้ positive control ทำเพื่อทดสอบประสิทธิภาพของอาหารเลี้ยงเชื้อว่าสามารถสนับสนุนการเจริญของเชื้อได้ โดยเติมเชื้อมาตรฐาน ได้แก่ *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium sporogenes* สำหรับอาหาร FTM และเติม *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* สำหรับอาหาร TSB และบ่มที่อุณหภูมิและเวลาตามกำหนด ส่วน negative control ทำเพื่อทดสอบว่าอาหารเลี้ยงเชื้อมีความปราศจากเชื้อหรือไม่ โดยนำอาหารเลี้ยงเชื้อบ่มที่อุณหภูมิและเวลาตามกำหนด และ main control ทำโดยเติมเชื้อมาตรฐานและแผ่นกรองในอาหารเลี้ยงเชื้อแล้วนำไปบ่ม เพื่อทดสอบว่า

ตัวอย่างมีสารยับยั้งการเจริญของเชื้อหรือไม่

สถิติเมื่อค่า $p\text{-value} < 0.05$

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ

แสดงผล %LA, %drug remaining และ pH เป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) จากการวิเคราะห์อย่างน้อย 3 ครั้ง ทำการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ %drug remaining ที่เวลาต่าง ๆ กับเวลาเริ่มต้นโดยใช้สถิติ one-way ANOVA ตามด้วยการวิเคราะห์ post hoc test โดยวิธีการเปรียบเทียบพหุคูณด้วยวิธี Bonferroni ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ค่าที่เปรียบเทียบมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง

ผลการศึกษา

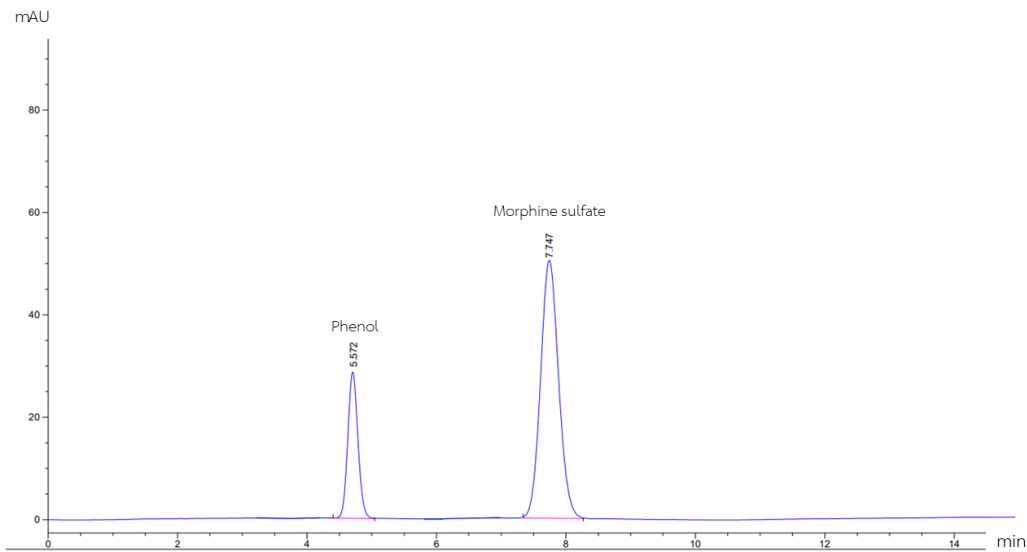
ความคงสภาพทางเคมี

ผลการทดสอบ system suitability พบว่า มีความเหมาะสมที่จะใช้ในการวิเคราะห์ แสดงผลดัง **ตารางที่ 1** และ **รูปที่ 2**

ผลการวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญ morphine sulfate pentahydrate โดยใช้เทคนิค HPLC พบว่า ตัวอย่าง morphine sulfate 1 mg/mL PFS หลังเตรียม

ตารางที่ 1 ผลการทดสอบ system suitability

รายละเอียด	เกณฑ์กำหนด	ผลการทดสอบ				
		0 วัน	30 วัน	60 วัน	90 วัน	180 วัน
Relative standard deviation; %RSD (สารละลายมาตรฐาน)	ไม่เกิน 2.0%	0.2	0.03	0.4	0.1	0.1
Tailing factors (สารละลาย system suitability)	ไม่เกิน 2.0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.0
Resolution (สารละลาย system suitability)	ไม่น้อยกว่า 2.0	3.7	3.4	3.4	3.5	3.4



รูปที่ 2 โครมาโตแกรมของสารละลาย system suitability

เสร็จ (0 วัน) มีปริมาณสารสำคัญเฉลี่ย 94.9 ± 0.1 %LA และตลอดช่วงเวลาที่ทำการศึกษาดังกล่าวมี %LA มากกว่า 90.0% ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับ คือ 90.0-110.0% ตามโมโนกราฟ USP43/NF38 ของ morphine sulfate injection⁶ โดยค่าเฉลี่ยของ %LA ที่เวลาต่าง ๆ แสดงในตารางที่ 2 นอกจากนี้ยังพบว่า %drug remaining ของทุกตัวอย่างมีค่ามากกว่า 90% ตลอดช่วงเวลา

ที่ทำการศึกษา ทั้ง 2 สภาวะเก็บรักษา

ความคงสภาพทางกายภาพ

ลักษณะทางกายภาพของตัวอย่าง morphine sulfate 1 mg/mL PFS หลังเตรียมเสร็จ มีลักษณะเป็นสารละลายใส ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น ไม่มีตะกอน และไม่มีฟองก๊าซ ลักษณะทางกายภาพของตัวอย่างที่เก็บที่อุณหภูมิ $30 \pm 2^{\circ}\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงตลอดระยะเวลา

ตารางที่ 2 ผลการทดสอบความคงสภาพของ morphine sulfate 1 mg/mL PFS ที่เวลาต่าง ๆ เมื่อเก็บในสภาวะพื้นแสงที่อุณหภูมิ $30 \pm 2^{\circ}\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ และ $40 \pm 2^{\circ}\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$

การทดสอบ	เกณฑ์มาตรฐาน ⁶	สภาวะทดสอบ	เวลา				
			0 วัน	30 วัน	60 วัน	90 วัน	180 วัน
%Labeled amount*	90-110%	$30 \pm 2^{\circ}\text{C}$	94.9 ± 0.1	94.7 ± 0.2	94.3 ± 0.4	94.3 ± 0.4	94.0 ± 0.4
		$40 \pm 2^{\circ}\text{C}$	94.9 ± 0.1	94.4 ± 0.1	94.3 ± 0.1	94.3 ± 0.1	93.3 ± 0.5
%Drug remaining*	$\geq 90\%$	$30 \pm 2^{\circ}\text{C}$	100.0 ± 0.0	99.8 ± 0.2	$99.3 \pm 0.4^{**}$	$99.2 \pm 0.3^{**}$	$99.0 \pm 0.5^{**}$
		$40 \pm 2^{\circ}\text{C}$	100.0 ± 0.0	99.5 ± 0.1	$99.4 \pm 0.2^{**}$	$98.8 \pm 0.5^{**}$	$98.3 \pm 0.6^{**}$
pH	2.5-6.5	$30 \pm 2^{\circ}\text{C}$	5.8 ± 0.0	6.2 ± 0.0	5.8 ± 0.0	6.0 ± 0.0	6.0 ± 0.0
		$40 \pm 2^{\circ}\text{C}$	5.8 ± 0.0	6.1 ± 0.0	5.9 ± 0.0	6.0 ± 0.0	6.0 ± 0.1
ลักษณะทางกายภาพ	สารละลายใส ไม่มีสีหรือ มีสี-เหลืองอ่อน ไม่มีตะกอน	$30 \pm 2^{\circ}\text{C}$	ใส ไม่มีสี ไม่มีตะกอน	ใส ไม่มีสี ไม่มีตะกอน	ใส ไม่มีสี ไม่มีตะกอน	ใส ไม่มีสี ไม่มีตะกอน	ใส ไม่มีสี ไม่มีตะกอน
		$40 \pm 2^{\circ}\text{C}$	ใส ไม่มีสี ไม่มีตะกอน	ใส ไม่มีสี ไม่มีตะกอน	ใส ไม่มีสี ไม่มีตะกอน	ใส ไม่มีสี ไม่มีตะกอน	ใส สีเหลือง-อ่อน ไม่มีตะกอน มีฟองก๊าซ
อนุภาคขนาด $\geq 10 \mu\text{m}$	$\leq 6,000$ อนุภาค/ภาชนะ	$30 \pm 2^{\circ}\text{C}$	12	48	57	213	155
		$40 \pm 2^{\circ}\text{C}$	12	86	81	159	300
อนุภาคขนาด $\geq 25 \mu\text{m}$	≤ 600 อนุภาค/ภาชนะ	$30 \pm 2^{\circ}\text{C}$	1	3	1	4	9
		$40 \pm 2^{\circ}\text{C}$	1	5	2	5	7
Sterility test	ไม่พบเชื้อ	$30 \pm 2^{\circ}\text{C}$	ไม่พบเชื้อ	ไม่พบเชื้อ	ไม่พบเชื้อ	ไม่พบเชื้อ	ไม่พบเชื้อ
		$40 \pm 2^{\circ}\text{C}$	ไม่พบเชื้อ	ไม่พบเชื้อ	ไม่พบเชื้อ	ไม่พบเชื้อ	ไม่พบเชื้อ

* ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (n = 5)

** แตกต่างจากวันเริ่มต้น (0 วัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p-value < 0.05

เวลา 180 วัน ที่ทำการศึกษา แต่พบการเปลี่ยนแปลงสีของสารละลายเป็นสีเหลืองอ่อนและมีฟองก๊าซใน syringe ของตัวอย่างที่เก็บในสภาวะเร่งนาน 180 วัน ผลการวัดปริมาณ subvisible particle ในตัวอย่างที่เก็บทั้ง 2 สภาวะ พบว่ามีปริมาณอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับตามโมโนกราฟ USP43/NF38⁶ ของยาฉีด morphine sulfate ตลอดช่วงเวลาที่ทำการศึกษา แต่จำนวนอนุภาคมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นตามระยะเวลาที่เก็บรักษา ตัวอย่างหลังเตรียมเสร็จ (0 วัน) มีค่า pH 5.8 ± 0.0 และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเล็กน้อยตามระยะเวลาที่เก็บรักษา โดยมีค่าอยู่ในช่วง 5.8 ± 0.0 ถึง 6.2 ± 0.0 ทั้ง 2 สภาวะทดสอบ แสดงผลดัง

ตารางที่ 2

ความปราศจากเชื้อ

ผลการทดสอบความปราศจากเชื้อด้วยวิธี membrane filtration พบว่า ตลอดระยะเวลา 180 วัน ที่ทำการศึกษา ไม่พบการเจริญของเชื้อในตัวอย่าง ทั้งตัวอย่างที่เก็บที่อุณหภูมิ $30 \pm 2^{\circ}\text{C}/75 \pm 5\% \text{RH}$ และสภาวะเร่ง (ตารางที่ 2)

อภิปรายผล

ผลการศึกษาพบว่า morphine sulfate 1 mg/mL PFS มีความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และมีความปราศจากเชื้อตลอดระยะเวลา 180 วัน ที่ทำการศึกษา เมื่อเก็บในสภาวะพ้นแสงที่อุณหภูมิ $30 \pm 2^{\circ}\text{C}/75 \pm 5\% \text{RH}$ และ $40 \pm 2^{\circ}\text{C}/75 \pm 5\% \text{RH}$ โดยมีลักษณะทางกายภาพ จำนวนอนุภาคในยาฉีด pH, %LA, %drug remaining และมีความปราศจากเชื้ออยู่ในเกณฑ์มาตรฐานตามโมโนกราฟของ morphine sulfate injection อ้างอิงเภสัชตำรับ USP43/NF38⁶ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Anderson และ MacKay¹⁰ ซึ่งรายงานว่ายาสารละลาย morphine sulfate ใน NSS ความเข้มข้น 1 mg/mL ที่บรรจุใน polypropylene syringe มีความคงสภาพทางเคมีและทางกายภาพ ไม่น้อยกว่า 100 วัน เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 20-25 °C

จากผลการวิเคราะห์ %LA ของ morphine sulfate 1 mg/mL PFS หลังเตรียมเสร็จ พบว่ามี %LA เฉลี่ย

$94.9 \pm 0.1\%$ ซึ่งค่อนข้างน้อย คาดว่ามีสาเหตุมาจากยาฉีด morphine sulfate injection 10 mg/mL รุ่นการผลิตที่ใช้เตรียมตัวอย่างในการศึกษานี้มี %LA เป็น 97.6% และ NSS 1,000 mL รุ่นการผลิตที่นำมาใช้มีปริมาตรบรรจุจริงเฉลี่ย 1,026 mL จึงทำให้เกิดการเจือจาง อย่างไรก็ดี ตลอดช่วงเวลาที่ทำการศึกษานี้ ทุกตัวอย่างมี %LA มากกว่า 90.0% และ %drug remaining ของทุกตัวอย่างมีค่ามากกว่า 90% ตลอดช่วงเวลา 180 วัน ที่ทำการศึกษา ในทั้ง 2 สภาวะเก็บรักษา %drug remaining ที่เวลา 60, 90 และ 180 วัน มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับเวลาเริ่มต้น ($p\text{-value} < 0.05$) แต่ไม่พบความแตกต่างของ %drug remaining ที่เวลาต่าง ๆ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่เก็บที่อุณหภูมิ $30 \pm 2^{\circ}\text{C}/75 \pm 5\% \text{RH}$ กับตัวอย่างที่เก็บในสภาวะเร่ง นอกจากนี้ ยังพบว่าตัวอย่างที่เก็บในสภาวะเร่งเป็นระยะเวลา 180 วัน มีการเปลี่ยนแปลงสีของสารละลายเป็นสีเหลืองอ่อนและพบฟองก๊าซอยู่ภายใน syringe ทั้งนี้ด้วยข้อจำกัดในด้านงบประมาณ จึงไม่มีการวิเคราะห์ปริมาณสารเสื่อมในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยสันนิษฐานว่า การเปลี่ยนแปลงสีของสารละลายเป็นสีเหลืองอ่อน อาจเกิดจากสารสำคัญ morphine sulfate มีการสลายตัวจากปฏิกิริยาออกซิเดชันจึงเกิดเป็นสารเสื่อม ซึ่งสังเกตได้จาก %drug remaining ที่ลดลงและจำนวน subvisible particles ที่มีแนวโน้มสูงขึ้นตามระยะเวลา โดยอุณหภูมิที่สูง ฟองก๊าซที่พบภายใน syringe และค่า pH ที่สูงขึ้น อาจเป็นปัจจัยเร่งการสลายตัวของสารสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของเดชพลและชนิษฐา¹³ ที่ทำการพัฒนาดำรับยาฉีด morphine sulfate 10 mg/mL ชนิดไม่มีสารกันเสียบรรจุในแอมพูลแก้วสีชา และทำการทดสอบความคงสภาพของตำรับยา พบว่า ทุกตำรับมีความคงสภาพทางเคมี และคงสภาพปราศจากเชื้อ นาน 12 เดือน เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ $25^{\circ}\text{C}/50\% \text{RH}$ โดยมีปริมาณ morphine sulfate คงเหลือมากกว่า 90% ของปริมาณเริ่มต้น แต่พบว่าสารละลายมีการเปลี่ยนสีเป็นสีเหลืองอ่อนถึงเหลืองเข้มที่เวลา 6 เดือน และพบ peak ของสารเสื่อมปรากฏในโครมาโตแกรม HPLC จึงสันนิษฐานได้ว่า morphine

sulfate เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันสลายตัวได้เป็นสารเสื่อมที่ทำให้สารละลายมีสีเหลือง โดยมีออกซิเจนเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชัน ซึ่งสังเกตได้จากตำรับที่มีการใส่ก๊าซไนโตรเจนในขั้นตอนก่อนปิดฝักแอมพูลเพื่อลดปริมาณออกซิเจนในตำรับและภายในภาชนะบรรจุ จะเกิดการสลายตัวของ morphine sulfate น้อยกว่าและสารละลายเปลี่ยนเป็นสีเหลืองช้ากว่าตำรับที่ไม่ใส่ก๊าซไนโตรเจนระหว่างการบรรจุ เช่นเดียวกับรายงานการศึกษาของ Grassby และ Hutchings¹² ที่พบว่า morphine sulfate ใน NSS ความเข้มข้น 2 mg/mL ชนิดไม่มีสารต้านออกซิเดชัน ที่บรรจุใน polypropylene syringe มีความคงสภาพทางเคมีและทางกายภาพนาน 6 สัปดาห์ เมื่อเก็บที่อุณหภูมิห้อง โดยมีการสลายตัวของ morphine sulfate ไม่เกิน 5% ของค่าเริ่มต้น และไม่พบ peak ของสารเสื่อม pseudomorphine ค่า pH ของตัวอย่างมีแนวโน้มสูงขึ้นตามระยะเวลาที่เก็บรักษา ผลการทดสอบการระเหยของสารละลายที่เวลา 6 สัปดาห์ พบว่าน้ำหนักตัวอย่างลดลงไม่เกิน 0.07% ของค่าน้ำหนักเริ่มต้น ผลการทดสอบการซึมผ่านของ oxygen พบว่า ปริมาณ pO_2 ในสารละลายยามีแนวโน้มสูงขึ้นตามระยะเวลาที่เก็บรักษา ซึ่งบ่งชี้ว่า oxygen มีการซึมผ่าน polypropylene syringe ได้ การเตรียมตัวอย่างในการศึกษาค้างนี้ไม่มีการใส่ก๊าซไนโตรเจนระหว่างการบรรจุสารละลาย morphine sulfate ใน syringe แต่ใช้วิธีไล่ฟองอากาศออกจาก syringe ให้หมดก่อนปิดด้วย syringe cap แล้วจึงบรรจุใส่ซอง peel pouch และใส่ลงในซองซิปลิซิปปิดสนิทเพื่อลดการระเหยของน้ำออกจาก syringe และการซึมผ่านของอากาศเข้ามาใน syringe แต่ผลการศึกษาที่เวลา 180 วัน พบว่ามีฟองก๊าซขนาดเล็กอยู่ภายใน syringe ของตัวอย่างที่เก็บที่อุณหภูมิ $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%RH$ แต่ไม่พบในกลุ่มตัวอย่างที่เก็บอุณหภูมิ $30 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%RH$ จึงสันนิษฐานได้ว่าอุณหภูมิที่สูงขึ้นเป็นปัจจัยเร่งการระเหยของน้ำออกจาก syringe และเพิ่มการซึมผ่านของอากาศเข้าสู่ภายใน syringe

เนื่องจากยาเตรียม morphine sulfate 1 mg/mL ใน NSS ขนาดบรรจุ 3 mL ในการศึกษานี้เตรียมด้วย

เทคนิคปลอดเชื้อ ไม่มีการเติมสารกันเสีย และบรรจุในหลอดฉีดยาปราศจากเชื้อแบบใช้ครั้งเดียว รูปแบบ single-dose prefilled syringe ดังนั้นในกรณีที่ใช้ยาไม่หมด ควรทิ้งสารละลายที่เหลือตามแนวทางปฏิบัติในการทำลายยาเสพติดของโรงพยาบาล ไม่ควรเก็บยาไว้ใช้ต่อเพื่อลดโอกาสเกิดความเสี่ยงความปลอดภัยของยา และลดโอกาสเกิดการปนเปื้อนเชื้อ

สรุปผลการวิจัย

ยาฉีด morphine sulfate ความเข้มข้น 1 mg/mL ใน NSS ขนาดบรรจุ 3 mL บรรจุในกระบอกฉีดยาชนิด polypropylene ขนาด 5 mL ที่เตรียมด้วยเทคนิคปลอดเชื้อตามที่ระบุในการศึกษานี้ มีความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และมีความปราศจากเชื้อ 180 วัน เมื่อเก็บในสภาวะพั่นแสง ที่อุณหภูมิ $30 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%RH$ และสภาวะเร่ง อย่างไรก็ตาม ประเทศไทยมีภูมิอากาศแบบร้อนชื้น อุณหภูมิในช่วงฤดูร้อนอาจเพิ่มสูงถึง 40°C จึงควรกำหนดวันหมดอายุ 90 วัน เพื่อลดโอกาสเกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพ

ข้อเสนอแนะ

ข้อมูลการศึกษาค้างนี้เป็นข้อมูลพื้นฐานที่สนับสนุนว่า morphine sulfate ความเข้มข้น 1 mg/mL ใน NSS ที่บรรจุในกระบอกฉีดยาชนิด polypropylene มีความคงสภาพทางเคมีและสภาพปราศจากเชื้อไม่น้อยกว่า 180 วัน เมื่อเก็บในสภาวะพั่นแสงที่อุณหภูมิ $30 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%RH$ และในสภาวะเร่ง จึงมีความเป็นไปได้ที่จะผลิต morphine sulfate รูปแบบ prefilled syringe เจิงพาณิชย์ในประเทศไทย เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยเข้าถึงยาที่จำเป็นต่อการรักษาได้ เพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยา และลดภาระงานเตรียมยาของเภสัชกรโรงพยาบาล ทั้งนี้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในหัวข้อตาม finish product specification ของ morphine sulfate รูปแบบ prefilled syringe เช่น bacterial endotoxin test และ impurity เป็นต้น รวมถึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาเทคนิคการบรรจุยาและภาชนะบรรจุที่เหมาะสมที่

สามารถป้องกันการระเหยของสารละลายและลดการซึมผ่านของออกซิเจนเข้าสู่ syringe เพื่อลดการสลายตัวของสารสำคัญและชะลอการเปลี่ยนสีของสารละลาย

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับงบประมาณอุดหนุนจากโรงพยาบาลราชวิถี ประจำปีงบประมาณ 2565 และผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลราชวิถี

ขอขอบคุณ ผศ.ดร.ญ.อมรรัตน์ ไชยเดชกำจร ผศ.ดร.ภก.ศรัณย์ ตันตะราวงศา ศูนย์ภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโชติ เพล่งวิทยา” คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่ได้เอื้อเฟื้อสถานที่ เครื่องมือสำหรับการวิจัย และให้คำปรึกษาในการทำวิจัยนี้

ขอขอบคุณ ผศ.ดร.ญ.อมรรัตน์ ไชยเดชกำจร ผศ.ดร.ภก.ศรัณย์ ตันตะราวงศา ศูนย์ภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโชติ เพล่งวิทยา” คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่ได้เอื้อเฟื้อสถานที่ เครื่องมือสำหรับการวิจัย และให้คำปรึกษาในการทำวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. พิสิษฐ์ ศรีอัคคโคทิน. กฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาในกลุ่ม opioids ในประเทศไทย [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการสุขภาพแห่งชาติ (สช.); 2566 [สืบค้นเมื่อ 1 ธ.ค. 2566]. สืบค้นจาก: <https://infocenter.nationalhealth.or.th/sites/default/files/กฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาในกลุ่ม%20Opioids.pdf>
2. อนุสรรา ส่งทอง. การดูแลผู้ป่วยที่มีความปวดจากโรคมะเร็ง. วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2557 [สืบค้นเมื่อ 22 ก.พ. 2566];20(2):41-9. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/jtaro/article/view/224276>
3. อภิฤดี เหมะจุฬา. ยาที่มีความเสี่ยงสูง. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2554.
4. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). Morphine (monograph) [Internet]. n.p.: Drugs.com; 2023 [cited 2023 Dec 10]. Available from: <https://www.drugs.com/monograph/morphine.html>
5. เอ็มแอนด์เอ็ช แมนูแฟคเจอร์ริง. Morphine sulfate 10 mg injection [เอกสารกำกับยา]. สมุทรปราการ: เอ็มแอนด์เอ็ช แมนูแฟคเจอร์ริง; 2561.
6. The United States Pharmacopeial Convention. Morphine sulfate injection. In: The United States Pharmacopeia and The National Formulary (USP 43-NF 38). Bethesda (Maryland): The United States Pharmacopeial Convention Inc.; 2018.
7. ศศิประภา ชิตรัตธา. ความคงสภาพของยา (drug stability) [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2561 [สืบค้นเมื่อ 22 ก.พ. 2564]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=484
8. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 16th ed. Bethesda (Maryland): American Society of Health System Pharmacists; 2011. p.1101-20.
9. Vermeire A, Remon JP. Stability and compatibility of morphine. Int J Pharm. 1999;187(1):17-51. doi: 10.1016/s0378-5173(99)00181-7.
10. Anderson C, MacKay M. Stability of fentanyl citrate, hydromorphone hydrochloride, ketamine hydrochloride, midazolam, morphine sulfate, and pentobarbital sodium in polypropylene syringes. Pharmacy (Basel). 2015;3(4):379-85. doi: 10.3390/pharmacy3040379.
11. Strong ML, Schaaf LJ, Pankaskie MC, Robinson DH. Shelf-lives and factors affecting the stability of morphine sulphate and meperidine (pethidine) hydrochloride in plastic syringes for use in patient-controlled analgesic devices. J Clin Pharm Ther. 1994;19(6):361-9. doi: 10.1111/j.1365-2710.1994.tb00695.x.
12. Grassby PF, Hutchings L. Factors affecting the physical and chemical stability of morphine sulphate solutions stored in syringes. Int J Pharm Pract. 1993; 2(1):39-43. doi: 10.1111/j.2042-7174.1993.tb00718.x.
13. เดชพล บริชากุล, ขนิษฐา ตันติศิริพันธ์. การศึกษาความคงตัวระยะยาวของตำรับมอร์ฟีนชนิดฉีดที่ไม่มีสารกันเสีย. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 2550;3(1)25-35. doi: 10.14456/ijps.2007.4.
14. สมชาย สวัสดิ์. ความคงสภาพและการกำหนดวันหมดอายุ

ของยา [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2560 [สืบค้นเมื่อ 22 ก.พ. 2564]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=272

15. The Thai Pharmacopoeia Committee and Subcommittees. Sterility test. In: Thai Pharmacopoeia II. Nonthaburi: Bureau of Drug and Narcotic, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health; 2011. Appendices 10.1: p.615-21.

ภาวะพิษจากแมงกะพรุน

Poisoning from Jellyfish

วุฒิชัย รุ่งเรือง, ภ.บ.,
ว.ม. (การจัดการการสื่อสารองค์กร)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: wuttichet.run@mahidol.ac.th

Wuttichet Rungruang, B.Sc. in Pharm.,
M.A. (Corporate Communication Management)
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
Corresponding author e-mail: wuttichet.run@mahidol.ac.th

ฐิติพล เยาวลักษณ์, ภ.บ.,
ภ.ด. (เภสัชวิทยาและพิษวิทยา)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
e-mail: thitipon.bt@gmail.com

Thitipon Yaowaluk, B.Sc. in Pharm.,
Ph.D. (Pharmacology and Toxicology)
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
e-mail: thitipon.bt@gmail.com

บทคัดย่อ

ภาวะพิษจากแมงกะพรุนพบได้ในผู้ป่วยที่มีประวัติการเล่นน้ำทะเลในหลายพื้นที่ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย ซึ่งในปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วยต่ำกว่าความเป็นจริง โดยทั่วไปจะพบรอยแดงหรือรอยไหม้เป็นแนวยาวบริเวณผิวหนังที่สัมผัสแมงกะพรุนพิษ แต่บางรายอาจมีอาการแสดงทางระบบเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและรุนแรงเช่นกล้ามเนื้อหายใจเป็นอัมพาต หัวใจเต้นผิดจังหวะ ตามด้วยหัวใจล้มเหลว จนทำให้เสียชีวิต บางรายที่สัมผัสแมงกะพรุนกล่องชนิดที่มีหนวดเส้นเดียวอาจก่อให้เกิดกลุ่มอาการอิรุคันจิซึ่งเป็นผลจากการที่ร่างกายปลดปล่อยสาร catecholamine อย่างเฉียบพลัน เช่น อาการใจสั่น ชีพจรเร็ว กระวนกระวาย ความดันโลหิตสูง จากเข็มพิษในกระเปาะพิษของแมงกะพรุน ดังนั้นหากผู้ป่วยได้รับการปฐมพยาบาลและการรักษาอย่างทันท่วงทีและถูกต้อง จะช่วยเพิ่มโอกาสในการรอดชีวิต

Abstract

Jellyfish poisoning has been reported in patients with history of sea swimming in many parts of the world including Thailand where the incidence of such cases remains underreported. Redness or longitudinal burns at the site of contact with the stinging jellyfish venom are commonly seen. In some cases, symptoms develop rapidly and severely such as respiratory muscle paralysis, cardiac arrhythmia followed by heart failure leading to a fatal outcome. Some cases of single-tentacle box jellyfish may cause Irukandji syndrome as a result of catecholamine release. The syndrome is characterized by acute symptoms such as palpitations, tachycardia, agitation, and hypertension which caused by the secretion of poisonous needles from the nematocysts. Therefore, if first aid is administered immediately and correctly, it will greatly increase the chances of survival.

คำสำคัญ: แมงกะพรุน; ภาวะพิษจากแมงกะพรุน; กลุ่มอาการอิรุคันจิ

Keyword: jellyfish; nematocysts; Irukandji syndrome

การอ้างอิงบทความ:

วุฒิชัย รุ่งเรือง, วิฑิตพล เยาวลักษณ์. ภาวะพิษจากแมงกะพรุน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(1):34-41.

Citation:

Rungruang W, Yaowaluk T. Poisoning from jellyfish. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(1):34-41.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. ผู้อ่านอธิบายข้อมูลโดยสังเขปเกี่ยวกับแมงกะพรุนและภาวะพิษจากแมงกะพรุนได้
2. ผู้อ่านอธิบายวิธีปฐมพยาบาลและแนะนำการดูแลรักษาผู้ป่วยที่สัมผัสแมงกะพรุนพิษได้

บทนำ

แมงกะพรุน (jellyfish) พบได้ในทะเลทุกทวีปทั่วโลก สำหรับในประเทศไทยสามารถพบได้ในทะเลทั้ง 2 ฝั่ง คือ ฝั่งอ่าวไทยและฝั่งอันดามัน แมงกะพรุนมีหลายชนิด แต่ละชนิดจะมีความรุนแรงในการเกิดพิษได้แตกต่างกัน สำหรับแมงกะพรุนที่มีพิษรุนแรงที่สุดนั้น คือ แมงกะพรุนกล่อง (box jellyfish) ซึ่งมีรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตจากแมงกะพรุนดังกล่าวในประเทศไทย ดังนั้นการที่เภสัชกรซึ่งปฏิบัติงานใกล้ชิดชุมชนมีความรู้และตระหนักรู้ในเรื่องภาวะพิษจากแมงกะพรุนจึงเป็นเรื่องที่สำคัญ ช่วยเพิ่มบทบาทเภสัชกรในการดูแลประชาชนให้ปลอดภัยจากภาวะพิษดังกล่าว บทความนี้ได้ให้ข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับแมงกะพรุน กลไกการเกิดพิษ อาการและอาการแสดง การปฐมพยาบาลและแนวทางการรักษา และคำแนะนำในการป้องกันภาวะพิษจากแมงกะพรุน เพื่อให้เกิดประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์และประชาชนทั่วไป^{1,2}

ข้อมูลโดยสังเขปเกี่ยวกับแมงกะพรุน

แมงกะพรุนเป็นสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง รูปร่างคล้ายร่ม มีลำตัวใสและนิ่ม ลอยตัวตามน้ำ แมงกะพรุนเป็นสัตว์ที่มีน้ำเป็นองค์ประกอบมากกว่าร้อยละ 95 จัดเป็นสัตว์ใน phylum Coelenterata (Cnidaria) โดยแบ่งได้เป็น 4 class ดังนี้

1. Cubozoa เช่น แมงกะพรุนกล่อง มีพิษรุนแรงที่สุด มีลักษณะคล้ายกล่องสี่เหลี่ยมใส มีหนวด 4 มุม ซึ่ง

แบ่งออกเป็น 2 ชนิดย่อย ได้แก่

1.1 ชนิดที่มีหนวดเส้นเดียวต่อ 1 มุมของลำตัว รวมทั้งหมด 4 เส้น (single-tentacle box jellyfish) เช่น *Carukia barnesi* หรือที่เรียกว่าแมงกะพรุนอิรุคันจิ (Irukandji jellyfish) พบมากในเขตทะเลตอนเหนือของประเทศออสเตรเลีย ในประเทศไทยมีรายงานพบบริเวณเขตนํ้าตื้นของอ่าวไทย แมงกะพรุนกลุ่มนี้ทำให้เกิดกลุ่มอาการอิรุคันจิ (Irukandji syndrome) ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

1.2 ชนิดที่มีหนวดหลายเส้นต่อ 1 มุมของลำตัว (multi-tentacle box jellyfish) เช่น *Chironex fleckeri* พบบริเวณชายฝั่งทะเลนํ้าตื้น บริเวณหาดทรายใกล้ป่าชายเลนและปากแม่น้ำและบริเวณทะเลเขตร้อนทั่วโลก โดยเฉพาะตอนเหนือของประเทศออสเตรเลีย พบในเขตร้อนชื้นของมหาสมุทรอินเดียและมหาสมุทรแปซิฟิก พบมากในเดือนกันยายนถึงตุลาคม

2. Hydrozoa ได้แก่ แมงกะพรุนหัวขวดหรือแมงกะพรุนไฟขวดเขียว (*Physalia* spp.) มักจะลอยเป็นกลุ่มอยู่บนผิวนํ้า ลำตัวมีสีฟ้าอ่อนจนถึงสีม่วง ทำให้มองคล้ายรูปร่างเรือรบของประเทศโปรตุเกส จึงเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า แมงกะพรุนไฟเรือรบโปรตุเกส (Portuguese man-of-war) พบในเขตร้อนชื้นของมหาสมุทรอินเดีย มหาสมุทรแปซิฟิก และมหาสมุทรแอตแลนติก

3. Scyphozoa หรือ true jellyfish เช่น แมงกะพรุนไฟ (*Chrysaora quinquecirrha* หรือ sea nettle)

เป็นแมงกะพรุนที่พบได้บ่อยที่สุด ในประเทศไทยมีรายงานพบบริเวณน่านน้ำในหลายจังหวัด เช่น ระนอง พังงา ภูเก็ต กระบี่ ตรัง สตูล ตราด จันทบุรี ระยอง ชลบุรี เพชรบุรี ประจวบคีรีขันธ์ ชุมพร สุราษฎร์ธานี

4. Anthozoa เช่น ปะการัง (corals) และดอกไม้ทะเล (sea anemones)²⁻⁴

ความชุกของการเกิดพิษจากแมงกะพรุนกล่องในประเทศไทย

กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข รายงานว่ามีผู้เสียชีวิตจากแมงกะพรุนกล่องในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2542 จนถึง พ.ศ. 2564 จำนวน 10 ราย และบาดเจ็บรุนแรงจำนวน 36 ราย ในพื้นที่ 8 จังหวัด ได้แก่ ตราด ระยอง เพชรบุรี ชุมพร สุราษฎร์ธานี ภูเก็ต กระบี่ และ สตูล

โดยก่อนหน้านี้มีรายงานอาการบาดเจ็บที่เข้ากับแมงกะพรุนกล่อง แต่ไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด เนื่องจากไม่มีผู้เชี่ยวชาญที่สามารถตรวจยืนยันได้ทั้งในแง่ของพิษและสายพันธุ์ของแมงกะพรุน และคาดว่าผู้ที่ได้รับบาดเจ็บหรือเสียชีวิตจากแมงกะพรุนกล่องน่าจะมีจำนวนมากกว่าที่มีรายงาน บางรายงานได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดจาก anaphylactic shock ซึ่งการวินิจฉัยที่ผิดอาจส่งผลต่อการรักษาได้

ทั้งนี้จำนวนผู้บาดเจ็บจากการสัมผัสแมงกะพรุนกล่องจะเพิ่มขึ้นมากในช่วงฤดูการท่องเที่ยว ซึ่งทางฝั่งอ่าวไทยจะเพิ่มขึ้นมากในเดือนสิงหาคมถึงกันยายน และเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในช่วงเดือนธันวาคมถึงมกราคม สำหรับฝั่งอันดามันจะเพิ่มขึ้นมากในช่วงเดือนตุลาคมถึงมกราคม โดยมักพบการสัมผัสแมงกะพรุนกล่องทางฝั่งที่คลื่นลมสงบ^{1,2}

กลไกการเกิดพิษ

พิษของแมงกะพรุนบรรจุในกระเปาะพิษ (nematocyst) ซึ่งกระจายอยู่ทั่วไปในร่างกายแมงกะพรุน แต่พบมากที่บริเวณหนวด (tentacles) จากการศึกษาพบว่าพิษของแมงกะพรุนกล่องที่สำคัญที่สุด คือ พอริน (porin) โดยพอรินอาจทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตก เกิด

กระบวนการปลดปล่อยโพแทสเซียม catecholamine, cytokine ซึ่งกระบวนการปลดปล่อยโพแทสเซียมอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตอย่างรวดเร็ว เพราะเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง จนเกิดภาวะหัวใจห้องล่างสั่นพลิ้ว (ventricular fibrillation) และหัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest) ได้ นอกจากพิษต่อหัวใจ พบว่าแมงกะพรุนกล่องมีพิษต่อระบบประสาท (neurotoxin) ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการปวดอย่างรุนแรงบริเวณที่สัมผัสและพิษที่ทำให้ผิวหนังตาย (dermonecrotic toxin) อีกด้วย อย่างไรก็ตามพิษของแมงกะพรุนนั้นเป็นประโยชน์ต่อแมงกะพรุนในแง่การป้องกันการถูกล่าจากสัตว์อื่น และทำให้แมงกะพรุนทำการล่าสัตว์อื่นเพื่อนำมาเป็นอาหารได้ง่ายขึ้น

ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดการหลั่งเข็มพิษออกจากกระเปาะพิษอาจเป็น mechanical stimuli, chemical stimuli และความแตกต่างของความเข้มข้นในของเหลวที่ทำให้เกิดแรงดันออสโมซิส (osmotic stimuli) เมื่อแมงกะพรุนถูกกระตุ้นด้วยปัจจัยเหล่านี้ เข็มพิษจะพุ่งออกจากกระเปาะพิษ (spring-loaded syringes) ด้วยความเร็วสูงมากถึง 18.6 เมตร/วินาที ซึ่งเชื่อว่าความเร็วดังกล่าวสามารถทะลุผ่านได้แม้กระทั่งกระดองปู โดยพบว่าปริมาณท่อเข็มพิษเป็นจำนวนหลักพันต่อพื้นที่ผิว 1 ตารางเซนติเมตร และตัวท่อเข็มพิษของแมงกะพรุนบางสายพันธุ์ยาวจนสามารถทะลุผ่านหลอดเลือดฝอยได้ จึงใช้อธิบายได้ว่าทำไมผู้ป่วยบางรายถึงแสดงอาการได้อย่างรวดเร็ว นอกจากนี้เข็มพิษยังกระตุ้นให้เกิดการแพ้ได้อีกด้วย^{2,3,5,6}

อาการและอาการแสดง

แมงกะพรุนแต่ละชนิดมีอาการแสดงความเป็นพิษที่แตกต่างกันออกไป โดยอาจแบ่งเป็น 2 ลักษณะ

1. Local toxicity ทำให้เกิดการอักเสบบริเวณที่สัมผัส ทำให้เกิดอาการปวด บวม แดง ร้อน คัน และทิ้งรอยแผลเป็นได้นาน 10 วันหรือหลายสัปดาห์ อาจเกิดตุ่มน้ำเป็นรอยยาวบริเวณที่สัมผัส การสัมผัสแมงกะพรุนกล่องอาจมีอาการรุนแรง เจ็บปวดมาก มีรอยไหม้ชัดเจน

ในกรณีที่ได้รับพิษปริมาณมาก รอยไหม้บางส่วนจะเป็นสีขาวมีลักษณะเฉพาะที่เรียกว่า Frost-ladder like ทำให้ผิวหนังตายอย่างสมบูรณ์จนไปถึงด้านล่างของผิวหนัง

2. Systemic toxicity พบเฉพาะในผู้ป่วยที่สัมผัสแมงกะพรุนกล่อง อาจเกิดพิษต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยมักเกิดความดันโลหิตสูงในช่วงแรก ตามด้วยหัวใจหยุดเต้น และน้ำท่วมปอด (pulmonary edema) ซึ่งกรณีที่ผู้ป่วยได้รับพิษปริมาณมากอาจทำให้เสียชีวิตได้ภายใน 10 นาที นอกจากนี้ยังอาจเกิดพิษต่อระบบประสาทส่งผลให้เกิดอาการเกร็งของหน้าท้องและหลัง กล้ามเนื้อที่ควบคุมระบบทางเดินหายใจเป็นอัมพาต ทำให้หยุดหายใจได้

ทั้งนี้การสัมผัสแมงกะพรุนกล่องชนิดที่มีหนวดเส้นเดียวต่อ 1 มุมของลำตัว อาจก่อให้เกิดกลุ่มอาการอิรุคันจิ ซึ่งเป็นผลจากการที่ร่างกายปลดปล่อยสาร catecholamine อย่างฉับพลัน เช่น อาการใจสั่น ชีพจรเร็ว กระวนกระวาย ความดันโลหิตสูง นอกจากนี้อาจมีอาการปวดมากบริเวณกล้ามเนื้อท้องและหน้าอก ปวดเหมือนถูกบีบ ถูกรัด และหัวใจเต้นผิดปกติ โดยทั่วไปผู้ป่วยจะเริ่มแสดงอาการประมาณ 5-40 นาทีหลังจากได้รับพิษ ดังนั้นจึงมีคำแนะนำให้สังเกตอาการประมาณ 1-2 ชั่วโมงหลังจากที่ผู้ป่วยสัมผัสแมงกะพรุน^{2,4,6-8}

การซักประวัติ

- มีประวัติการเล่นน้ำในทะเล
- มีประวัติการสัมผัสสิ่งที่อยู่ในทะเล เช่น อวนกุ้ง^{2,9}

การตรวจร่างกาย

- มีอาการแสดงของการอักเสบในบริเวณที่มีการสัมผัสแมงกะพรุน (tentacle tracks) โดยทั่วไปผู้ป่วยจะมีอาการปวดแสบปวดร้อนมาก และพบรอยไหม้ในบริเวณผิวหนัง

- ตรวจติดตามสัญญาณชีพ รวมถึง pulse oximetry อย่างใกล้ชิด^{2,9}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- ส่งตรวจระดับอิเล็กโทรไลต์ (อาจมีโพแทสเซียมในเลือดสูง) ค่าการทำงานของไต และ CBC (การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด)

- ควรติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ทั้งนี้อาจพบภาวะที่มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจแต่ไม่มีชีพจร (pulseless electrical activity)^{2,9}

การปฐมพยาบาลและการรักษาภาวะพิษจากแมงกะพรุน

1. นำผู้ป่วยขึ้นจากทะเล ผู้ให้การช่วยเหลือผู้ป่วยต้องมั่นใจว่าตนเองปลอดภัยจากแมงกะพรุน โดยในระหว่างการเคลื่อนย้ายต้องให้ผู้ป่วยเคลื่อนไหวน้อยที่สุดเพื่อป้องกันการได้รับพิษเพิ่มจากกระเปาะพิษที่ยังไม่ได้ยิงเข็มพิษ

2. ห้ามขีดถูหรือสัมผัสบริเวณที่ถูกแมงกะพรุน

3. เรียกรถพยาบาล และขอความช่วยเหลือจากคนอื่นเพื่อให้มาช่วยกันปฐมพยาบาล ไม่ควรให้ผู้ป่วยอยู่คนเดียว เนื่องจากผู้ป่วยอาจหมดสติได้อย่างรวดเร็ว และอาจต้องทำการกู้ชีพ

4. พิจารณาการราดบริเวณที่สัมผัสแมงกะพรุนด้วยน้ำส้มสายชู (vinegar) ดังนี้

4.1 กรณีสัมผัสแมงกะพรุนกล่อง: ราดบริเวณที่สัมผัสแมงกะพรุนด้วยน้ำส้มสายชูที่มีความเข้มข้นของ acetic acid 2-10% (ให้ผลดีที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้กรดชนิดอื่น) โดยต้องราดอย่างทั่วถึง และราดนานอย่างน้อย 30 วินาที

4.2 กรณีสัมผัสแมงกะพรุนไฟ: หลีกเลี่ยงการราดน้ำส้มสายชู

ทั้งนี้การราดน้ำส้มสายชูไม่ได้ลดอาการปวดแต่ลดการปล่อยพิษจากกระเปาะพิษ มีการศึกษาว่าการราดน้ำส้มสายชูใช้ได้ผลดีในกรณีสัมผัสแมงกะพรุนกล่องและแมงกะพรุนอิรุคันจิ แต่ให้หลีกเลี่ยงการราดน้ำส้มสายชูในกรณีสัมผัสแมงกะพรุนไฟและแมงกะพรุนไฟขวดเขียวเนื่องจากมีรายงานว่าทำให้กระเปาะพิษปล่อยพิษออกมาได้มากขึ้น

1. ห้ามใช้แอลกอฮอล์ น้ำจืด และน้ำปัสสาวะราด โดยเด็ดขาด เนื่องจากกระตุ้นให้เกิดการยิงเข็มพิษเพิ่มขึ้น
2. รีบนำผู้ป่วยส่งโรงพยาบาล
3. ภายหลังจากการราดน้ำส้มสายชูแล้ว ให้ใช้

ปากคิ๊บ (forceps) คิ๊บเอาหนวดแมงกะพรุนที่ติดตามตัวออกโดยน้ำส้มสายชูจะทำให้ลายเยื่อเมือกและโปรตีนที่บริเวณหนวดของแมงกะพรุนทำให้สามารถคิ๊บออกได้ง่ายขึ้น กรณีที่ไม่มีปากคิ๊บ ให้ใส่ถุงมือแล้วดึงออก ห้ามสัมผัสหนวดด้วยมือเปล่าเป็นอันตราย

4. ให้ใช้น้ำแข็งประคบเย็นบริเวณที่ได้รับบาดเจ็บเพื่อบรรเทาอาการปวดในเบื้องต้น ไม่ควรใช้น้ำร้อนประคบเนื่องจากอาจทำให้หลอดเลือดขยายตัว พิษจึงเข้าสู่กระแสเลือดได้เร็วขึ้น

5. พึงระลึกไว้เสมอว่าผู้ช่วยเหลือผู้ป่วยต้องปลอดภัยจากแมงกะพรุนด้วย

6. ยาต้านพิษจำเพาะ (specific antidotes)

ในประเทศไทยยังไม่มียาต้านพิษจำเพาะ อย่างไรก็ตามมีรายงานการใช้ยาต้านพิษสำหรับแมงกะพรุนกล่อง (*Chironex fleckeri* antivenom) ในประเทศออสเตรเลีย

ใช้ผู้ป่วยที่สัมผัสแมงกะพรุนกล่องที่มีอาการปวดซึ่งไม่สามารถบรรเทาอาการปวดได้จากการรักษาด้วยวิธีอื่น โดยขนาดการใช้ คือ 20,000 ยูนิต (1 แอมพูล) เจือจางด้วย normal saline solution 10 มิลลิลิตร (ยาต้านพิษ 1 มิลลิลิตรต่อ normal saline solution 10 มิลลิลิตร) ฉีดเข้าหลอดเลือดดำมากกว่า 5-10 นาที หากไม่ตอบสนองต่อขนาดยาดังกล่าวอาจเพิ่มขนาดยาได้ถึง 60,000 ยูนิต (3 แอมพูล) โดยให้ต่อเนื่องกัน

7. การเร่งการขับออก (enhanced elimination) ไม่มีบทบาทในการรักษาภาวะพิษจากแมงกะพรุน^{2,5,9}

8. ให้การรักษาอาการต่าง ๆ ที่เกิดจากการสัมผัสแมงกะพรุนพิษ (ตารางที่ 1)

แนวทางการป้องกันการบาดเจ็บจากแมงกะพรุนพิษ

1. ไม่ควรเล่นน้ำทะเลในบริเวณที่แมงกะพรุน

ตารางที่ 1 แนวทางการใช้ยาเพื่อรักษาอาการต่าง ๆ ที่เกิดจากการสัมผัสแมงกะพรุนพิษ^{2,6}

อาการ	ตัวอย่างรายการยาที่ใช้	ตัวอย่างขนาดยาและวิธีบริหารยา
• ความดันโลหิตสูง	magnesium sulfate	2 กรัม เจือจางใน dextrose 5% in water หรือ normal saline solution 100 มิลลิลิตร ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยใช้เวลอย่างน้อย 15 นาที
• ภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction)		
อาการน้อย	diphenhydramine	50 มิลลิกรัม ให้โดยรับประทาน
อาการปานกลาง	epinephrine	0.01 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ขนาดยาสูงสุดแต่ละครั้ง คือ 0.5 มิลลิกรัม สามารถให้ซ้ำได้ทุก 5-15 นาที
อาการรุนแรง	epinephrine	1 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือให้ในขนาด 1-10 ไมโครกรัม/นาที หยดเข้าหลอดเลือดดำ (แนะนำให้เจือจางยา 1 มิลลิกรัม ใน dextrose 5% in water 250 มิลลิลิตร)
• หลอดลมหดเกร็ง	salbutamol	2.5-5 มิลลิกรัม เจือจางใน normal saline solution 2-4.5 มิลลิลิตร ให้ผ่านทาง nebulizer ทุก 20 นาที 3 ครั้ง ถ้าตอบสนองไม่ดีพิจารณาให้ยาในขนาด 2.5-10 มิลลิกรัม ทุก 1-4 ชั่วโมง ถ้าจำเป็น
	prednisolone	40-80 มิลลิกรัม/วัน แบ่งรับประทานวันละ 2 ครั้ง

ชุกชุม ติดป้ายเตือนนักท่องเที่ยวในบริเวณที่พบแมงกะพรุน รวมถึงแนวทางการปฏิบัติตนในกรณีสัมผัสแมงกะพรุนพิษ

2. เตรียมน้ำส้มสายชูไว้ในบริเวณที่มีแมงกะพรุนระบาด และควรมีการติดป้ายประชาสัมพันธ์ให้เห็นชัดว่าจุดที่มีการเตรียมน้ำส้มสายชูไว้อยู่ตรงตำแหน่งใด

3. แนะนำให้สวมเสื้อแขนยาวและกางเกงขายาวเมื่อลงเล่นน้ำทะเล ควรใช้เป็นผ้าเนื้อแน่นและแนบกับลำตัวเพื่อป้องกันการเล็ดลอดของแมงกะพรุนเข้าไปในเสื้อผ้า มีการศึกษาในประเทศออสเตรเลียว่าการใช้ชุดพิเศษที่เรียกว่า lycra suit ซึ่งจะมีเนื้อผ้าที่แน่นและแนบกับลำตัว ปกปิดทั้งส่วนลำตัวและแขนขา สามารถลดการสัมผัสแมงกะพรุนได้ถึงร้อยละ 75

4. ใช้ตาข่ายกัน (stinger net) ในบริเวณชายหาดที่พบแมงกะพรุน โดยตาข่ายจะมีความยาวถึงพื้นทราย นิยมทำในฤดูที่พบแมงกะพรุนมาก เช่น ในประเทศออสเตรเลียจะนิยมทำในฤดูร้อน

5. ไม่ควรสัมผัสซากแมงกะพรุนที่ตายแล้วตามชายหาด^{1,2}

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงอายุ 26 ปี ไม่มีโรคประจำตัว ไม่มีประวัติแพ้ยา ผู้ป่วยให้ประวัติว่าเย็นวานนี้ขณะลงเล่นน้ำทะเลที่ชายหาดแห่งหนึ่งในจังหวัดเพชรบุรี สัมผัสกับแมงกะพรุนไม่ทราบชนิดมีลักษณะคล้ายกล่องสี่เหลี่ยมใสที่บริเวณแขนซ้ายช่วงข้อศอกถึงข้อมือ จึงรีบขึ้นจากน้ำทันที หลังจากนั้นประมาณ 5 นาทีก็ได้รับการปฐมพยาบาลโดยการราดด้วยน้ำส้มสายชูนานประมาณ 1 นาที มีอาการปวดที่แผล จึงรับประทาน paracetamol ขนาด 500 มิลลิกรัม 1 เม็ด ไม่มีอาการแน่นหน้าอก ไม่มีอาการใจสั่น วันนี้บริเวณแผลบวมมากขึ้น มีอาการปวดและคันเล็กน้อย แพทย์ตรวจร่างกายพบว่าบริเวณที่สัมผัสแมงกะพรุนมีรอยนูนสีแดงอมน้ำตาลพาดไปมาหลายเส้น ขอบไม่ชัด ไม่มีตุ่มน้ำใส

ผลการตรวจร่างกายแรกรับ:

Glasgow coma score: E₄ V₅ M₆

BP 125/69 mmHg

HR 110 beats/min

RR 33 times/min

T 36.5 °C

oxygen saturation: 99% room air

pupil 2 mm RTL both eyes

การรักษา:

- ดูแลบาดแผลตามแนวทางมาตรฐาน
- ให้การรักษาแบบตามอาการ โดยให้ยา ibuprofen และ hydroxyzine กลับไปรับประทานที่บ้าน
- แพทย์ประเมินแผลที่เกิดจากการสัมผัสแมงกะพรุนแล้วยังไม่เข้าข่ายติดเชื้อแบคทีเรีย จึงไม่สั่งจ่ายยาปฏิชีวนะ
- ผู้ป่วยไม่สมัครใจนอนสังเกตอาการที่โรงพยาบาล และขอกลับไปสังเกตอาการที่บ้าน แพทย์จึงแนะนำให้รีบมาโรงพยาบาลหากมีอาการรุนแรงมากขึ้น

อภิปรายกรณีศึกษา

ผู้ป่วยรายนี้มีประวัติสัมผัสกับแมงกะพรุนไม่ทราบชนิดมีลักษณะคล้ายกล่องสี่เหลี่ยมใส บริเวณที่สัมผัสมีรอยนูนสีแดงอมน้ำตาล ขอบไม่ชัด พาดไปมาหลายเส้น เมื่อประเมินจากลักษณะของแมงกะพรุน ลักษณะรอยแผลรวมถึงอาการแสดงของผู้ป่วยที่ไม่มีอาการใดเข้าข่าย Irukandji syndrome ซึ่งโดยทั่วไปผู้ป่วยจะเริ่มแสดงอาการดังกล่าวประมาณ 5-40 นาทีหลังจากได้รับพิษ จึงสรุปได้ว่าน่าจะสัมผัสกับแมงกะพรุนกล่องชนิดที่อันตรายหลายเส้น ทั้งนี้การที่ผู้ป่วยได้รับการปฐมพยาบาลอย่างถูกต้องและรวดเร็วโดยการราดด้วยน้ำส้มสายชูนานมากกว่า 30 วินาที ซึ่งเป็นขั้นตอนสำคัญที่ช่วยลดการปล่อยพิษจากกระเปาะพิษ ทำให้ลดความรุนแรงและลดโอกาสเสียชีวิตได้

การรักษาผู้ป่วยรายนี้ตรงตามแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐานทั่วไป กล่าวคือ การดูแลบาดแผล การรักษาแบบตามอาการ เช่น การให้ยาแก้ปวด ยาแก้แพ้ และไม่สั่งจ่ายยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็นเพื่อป้องกันการติดเชื้อ²

เภสัชกรอาจมีส่วนร่วมในกรณีศึกษาโดยช่วยคัดกรองและตรวจสอบการสั่งจ่ายยาให้ถูกต้องสมเหตุผล ให้คำแนะนำการใช้ยากับผู้ป่วย นอกจากนี้หากผู้ป่วยมีความกังวลเรื่องรอยแผลเป็นที่อาจเกิดขึ้นในภายหลังและไม่สะดวกมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาล เภสัชกรอาจช่วยให้คำแนะนำเบื้องต้นในเรื่องการดูแลบาดแผลเพื่อลดโอกาสการเกิดแผลเป็นและแนะนำให้ผู้ป่วยปรึกษาเภสัชกรที่ปฏิบัติงานในร้านยาคุณภาพเพื่อเลือกใช้ผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสมในการดูแลบาดแผล

เภสัชกรทุกคนโดยเฉพาะอย่างยิ่งเภสัชกรที่ปฏิบัติงานในพื้นที่ชายฝั่งทะเลที่มีโอกาสพบแมงกะพรุนพิษควรมีความรู้ความเข้าใจในการปฐมพยาบาลและการรักษาที่ถูกต้อง รวมทั้งมีบทบาทในการเผยแพร่องค์ความรู้ดังกล่าวผ่านช่องทางต่าง ๆ และสนับสนุนให้เกิด

แนวทางการป้องกันการบาดเจ็บจากแมงกะพรุนพิษ

บทสรุป

ผู้ป่วยที่สัมผัสแมงกะพรุนพิษโดยทั่วไปจะพบรอยแดงหรือรอยไหม้เป็นแนวยาวบริเวณที่สัมผัส มีอาการปวด บางรายอาจเกิดพิษต่อระบบประสาท พิษต่อหัวใจ และพิษที่ทำให้ผิวหนังตาย หากผู้ป่วยได้รับการปฐมพยาบาลอย่างทันท่วงทีและถูกต้อง เช่น การราดบริเวณที่สัมผัสกับแมงกะพรุนกลองด้วยน้ำส้มสายชูนานมากกว่า 30 วินาที ช่วยป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยได้รับพิษเพิ่มขึ้น เนื่องจากช่วยลดการปล่อยพิษจากกระเปาะพิษ ในประเทศไทยไม่มียาด้านพิษจำเพาะ แนวทางการรักษาจึงเป็นการรักษาตามอาการ และการดูแลบาดแผลอย่างเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. กรมทรัพยากรทางทะเลและชายฝั่ง. คลังความรู้ทรัพยากรทางทะเลและชายฝั่ง: แมงกะพรุนพิษ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: กรมทรัพยากรทางทะเลและชายฝั่ง กระทรวงทรัพยากรธรรมชาติและสิ่งแวดล้อม; 2565 [สืบค้นเมื่อ 25 เม.ย. 2566]. สืบค้นจาก: https://km.dmc.go.th/c_247/d_16318
2. ลักขณา ไทยเครือ, พจมาน ศิริอารยาภรณ์. การบาดเจ็บและเสียชีวิตจากแมงกะพรุนพิษ: เฝ้าระวัง ป้องกัน รักษา [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; 2561 [สืบค้นเมื่อ 25 เม.ย. 2566]. สืบค้นจาก: <https://www.rama.mahidol.ac.th/poisoncenter/th/books/09feb2022-1512>
3. พจมาน ศิริอารยาภรณ์. พิษจากแมงกะพรุน การรักษาเบื้องต้นและการป้องกัน. ใน: สุชัย สุเทพารักษ์, นฤมล พักมณี, วิศิษฐ์ สิตปรีชา, บรรณาธิการ. พิษจากสัตว์และพืช. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: คลินิกพิษจากสัตว์ สถานเสาวภา สภากาชาดไทย; 2552. หน้า 120-32.
4. ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี. สัตว์ทะเลมีพิษชนิดไม่มีกระดูกสันหลัง (invertebrate venomations) [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี คณะแพทยศาสตร์
5. โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; 2561 [สืบค้นเมื่อ 25 เม.ย. 2566]. สืบค้นจาก: <https://www.rama.mahidol.ac.th/poisoncenter/th/pois-cov/invertebrate-venomations>
5. สุดา สีนุญเรือง, สุชัย สุเทพารักษ์. การดูแลรักษาและป้องกันการได้รับพิษจากสัตว์ที่มีความสำคัญทางการแพทย์. ใน: สุดา สีนุญเรือง, สุชัย สุเทพารักษ์, วิศิษฐ์ สิตปรีชา, บรรณาธิการ. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยถูกกัดและได้รับพิษจากสัตว์. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: เพนตากอน แอ็ดเวอร์ไทซิ่ง; 2557. หน้า 35-46.
6. Merative Micromedex® Chirodripid coelenterates [Database on the internet]. Michigan: POISINDEX® System, Merative US L.P.; 2023 [cited 2023 Apr 25]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com> (Subscription required to view)
7. Blohm E, Brush DE. Marine envenomations. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, Flomenbaum N, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 1567-80.
8. Marcus EN, Isbister GK. Jellyfish stings. In: UpToDate

[Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2023 [cited 2023 Apr 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/jellyfish-stings?search=jellyfish&source=search_result&selectedTitle=1~16&usage_type=

default&display_rank=1

9. Darracq MA. Jellyfish and other Cnidaria. In: Olson KR, editor. Poisoning & drug overdose. 7th ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2018. p. 284-6.

วอติออกซีทีน: ยาต้านเศร้าชนิดใหม่ที่สามารถใช้ได้หลายรูปแบบ

Vortioxetine: A New Multimodal Antidepressant

ธนรัตน์ สรวลเสนห์, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก),
อ.ภ. (เภสัชบำบัด), BCPP, BCGP
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
email: thanarat.sua@mahidol.ac.th

ทวนธน บุญลือ, ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด)
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ผู้อำนวยการ email: Tuanthon.b@ubu.ac.th

Thanarat Suansanae, B.S. (Pharm),
M.Sc. in Pharm (Clinical Pharmacy), BCP., BCPP, BCGP
Faculty of Pharmacy, Mahidol University.
email: thanarat.sua@mahidol.ac.th

Tuanthon Boonlue, B.Pharm, BCP.
Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Ubon Ratchathani University
Corresponding author email: Tuanthon.b@ubu.ac.th

บทคัดย่อ

ปัจจุบันมียาด้านเศร้าหลายชนิดที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้า แต่ยังคงมีผู้ป่วยบางส่วนที่ไม่หายขาดและมีอาการหลงเหลือ นอกจากการรักษาอาการด้านอารมณ์แล้วอาการด้านการรู้คิดมีความสำคัญซึ่งอาจส่งผลให้เกิดการกำเริบของโรคได้ วอติออกซีทีน เป็นยาด้านเศร้าที่สามารถใช้ได้หลายรูปแบบ สามารถยับยั้งตัวขนส่งของ serotonin และตัวรับของ serotonin จึงมีผลในการรักษาโรคซึมเศร้าและลดอาการด้านการรู้คิดได้ ยามีการดูดซึมได้ดีและมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 66 ชั่วโมงและมีเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP2D6 เป็นหลัก การศึกษาด้านประสิทธิภาพ ทั้งในระยะเฉียบพลัน (6-12 สัปดาห์) และระยะยาว (52 สัปดาห์) พบว่า วอติออกซีทีน มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก แต่การศึกษาประสิทธิภาพของวอติออกซีทีนเปรียบเทียบกับยาด้านเศร้าอื่นไม่พบว่าวอติออกซีทีนเหนือกว่ายาด้านเศร้าอื่น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือ คลื่นไส้ ยาขนาด 10-20 มิลลิกรัมต่อวันได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษาโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยผู้ใหญ่ บทบาทของวอติออกซีทีนอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีการรู้คิดบกพร่องหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้านสมรรถภาพทางเพศจากยาด้านเศร้าอื่น

Abstract

Currently, there are several effective anti-depressant medications available for treating depression. However, some patients still do not fully recover and may experience residual symptoms. In addition to manage mood aspect, the management of cognitive function in depressive patient is important otherwise symptom will exacerbate. Vortioxetine is a multimodal anti-depressant that blocks the serotonin reuptake transporter and several serotonin receptors. As a consequence, it can manage depression and reduce symptom of cognitive function. The drug is well absorbed with an average half-life of 66 hours and undergoes metabolism primarily via the CYP2D6 enzyme. Clinical efficacy of vortioxetine has been demonstrated in many studies both short term (6-12 weeks) and long term (52 weeks) studies. But the study that compared to other antidepressants shows no evidence for vortioxetine superiority in depression treatments. The most reported adverse effect

รับบทความ: 13 กรกฎาคม 2566

แก้ไข: 6 มีนาคม 2567

ตอบรับ: 19 มีนาคม 2567

is nausea. Vortioxetine dose of 10-20 mg/day has been approved by USFDA for treatment of depression in adults. The role of vortioxetine may be beneficial for patients with cognitive impairment or experiencing sexual dysfunction as adverse effects from other antidepressants.

คำสำคัญ: ยาด้านเศร้า; วอติออกซีทีน; การรู้คิดบกพร่อง

Keyword: antidepressant; vortioxetine; cognitive dysfunction

การอ้างอิงบทความ:

ธนรัตน์ สรवलเสน่ห์, ทวนธน บุญลือ. วอติออกซีทีน: ยาด้านเศร้าชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์ได้หลายรูปแบบ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(1):42-51.

Citation:

Suansanae T, Boonlue T. Vortioxetine: a new multimodal antidepressant. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(1):42-51.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของวอติออกซีทีน ที่มีกลไกการออกฤทธิ์หลายรูปแบบ
2. อธิบายข้อบ่งใช้ ขนาดยา อาการไม่พึงประสงค์ ปฏิกริยาระหว่างกันของวอติออกซีทีน
3. อธิบายบทบาทของวอติออกซีทีนในการรักษาโรคซึมเศร้า

บทนำ

โรคซึมเศร้า (major depressive disorders; MDD) เป็นโรคที่มีผลกระทบต่อผู้ป่วยทำให้มีอาการทางด้านอารมณ์ (emotional symptoms) โดยผู้ป่วยจะมีอารมณ์เศร้าหรือไม่มีความสุขหรือพึงพอใจในกิจกรรมปกติที่เคยพึงพอใจ มีความคิดอยากตาย รวมไปถึงอาการทางด้านร่างกาย (neurovegetative symptoms) ทำให้มีอาการเหนื่อยล้า มีปัญหาด้านการนอน มีการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว และอาการด้านการรู้คิด (cognitive symptoms) ทำให้เกิดการรู้คิดบกพร่องได้¹ การรักษาโรคซึมเศร้าประกอบด้วย การรักษาโดยไม่ใช้ยา เช่น จิตบำบัด เป็นต้น การรักษาด้วยไฟฟ้า และการรักษาด้วยยาด้านเศร้า (antidepressant) โดยการเลือกแบบแผนการรักษาขึ้นกับหลายปัจจัย ได้แก่ ความรุนแรงของโรคและโรคร่วม ปัจจัยด้านชีวภาพ สังคม สภาพแวดล้อม การตอบสนองต่อการรักษาที่ผ่านมา ความพึงพอใจของผู้ป่วยต่อการรักษา เป็นต้น²

แม้ว่าปัจจุบันยาด้านเศร้ามีใช้ในทางคลินิกหลายกลุ่ม เช่น ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท serotonin (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs) กลุ่มยาด้านเศร้าชนิดสามวง (tricyclic antidepressant; TCA) กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท serotonin และ norepinephrine (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SNRIs) เป็นต้น แต่ยังคงมีข้อจำกัดในการรักษาโรคซึมเศร้าในด้านต่าง ๆ เช่น ความร่วมมือในการใช้ยา การออกฤทธิ์ในการรักษาที่ช้า อาการไม่พึงประสงค์จากยา รวมถึงอาการที่มีร่วมด้วย เช่น อาการวิตกกังวล อาการด้านการรู้คิด ดังนั้นการพัฒนา ยาด้านเศร้าที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากเดิมและมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการหลงเหลือและอาการด้านอื่น เช่น อาการด้านการรู้คิด เป็นต้น จึงมีความสำคัญ³ อาการรู้คิดมักเป็นอาการที่หลงเหลืออยู่ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้า พบร่วม

กับอาการอ่อนเพลียและปัญหาการนอน อาการของการรู้คิดที่พบ ได้แก่ ขาดสมาธิ มีปัญหาความจำ ซึ่งอาการที่หลงเหลือเหล่านี้สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการกำเริบและกลับมาเป็นซ้ำของโรคซึมเศร้าได้⁴

ข้อมูลทั่วไป

วอร์ทิออกซีทีน (vortioxetine) มีโครงสร้างทางเคมีคือ 1-[2-(2,4-dimethylphenyl-sulfanyl)-phenyl]-piperazine ซึ่งแสดงดังรูปที่ 1

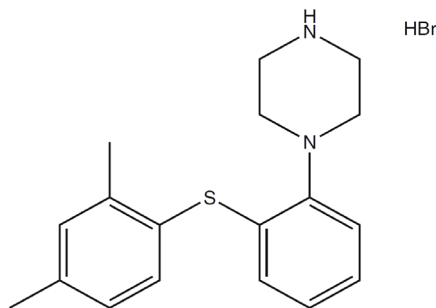
เภสัชพลศาสตร์

Vortioxetine จัดเป็นยาต้านเศร้าชนิด multi-modal เนื่องจากมีกลไกในการออกฤทธิ์หลายกลไก โดยมีกลไกที่สำคัญคือ ยับยั้งการเก็บกลับของตัวขนส่ง serotonin (serotonin reuptake transporter; SERT) การกระตุ้นตัวรับ 5-HT_{1A} กระตุ้นบางส่วนที่ตัวรับ 5-HT_{1B} และปิดกั้นตัวรับ 5-HT₃, 5-HT₇ และ 5-HT_{1D}⁶ ยามีความสามารถในการยับยั้งตัวขนส่งของ serotonin สูง (ค่า inhibitory constant; K_i = 1.6 มิลลิโมลต่อลิตร) และมีความสามารถในการปิดกั้นการเก็บกลับของตัวขนส่ง serotonin สูง (ค่า *half maximal inhibitory concentration*; IC_{50} = 4.5 นาโนโมลต่อลิตร) โดยที่ความสามารถในการจับของยาต่อตัวขนส่งของสารสื่อประสาทอื่นน้อยมาก^{7,8} ในขนาดยาที่แนะนำของการรักษาโรคซึมเศร้าพบว่า vortioxetine ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวันมีการจับกับตัวขนส่งของ serotonin ได้ประมาณ

ร้อยละ 50 ในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันมีการจับกับตัวขนส่งของ serotonin ได้ร้อยละ 53-65 และในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันสามารถจับได้มากกว่าร้อยละ 80⁹ ผลของการปิดกั้นการเก็บกลับของตัวขนส่ง serotonin ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของสารสื่อประสาท serotonin ในจุดประสานประสาท (synapse)

Vortioxetine สามารถจับแบบกระตุ้นตัวรับของ serotonin ได้แก่ ตัวรับ 5-HT_{1A} (K_i = 15 นาโนโมลต่อลิตร) จับบางส่วนของตัวรับ 5-HT_{1B} (K_i = 33 นาโนโมลต่อลิตร) และจับแบบปิดกั้นที่ตัวรับ 5-HT_{1D} (K_i = 54 นาโนโมลต่อลิตร) ตัวรับ 5-HT₃ (K_i = 3.7 นาโนโมลต่อลิตร) และตัวรับ 5-HT₇ (ค่า K_i = 19 นาโนโมลต่อลิตร)⁸ การจับกับตัวรับเหล่านี้ทำให้เพิ่มปริมาณสารสื่อประสาทที่ส่งผลต่ออารมณ์และการรู้คิดจากกระบวนการ downstream modulation ของตัวรับต่าง ๆ สารสื่อประสาทที่เพิ่มขึ้นได้แก่ serotonin, norepinephrine, acetylcholine, histamine และ dopamine¹⁰

ผลต่อการรู้คิดจาก vortioxetine เกิดจากการจับกับตัวรับของ serotonin โดยเมื่อจับกับตัวรับ 5-HT₃ ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ norepinephrine และ acetylcholine ผ่านการทำงานของ GABA interneuron นอกจากนี้การจับกับตัวรับของ serotonin เช่น 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₃ และ 5-HT₇ ยังเกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาท glutamate จากการเปลี่ยนแปลงโดยอ้อมของ downstream ของการส่งผ่านสารสื่อประสาท glutamate ซึ่งทำให้เกิดผลดีต่อการรู้คิดตามมา¹¹



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ vortioxetine⁵

เภสัชจลนศาสตร์

Vortioxetine แสดงลักษณะของเภสัชจลนศาสตร์แบบเส้นตรงสัมพันธ์กับขนาดยาหลังจากการบริหารยาขนาด 2.5-60 มิลลิกรัม วันละครั้งและเข้าสู่ภาวะระดับยาในเลือดคงที่ภายใน 2 สัปดาห์ ระดับยาสูงสุดเฉลี่ยหลังจากการบริหารยาขนาด 5, 10 และ 20 มิลลิกรัมต่อวันเป็น 9, 18 และ 33 นาโนกรัมต่อลิตรตามลำดับและมีระดับยาสูงสุดภายใน 7-11 ชั่วโมง การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าการบริหารยาพร้อมอาหารหรืองดอาหารพบว่าอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา ค่าชีวประสิทธิภาพผลสมบูรณ์ของการดูดซึมของ vortioxetine คือร้อยละ 75¹² ยาจับกับโปรตีนในเลือดร้อยละ 98 และกระจายตัวอยู่ในเนื้อเยื่อ ปริมาตรการกระจายตัวประมาณ 2,600 ลิตร การเมแทบอลิซึมผ่านกระบวนการออกซิเดชันโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ได้แก่ CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, CYP2B6 และ CYP2D6 โดยเอนไซม์หลักคือ CYP2D6 ได้เป็นเมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์และผ่านกระบวนการ glucuronidation การกำจัดยาออกจากร่างกายผ่านทางปัสสาวะเป็นหลักร้อยละ 59 และทางอุจจาระร้อยละ 26 ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 66 ชั่วโมง สามารถบริหารยวันละครั้งได้¹³

เภสัชจลนศาสตร์ของ vortioxetine ไม่ถูกกระทบจากการสูงอายุ เพศ เชื้อชาติ การทำงานของไตบกพร่องในทุกกระดับ หรือการทำงานของตับบกพร่องในระดับน้อยถึงปานกลาง ดังนั้นจึงไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง แต่ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรงเนื่องจากไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางเภสัชพันธุศาสตร์ของ CYP2D6 พบว่ากลุ่ม poor metabolizers มีระดับยาในเลือดเป็น 2 เท่าของผู้ที่เป็น extensive metabolizers¹⁴ ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่ม poor metabolizers ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำคือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน⁵

ปฏิกริยาระหว่างยา

การศึกษาปฏิกริยาระหว่างยาของ vortioxetine ในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าระดับ vortioxetine ใน

เลือดสูงขึ้นเมื่อได้รับร่วมกับ bupropion ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 โดยพบว่า Cmax และ AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 114 และ 128 ตามลำดับ เมื่อให้ร่วมกับ fluconazole ซึ่งยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9, CYP2C19, CYP3A พบว่ามี Cmax และ AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 15 และ 46 ตามลำดับ เมื่อให้ร่วมกับ ketoconazole ซึ่งยับยั้ง CYP3A และ permeability glycoprotein (Pgp) พบว่ามี Cmax และ AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 26 และ 30 ตามลำดับ เมื่อให้ร่วมกับ rifampicin ซึ่งมีฤทธิ์เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ พบว่ามี Cmax และ AUC ลดลงร้อยละ 51 และ 72 ตามลำดับ¹⁵ ดังนั้นควรลดขนาดยาร้อยละ 50 เมื่อให้ vortioxetine ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 เช่น bupropion, paroxetine เป็นต้น และเพิ่มขนาดยาเมื่อให้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 ที่แรง เช่น rifampicin, carbamazepine เป็นต้น แต่ไม่ควรให้ขนาดยาสูงสุดเกินสามเท่าของขนาดยาปกติ อย่างไรก็ตาม vortioxetine ไม่มีฤทธิ์ในการยับยั้งหรือเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 หรือ CYP3A4 ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาอื่นเมื่อได้รับ vortioxetine ร่วมกับยาที่เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์เหล่านี้

การใช้ vortioxetine ร่วมกับยาที่มีการจับโปรตีนในเลือดสูงอาจเพิ่มระดับยารูปอิสระในเลือดของยาที่ใช้ร่วมกันได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาการใช้ vortioxetine ร่วมกับ warfarin ซึ่งมีการจับกับโปรตีนในเลือดสูงไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญ จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา warfarin การใช้ aspirin ซึ่งมีฤทธิ์ด้านการรวมกลุ่มกันของเกล็ดเลือดก็ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้ร่วมกับ vortioxetine อย่างไรก็ตามควรติดตามความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก โดยเฉพาะเมื่อเริ่มหรือหยุดให้ยาที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดร่วมกับ vortioxetine นอกจากนี้ ควรระมัดระวังการใช้ vortioxetine ร่วมกับยาที่เพิ่มการทำงานของสารสื่อประสาท serotonin เช่น SSRIs, SNRIs, tramadol,

buspirone, triptans เนื่องจากอาจทำให้เกิด serotonin syndrome ได้

Vortioxetine มีข้อห้ามใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) โดยห้ามใช้ vortioxetine ภายใน 14 วันหลังจากหยุดยาในกลุ่ม MAOIs และห้ามใช้ยาในกลุ่ม MAOIs ภายใน 21 วันหลังจากหยุด vortioxetine¹⁶

ประสิทธิภาพของยา

การศึกษาระยะสั้นหรือระยะเฉียบพลัน (6-12 สัปดาห์)

1. การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกและยาต้านเศร้าอื่น โดยใช้ vortioxetine ในขนาด 5, 10, 15 และ 20 มิลลิกรัมต่อวัน

Alvarez และคณะ¹⁷ ทำการศึกษาในผู้ป่วย 429 ราย ทำการสุ่มแบบ 1:1:1:1 ให้ได้รับยาหลอก และ vortioxetine 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวัน และ venlafaxine XR 225 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยที่มีคะแนน MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) เริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 30 คะแนน เมื่อวัดผลลัพธ์ที่สัปดาห์ที่ 6 พบว่ากลุ่มที่ได้ vortioxetine ในขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดคะแนน MADRS ได้แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ต่อมา Henigsberg และคณะ¹⁸ ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้านในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีคะแนน MADRS เริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 26 คะแนน โดยให้ได้รับ vortioxetine ขนาด 1, 5 และ 10 มิลลิกรัมเปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ โดยวัดการลดลงของ 24-Item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D24) พบว่า vortioxetine ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลด HAM-D24 เฉลี่ย 4.9 คะแนนซึ่งแตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Mahableshwarkar และคณะ¹⁹ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ vortioxetine ขนาด 2.5 และ 5 มิลลิกรัมต่อวัน ยาหลอก และ duloxetine ขนาด 60 มิลลิกรัมต่อวัน ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า vortioxetine ลด HAM-D24 ได้ไม่แตกต่างจากยาหลอกทั้ง

สองขนาด ส่วน duloxetine สามารถลด HAM-D24 ได้แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้ให้เหตุผลว่าอาจเป็นเพราะขนาดยาของ vortioxetine ยังไม่ถึงขนาดการรักษา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Jain และคณะ พบว่า vortioxetine ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลด HAM-D24 ได้ไม่แตกต่างจากยาหลอกที่สัปดาห์ที่ 6 การศึกษาที่มีลักษณะคล้ายกันทำการรักษาโดย Baldwin และคณะ²⁰ ซึ่งเปรียบเทียบ vortioxetine ขนาด 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวัน ยาหลอก และ duloxetine ในขนาด 60 มิลลิกรัมต่อวันพบว่า vortioxetine และ duloxetine ลด MADRS ได้ไม่แตกต่างจากยาหลอก แต่เมื่อวิเคราะห์ด้วย mixed model repeated measures (MMRM) พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากยาหลอก นอกจากนั้นมีการศึกษาของ Boulenger และคณะ²¹ พบว่า vortioxetine ในขนาด 15 และ 20 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดคะแนน MADRS ได้แตกต่างจากยาหลอก และ Mahableshwarkar และคณะ²² ทำการศึกษาโดยมีการออกแบบการศึกษาล้ำกับ Boulenger และคณะ พบว่า vortioxetine ขนาด 20 มิลลิกรัมสามารถลด MADRS แตกต่างจากยาหลอกที่สัปดาห์ที่ 8 ส่วน vortioxetine ในขนาด 15 มิลลิกรัมไม่แตกต่างจากยาหลอก เช่นเดียวกับการศึกษาของ Jacobsen และคณะ²³ ที่พบว่า vortioxetine ในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลด MADRS ได้แตกต่างจากยาหลอกที่สัปดาห์ที่ 8 ในขณะที่ vortioxetine ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันลดคะแนน MADRS ได้ไม่แตกต่างจากยาหลอก

2. การศึกษาผลจากการเปลี่ยนยาด้านเศร้ากลุ่ม SSRIs หรือ SNRIs เมื่อมีการตอบสนองที่ไม่เพียงพอเป็น vortioxetine ขนาด 10-20 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ agomelatine ในขนาด 25-50 มิลลิกรัมต่อวัน

Montgomery และคณะ²⁴ ทำการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้านระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า vortioxetine สามารถลดคะแนน MADRS ได้มากกว่า agomelatine เฉลี่ย 2.2 คะแนนและมีอัตรา

การตอบสนองและการหายจากโรคที่มากกว่าตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 จนสิ้นสุดการศึกษา

3. การศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis)

Meeker และคณะ²⁵ รวบรวมการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้านจำนวน 11 การศึกษามีผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมด 6,415 ราย ซึ่งคัดเลือกการศึกษาที่มีระยะเวลาการติดตามไม่เกิน 8 สัปดาห์พบว่าอัตราการตอบสนองของ vortioxetine ต่างจากยาหลอกในทุกขนาดยา อัตราการหายของโรคพบว่ามีนัยสำคัญในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันและ 20 มิลลิกรัมต่อวัน เมื่อพิจารณาขนาดยาและการตอบสนองพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ และเมื่อเปรียบเทียบกับยาด้านเศร้ากลุ่ม SNRIs พบว่าอัตราการตอบสนองของ vortioxetine น้อยกว่ายากกลุ่ม SNRIs ทั้งในขนาด 15 มิลลิกรัมต่อวันและ 20 มิลลิกรัมต่อวัน ต่อมาการศึกษาอภิมานโดย Pae และคณะ²⁶ ทำการศึกษารวบรวมการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้านจำนวน 12 การศึกษา ซึ่งเป็นการศึกษาในระยะสั้น (6-12 สัปดาห์) พบว่า vortioxetine มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในด้านอัตราการตอบสนองและอัตราการหายของโรค โดยมี effect size เป็น 0.217 แต่ไม่แตกต่างจากยากกลุ่ม SNRIs หรือ agomelatine อัตราการหยุดยาเนื่องจากไม่มีประสิทธิภาพในกลุ่มผู้ที่ได้รับ vortioxetine น้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่การหยุดยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์พบในผู้ที่ได้รับ vortioxetine มากกว่ายาหลอกแต่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยากกลุ่ม SNRIs

การศึกษาของ Gao และคณะ²⁷ ทำการรวบรวมการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมจำนวน 11 การศึกษามีผู้ป่วยจำนวน 4,908 คน พบว่ายา vortioxetine ในขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัมต่อวัน มีคะแนน HADRS-24, MADRS, Sheehan Disability Scale (SDS) และ Clinical Global Impression Scale-Improvement (CGI-I) รวมถึงอัตราการตอบสนองที่วัดโดยการประเมิน HADRS-24 ที่แตกต่างจากยาหลอก อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างในกลุ่มที่ได้รับ vortioxetine ขนาด 5 มิล-

ลิกรัมต่อวัน

การศึกษาระยะยาว (52 สัปดาห์)

1. การศึกษาในระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคซึมเศร้าหลังการหายขาด

การศึกษาของ Boulenger และคณะ²⁸ ทำการศึกษาในผู้ป่วย 639 รายโดยได้รับ vortioxetine ในขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวันโดยไม่ปกปิด จากนั้นมีผู้ป่วยมีอาการการหายโดยวัดจาก MADRS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 คะแนนที่สัปดาห์ที่ 10 หรือ 12 พบว่ามีผู้ป่วย 396 คน จากนั้นทำการสุ่มให้ได้รับยา vortioxetine ขนาด 5 หรือ 10 มิลลิกรัมหรือยาหลอก ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาเกิดโรคกลับในผู้ป่วยที่ได้รับยา vortioxetine มากกว่ายาหลอกถึง 2 เท่าและอัตราการเกิดโรคกลับในผู้ป่วยที่ได้รับ vortioxetine พบร้อยละ 13 ส่วนผู้ป่วยได้รับยาหลอกพบร้อยละ 26 นอกจากนี้มีการศึกษาของ Baldwin และคณะ²⁹ ซึ่งทำการศึกษาต่อจากการศึกษาระยะสั้นและติดตามเป็นเวลา 52 สัปดาห์ในผู้ป่วย 535 รายพบว่าเมื่อสิ้นสุดการศึกษา คะแนน MADRS ในผู้ป่วยที่ได้รับ vortioxetine ลดลง 8 คะแนนและมีอัตราการตอบสนองเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 94 และอัตราการหายของโรคเป็นร้อยละ 83 และมีผู้ป่วยที่กลับมาเป็นซ้ำจากผู้ที่ได้รับยาเมื่อเริ่มการศึกษาร้อยละ 9.7 ต่อมา Alam และคณะ³⁰ ทำการศึกษาโดยนำผู้ป่วยจาก 2 การศึกษาระยะสั้นมาติดตามเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์โดยผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยของ HAM-D24 เท่ากับ 17.6 โดยได้รับ vortioxetine ขนาด 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าเมื่อสิ้นสุดการศึกษามีค่าเฉลี่ย HAM-D24 เท่ากับ 8.2 อัตราการตอบสนองเป็นร้อยละ 51 และอัตราการหายวัดจาก HAM-D17 เป็นร้อยละ 55.6 ดังนั้น vortioxetine จึงมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดโรคกลับในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า

2. การศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน

Zhang และคณะ³¹ การรวบรวมการศึกษาจำนวน 20 การศึกษามีผู้ป่วยจำนวน 8,547 คน พบว่า vortioxetine มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในด้าน การตอบสนอง การเกิดภาวะโรคสงบ และด้านความรู้คิดเมื่อเปรียบเทียบกับยากกลุ่ม SNRIs พบว่า vortioxetine

มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันแต่มีความทนต่อยาได้ดีกว่า และเมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม SSRI พบว่าไม่แตกต่างกันในด้านการตอบสนอง การเกิดภาวะโรคสงบ

ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาดยาเริ่มต้นในผู้ใหญ่ คือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน โดยให้ยาวันละครั้ง สามารถให้ก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ ขนาดยาสูงสุดคือ 20 มิลลิกรัมต่อวัน

ในผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาที่ให้อยู่ในขนาดสูง (15-20 มิลลิกรัมต่อวัน) ให้ลดขนาดยาเหลือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์จึงพิจารณาหยุดยาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะถอนยา

ขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของ CYP2D6 บกพร่อง ควรให้ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อวัน และต้องลดขนาดยาร้อยละ 50 เมื่อได้รับร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2D6

ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ >65 ปี) ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องหรือการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรงยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้¹³

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ

อาการไม่พึงประสงค์ของ vortioxetine ที่พบได้บ่อย คือ อาการคลื่นไส้ ซึ่งมีความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง ซึ่งเกิดในช่วงสัปดาห์แรกและผู้ป่วยสามารถทนได้ภายใน 2 สัปดาห์นอกจากนี้ยามีอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ได้แก่ ปากแห้ง ท้องเสีย มึนงง อาเจียนและท้องผูก

การศึกษาวิเคราะห์หากลุ่มอาการโดยรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมพบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือ คลื่นไส้ ภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ (hyperhidrosis) นอนไม่หลับ และอาเจียน²⁷ สำหรับในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปีมีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่ากลุ่มอื่น โดยมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยสูงอายุที่ได้ vortioxetine ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันมีการเกิดอาการคลื่นไส้และท้องผูกมากกว่าผู้ป่วย

ผู้ใหญ่ สำหรับการเกิดภาวะสมรรถภาพทางเพศบกพร่องพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ vortioxetine มีอุบัติการณ์การเกิดไม่แตกต่างจากยาหลอกยกเว้นในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน¹³ อาการไม่พึงประสงค์ด้านสมรรถภาพทางเพศพบว่าอุบัติการณ์การเกิด treatment-emergent sexual dysfunction (TESD) ซึ่งประกอบด้วยความรู้สึกทางเพศลดลง หมดความรู้สึกทางเพศ ไม่สามารถถึงจุดสุดยอดได้ ความต้องการทางเพศลดลง การหลั่งน้ำกามช้า การไม่สามารถหลั่งน้ำกามได้ สมรรถภาพทางเพศผิดปกติ พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ vortioxetine มีอุบัติการณ์การเกิดน้อยกว่ายาต้านเศร้ากลุ่ม SSRI³²

อภิปราย

Vortioxetine เป็นยาที่มีบทบาทในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีปัญหาการรู้คิดบกพร่องที่ให้การรักษาที่แตกต่างจากยาต้านเศร้าอื่น โดยมีการวิเคราะห์หากลุ่มอาการของ vortioxetine จากการศึกษาที่ทำในเวชปฏิบัติจริงพบว่า vortioxetine มีประสิทธิภาพ ความทนต่อยาและความปลอดภัยเมื่อใช้ในการรักษาโรคซึมเศร้า นอกจากนี้ยังพบว่ามีความรุนแรงของโรคซึมเศร้าลดลง มีการเพิ่มขึ้นของการรู้คิดและหน้าที่การทำงาน อย่างไรก็ตามการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง vortioxetine กับยาต้านเศร้าชนิดอื่นในเวชปฏิบัติยังคงต้องรอการศึกษาต่อไป³³ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในผู้สูงอายุที่เป็นโรคซึมเศร้าที่มีโรคร่วมเป็นภาวะสมองเสื่อมระยะเริ่มต้น พบว่า vortioxetine สามารถลดอาการของโรคซึมเศร้าและช่วยเพิ่มความสามารถทางด้านการรู้คิดได้ด้วย³⁴ ด้านอาการไม่พึงประสงค์จากยาพบว่า vortioxetine แม้จะมีอัตราการหยุดยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่ายาหลอกแต่ในขณะเดียวกัน vortioxetine มีอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่ายาต้านเศร้าอื่นในการศึกษาทางคลินิก โดย vortioxetine มีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดคือ คลื่นไส้⁶ ซึ่งโดยส่วนใหญ่มักหายได้เองเมื่อเวลาผ่านไป นอกจากนี้ในอาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านเศร้าที่พบได้บ่อยที่เป็นปัญหา เช่น สมรรถภาพทางเพศบกพร่อง พบว่า vortioxetine มีรายงานไม่แตกต่างจากยาหลอก ดังนั้น vor-

tioxetine อาจมีบทบาทในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีปัญหาด้านการรู้คิดหลงเหลืออยู่หลังจากการได้รับการรักษาด้วยยาด้านเศร้าอื่นหรือในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยาด้านเศร้าอื่น เช่น เกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้านสมรรถภาพทางเพศ เป็นต้น

สรุป

Vortioxetine เป็นยาด้านเศร้าชนิดใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์หลายแบบทั้งการปิดกั้นตัวขนส่งของ serotonin และการปิดกั้นตัวรับต่าง ๆ ของ serotonin ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของสารสื่อประสาทหลายชนิด ได้แก่ serotonin, dopamine, norepinephrine, acetylcho-

line, histamine การศึกษาผลของยา vortioxetine มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าทั้งการรักษาแบบเฉียบพลันและการศึกษาในระยะยาวพบว่ายา vortioxetine มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาโรคซึมเศร้า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือ คลื่นไส้ ดังนั้นองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาจึงรับรองให้ใช้ vortioxetine ขนาด 10-20 มิลลิกรัมต่อวันในการรักษาโรคซึมเศร้าในผู้ใหญ่ นอกจากนี้ vortioxetine ยังมีอุบัติการณ์การเกิดสมรรถภาพทางเพศผิดปกติ น้อยกว่ายาด้านเศร้าอื่นและมีผลเพิ่มการรู้คิดในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าได้จึงอาจมีบทบาทการใช้ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการเหล่านี้ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Marx W, Penninx BWJH, Solmi M, Furukawa TA, Firth J, Carvalho AF, et al. Major depressive disorder. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1):44. doi: 10.1038/s41572-023-00454-1.
2. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. pharmacological treatments. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540-60. doi: 10.1177/0706743716659417.
3. Richelson E. Multi-modality: a new approach for the treatment of major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2013;16(6):1433-42. doi: 10.1017/S1461145712001605.
4. Zajecka JM. Residual symptoms and relapse: mood, cognitive symptoms, and sleep disturbances. J Clin Psychiatry. 2013;74(Suppl 2):9-13. doi: 10.4088/JCP.12084su1c.02.
5. Gibb A, Deeks ED. Vortioxetine: first global approval. Drugs. 2014;74(1):135-45. doi: 10.1007/s40265-013-0161-9.
6. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. Pharmacol Ther. 2015;145:43-57. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.07.001.
7. Mørk A, Pehrson A, Brennum LT, Nielsen SM, Zhong H, Lassen AB, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. J Pharmacol Exp Ther. 2012;340(3):666-75. doi: 10.1124/jpet.111.189068.
8. Bang-Andersen B, Ruhland T, Jørgensen M, Smith G, Frederiksen K, Jensen KG, et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. J Med Chem. 2011;54(9):3206-21. doi: 10.1021/jm101459g.
9. Areberg J, Luntang-Jensen M, Søgaaard B, Nilausen DØ. Occupancy of the serotonin transporter after administration of Lu AA21004 and its relation to plasma concentration in healthy subjects. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2012;110(4):401-4. doi:

- 10.1111/j.1742-7843.2011.00810.x.
10. Alvarez E, Perez V, Artigas F. Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1297-307. doi: 10.2147/NDT.S41387.
 11. Al-Sukhni M, Maruschak NA, McIntyre RS. Vortioxetine: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on cognitive symptoms in major depressive disorder. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(8):1291-304. doi: 10.1517/14740338.2015.1046836.
 12. Areberg J, Sogaard B, Højer AM. The clinical pharmacokinetics of Lu AA21004 and its major metabolite in healthy young volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;111(3):198-205. doi: 10.1111/j.1742-7843.2012.00886.x.
 13. Garnock-Jones KP. Vortioxetine: a review of its use in major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2014;28(9):855-74. doi: 10.1007/s40263-014-0195-x.
 14. Areberg J, Petersen KB, Chen G, Naik H. Population pharmacokinetic meta-analysis of vortioxetine in healthy individuals. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(6):552-9. doi: 10.1111/bcpt.12256.
 15. Chen G, Lee R, Højer AM, Buchbjerg JK, Serenko M, Zhao Z. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clin Drug Investig*. 2013;33(10):727-36. doi: 10.1007/s40261-013-0117-6.
 16. H. Lundbeck A/S, Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Brintellix® (vortioxetine) tablets, for oral use. n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2013 [cited 2022 Oct 25]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204447s000lbl.pdf
 17. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(5):589-600. doi: 10.1017/S1461145711001027.
 18. Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(7):953-9. doi: 10.4088/JCP.11m07470.
 19. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(3):217-26. doi: 10.1185/03007995.2012.761600.
 20. Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(7):482-91. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.11.008.
 21. Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(3):138-49. doi: 10.1097/YIC.0000000000000018.
 22. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(12):2061-70. doi: 10.1007/s00213-014-3839-0.
 23. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, Chan S, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(5):575-82. doi: 10.4088/JCP.14m09335.
 24. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reup-

- take inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29(5): 470-82. doi: 10.1002/hup.2424.
25. Meeker AS, Herink MC, Haxby DG, Hartung DM. The safety and efficacy of vortioxetine for acute treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2015;4:21. doi: 10.1186/s13643-015-0001-y.
26. Pae CU, Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, et al. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2015;40(3):174-86. doi: 10.1503/jpn.140120.
27. Gao S, Xie X, Fan L, Zhang D. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004) in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a systematic review and a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2023;26(5):515. doi: 10.3892/etm.2023.12214.
28. Boulenger JP, Loft H, Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol.* 2012;26(11):1408-16. doi: 10.1177/0269881112441866.
29. Baldwin DS, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(10):1717-24. doi: 10.1185/03007995.2012.725035.
30. Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Mahableshwarkar AR. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(1):36-44. doi: 10.1097/YIC.0000000000000010.
31. Zhang X, Cai Y, Hu X, Lu CY, Nie X, Shi L. Systematic review and meta-analysis of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Front Psychiatry.* 2022;13:922648. doi: 10.3389/fpsyt.2022.922648.
32. Montejo AL, Prieto N, de Alarcón R, Casado-Espada N, de la Iglesia J, Montejo L. Management strategies for antidepressant-related sexual dysfunction: a clinical approach. *J Clin Med.* 2019;8(10):1640. doi: 10.3390/jcm8101640.
33. Li Z, Liu S, Wu Q, Li J, Yang Q, Wang X, et al. Effectiveness and safety of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2023;26(6):373-84. doi: 10.1093/ijnp/pyad018.
34. Christensen MC, Schmidt SN, Grande I. Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder and early-stage dementia: the MEMORY study. *J Affect Disord.* 2023;338:423-31. doi: 10.1016/j.jad.2023.06.024.

ยาใหม่สำหรับรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน

New Drugs for Migraine Treatment

รัฐพร โลหะวิศวพานิช, ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมคลินิก)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
e-mail: rathaporn.l@chulahospital.org

Rathaporn Lohavisavapanich, B.Pharm.,
M.Sc. in Pharm. (Clinical Pharmacy)
Pharmacy Department,
King Chulalongkorn Memorial Hospital
e-mail: rathaporn.l@chulahospital.org

บทคัดย่อ

ไมเกรนเป็นความผิดปกติทางระบบประสาทที่พบได้บ่อย มักจะมีการปวดศีรษะแบบตุบ ๆ ระดับปานกลางจนถึงรุนแรง ยาที่ใช้รักษามีหลายกลุ่ม เช่น อะเซตาไมโนเฟน ยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาในกลุ่ม triptans หรือ ergots ปัจจุบันพบว่าสาร calcitonin gene-related peptide (CGRP) มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดอาการปวดศีรษะไมเกรน จึงมีการพัฒนายาที่มีผลจำเพาะเจาะจงกับการทำงานของสารนี้ได้แก่ anti-CGRP monoclonal antibodies ในรูปแบบยาฉีด และ CGRP receptor antagonist (gepants) ในรูปแบบยารับประทานและยาพ่นจมูก ซึ่งรูปแบบพ่นจมูกเป็นรูปแบบยาล่าสุดที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน ชนิดมีหรือไม่มีอาการนำในผู้ใหญ่ และถือเป็นทางเลือกใหม่สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยากลุ่มเดิมหรือทนต่อผลไม่พึงประสงค์ของยาไม่ได้

Abstract

Migraine is a common neurologic disorder that usually characterized by moderate to severe attack of pulsating headache. Drugs such as acetaminophen, non-steroidal anti-inflammatory drugs, triptans or ergots are used for migraine treatment. At present, calcitonin gene-related peptide (CGRP) is believed to be crucial for migraine pathogenesis. This provided the rationale for developing CGRP-targeted therapies for treatment of migraine including anti-CGRP monoclonal antibodies in injection form and CGRP receptor antagonist (gepants) in oral form and nasal spray. Nasal spray is the latest dosage form received the approval from US-FDA for the acute treatment of migraine with or without aura in adults and it is another option in patients with migraine who does not respond to or having a contraindication or cannot tolerate with conventional anti migraine drug.

คำสำคัญ: ไมเกรน; ยารักษาโรคไมเกรน; selective serotonin_{1F} receptor agonist; CGRP; zavegepant

Keyword: migraine; drugs for migraine treatment; selective serotonin_{1F} receptor agonist; CGRP; zavegepant

การอ้างอิงบทความ:

รัฐพร โลหะวิศวพานิช. ยาใหม่สำหรับรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน.
วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(1):52-68.

Citation:

Lohavisavapanich R. New drugs for migraine treatment.
Thai J Hosp Pharm. 2024;34(1):52-68.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถระบุได้ถึงประเภทของการปวดศีรษะไมเกรน
2. สามารถระบุได้ถึงชนิด ขนาดการรักษา และผลข้างเคียงของยารักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนกลุ่มต่าง ๆ
3. สามารถอธิบายการออกฤทธิ์ รวมถึงรูปแบบยารักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนกลุ่ม selective serotonin_{1F} receptor agonist และกลุ่ม calcitonin gene-related peptide receptor antagonist ได้
4. สามารถเลือกใช้ยารักษาและป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรนได้อย่างเหมาะสม

บทนำ

โรคปวดศีรษะไมเกรน(migraine)เป็นปัญหาทางสาธารณสุขปัญหาหนึ่ง ซึ่งรบกวนความสามารถในการทำงาน ทำให้ผู้ป่วยทำกิจวัตรประจำวันได้อย่างไม่มีประสิทธิภาพ และทำให้คุณภาพชีวิตลดลง ส่งผลกระทบต่อครอบครัวและสังคม โดยโรคปวดศีรษะไมเกรนถูกจัดให้เป็นสาเหตุอันดับหนึ่งที่ทำให้ความสามารถในการดำเนินชีวิตลดลงในกลุ่มประชากรที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี¹ และมักพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย โดยเฉพาะในผู้หญิงวัยทำงาน

โรคปวดศีรษะไมเกรนเป็นความผิดปกติทางระบบประสาทที่มีความซับซ้อนและพบได้บ่อย อาการสำคัญคือ ปวดศีรษะแบบตุบ ๆ ซึ่งมักปวดข้างเดียว ปวดระดับปานกลางจนถึงรุนแรง โดยอาการที่พบร่วมด้วย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ไวต่อแสง เสียง หรือกลิ่น อาการที่เกิดขึ้นอาจอยู่นานไม่ถึงชั่วโมงหรือนานถึง 3 วัน ผู้ป่วย 1 ใน 3 มักมีอาการนำ (aura) มาก่อน เช่น การมองเห็นผิดปกติตามร่างกาย พูดสื่อสารผิดปกติ เป็นต้น ปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดอาการมีหลายอย่าง เช่น ภาวะนอนไม่หลับ ความเครียด ความอ่อนล้า อาหารบางชนิด และการดื่มสุรา²⁻³

ประเภทของโรคปวดศีรษะไมเกรน

หากพิจารณาจากความถี่ของอาการปวด จะแบ่งผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนได้เป็น 2 กลุ่ม อ้างอิงตาม

เกณฑ์การวินิจฉัยที่ระบุใน International Classification of Headache Disorders-3 (ICHD-3) ของ International Headache Society²⁻⁴ ดังนี้

1. Episodic migraine³ คือ โรคปวดศีรษะไมเกรนที่มีความถี่ของอาการปวดเดือนละไม่เกิน 15 วัน แบ่งย่อยเป็น

1.1 Common migraine หรือ migraine without aura คือ โรคปวดศีรษะไมเกรนที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทใด ๆ นำมาก่อนอย่างชัดเจน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็นกลุ่มนี้ อาการที่พบได้แก่ ปวดศีรษะซีกเดียว ปวดแบบตุบ ๆ หรือปวดตามซีกจร อาการปวดอยู่ในระดับปานกลางหรือมาก อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนร่วมด้วย และจะรุนแรงขึ้นโดยสัมพันธ์กับกิจวัตรประจำวัน ทำให้ต้องหลีกเลี่ยงกิจวัตรนั้น ๆ

1.2 Classical migraine หรือ migraine with aura คือโรคปวดศีรษะไมเกรนที่มีอาการทางระบบประสาทนำมาก่อน อาการเป็นอยู่ชั่วคราวและสามารถกลับเป็นปกติได้เอง อาการที่พบได้บ่อย คือ ความผิดปกติทางการมองเห็น เช่น เห็นเป็นแสงระยิบระยับ หรือเป็นเงามืด ความผิดปกติทางการรู้สึกสัมผัส เช่น ชาตามส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกายโดยเฉพาะบริเวณมือและปาก ความผิดปกติทางภาษา เช่น พูดช้าลง พูดติดขัด

2. Chronic migraine³ คือ โรคปวดศีรษะไมเกรนที่มีอาการปวดมากกว่าหรือเท่ากับ 15 วันต่อเดือน

เป็นเวลามากกว่า 3 เดือน และจะต้องมีอย่างน้อย 8 วันต่อเดือนที่มีลักษณะการปวดเข้าได้กับเกณฑ์การปวดศีรษะไมเกรน

สาเหตุของโรคปวดศีรษะไมเกรน

ปัจจุบันสาเหตุของโรคยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากปัจจัยภายในตัวผู้ป่วยเอง เช่น พันธุกรรม ฮอร์โมน ปริมาณสารสื่อประสาทที่เปลี่ยนแปลงไป โรคหรือความเจ็บป่วยทางระบบประสาท เช่น ภาวะซึมเศร้า ความวิตกกังวล นอกจากนี้ยังเกิดจากปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมได้ด้วย มีแนวคิดที่ใช้อธิบายสาเหตุของการปวดหลายแนวคิด เช่น ทฤษฎีเกี่ยวกับการขยายตัวของหลอดเลือด (vascular hypothesis)⁶ ซึ่งเชื่อว่าการปวดศีรษะไมเกรนเกิดจากการขยายตัวของหลอดเลือดสมอง (cranial vasodilation) จึงเป็นที่มาของการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์หดหลอดเลือดได้โดยตรง เช่น ยากลุ่ม triptans, ergots ส่วนอีกแนวคิดหนึ่ง คือ ทฤษฎีการอักเสบของเส้นประสาท (neurogenic inflammation) ซึ่งเชื่อว่าการกระตุ้น neuron ที่ trigeminal vascular system ทำให้มีการปลดปล่อย neuropeptides หลายชนิด เช่น substance P, calcitonin gene-related peptide

(CGRP) โดย CGRP มีบทบาทในการกระตุ้น ขยาย และส่งสัญญาณความเจ็บปวดอย่างต่อเนื่อง ทำให้อาการปวดรุนแรงขึ้น จากแนวคิดดังกล่าวจึงทำให้มีการพัฒนายาที่ไปยับยั้งการทำงานของ neuron ใน trigeminal system โดยไม่มีกลไกเกี่ยวข้องกับหลอดเลือด ซึ่งอาจนำยานี้ไปใช้ให้กับผู้ป่วยโรคหัวใจหลอดเลือดที่มีข้อห้ามในการใช้ยากลุ่ม triptans และ ergots⁶⁻⁸

การรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน

การรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนที่ใช้ในปัจจุบันสามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภทหลัก ได้แก่

1. ยาป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรน (prophylaxis migraine therapy) มีเป้าหมายเพื่อป้องกันหรือลดจำนวนครั้งของอาการปวดศีรษะไมเกรนกำเริบ พิจารณาใช้ในผู้ป่วยเป็นรายบุคคลโดยจะพิจารณาให้ในผู้ที่มีอาการปวดศีรษะบ่อยครั้ง มีแนวโน้มใช้ยาแก้ปวดมากขึ้น ซึ่งทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดโรคปวดศีรษะจากการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด หรือในผู้ที่มีอาการปวดศีรษะรุนแรงจนมีผลกระทบต่อการใช้ชีวิต^{2,3} ทั้งนี้ ควรเริ่มให้ยาป้องกันไมเกรนเมื่อใดนั้นมีแนวทางกาพิจารณา ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แนวทางการพิจารณาเริ่มให้ยาป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรน³

1. ผู้ป่วยไมเกรนที่มีอาการปวดศีรษะหรืออาการร่วม ส่งผลกระทบต่อการศึกษา การทำงาน และคุณภาพชีวิตด้านอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญ
2. ผู้ที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินความเหมาะสม (ใช้ยาแก้ปวดพาราเซตามอล ยาลดอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์มากกว่า 15 วันต่อเดือน หรือ triptans มากกว่า 10 วันต่อเดือน)
3. ผู้ที่มีความถี่ของอาการปวดศีรษะเพิ่มขึ้น มีความจำเป็นต้องใช้ยาแก้ปวดบ่อยครั้ง ทำให้มีความเสี่ยงในการใช้ยาแก้ปวดเกินความเหมาะสม
4. ผู้ที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรน และไม่ตอบสนองต่อยาแก้ปวดมากกว่าหรือเท่ากับ 3 วันต่อเดือน
5. ผู้ที่มีความถี่ของอาการปวดศีรษะไมเกรนมากกว่าหรือเท่ากับ 4 วันต่อเดือน
6. ผู้ที่ไม่สามารถใช้ยาแก้ปวดได้ เช่น ใช้ไม่ได้ผล มีผลข้างเคียง หรือข้อห้ามในการใช้ยา
7. ผู้ที่เป็นไมเกรนชนิดที่มีความทุกข์ทรมานสูง เช่น ไมเกรนที่มีอาการอ่อนแรงครึ่งซีก ไมเกรนที่มีอาการเตือนจากก้านสมอง
8. ผู้ที่มีอาการเตือน (aura) ที่มีความถี่มาก หรือมีอาการเตือนเป็นระยะเวลานาน

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ กลุ่ม anticonvulsants เช่น topiramate, valproic acid กลุ่ม β -adrenergic antagonists เช่น atenolol, propranolol, metoprolol กลุ่ม tricyclic antidepressants (TCAs) เช่น amitriptyline กลุ่ม serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors เช่น venlafaxine กลุ่ม calcium channel blockers เช่น flunarizine กลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) เช่น lisinopril และ กลุ่ม angiotensin II receptor blockers (ARB) เช่น candesartan³⁻⁵ โดยในตารางที่ 2 ได้แสดงขนาดยา ข้อห้ามใช้ และผลไม่พึงประสงค์ของยาเหล่านี้ที่ใช้ป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรน

2. ยารักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน (acute migraine therapy) มีเป้าหมายเพื่อบรรเทาอาการปวดศีรษะเฉียบพลันที่เกิดขึ้น รวมทั้งอาการอื่นที่เกิดขึ้นร่วมด้วยในทันที เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถกลับมาดำเนินกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ acetaminophen ยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) เช่น ibuprofen, naproxen, diclofenac ยาที่มีส่วนประกอบของอนุพันธ์ ergotamine และยาในกลุ่ม triptans เช่น sumatriptan, eletriptan³⁻⁶ ขนาดยา ข้อควรระวัง และผลไม่พึงประสงค์ของยาเหล่านี้ แสดงในตารางที่ 3

การรักษาและป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรนโดยใช้ยาในปัจจุบันยังมีข้อจำกัดบางเรื่อง ได้แก่ ประสิทธิภาพการรักษาที่ไม่แน่นอน ผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ค่อนข้างรุนแรง เช่น การใช้ ergotamine มีความเสี่ยงทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดส่วนปลายขาดเลือด^{3,4} การใช้ยาในกลุ่ม triptans แม้ว่าจะมีประสิทธิภาพการรักษาค่อนข้างดี แต่มีความเสี่ยงทำให้เกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดเช่นกัน⁸ รวมทั้งการใช้ยาเพื่อป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรนต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วยค่อนข้างมาก เนื่องจากผู้ป่วยต้องรับประทานยาทุกวันต่อเนื่องกันอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไปจึงจะเห็นผลการรักษา³⁻⁶ อีกทั้งยังมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรนในระดับปานกลาง และพบผลไม่พึงประสงค์ในระดับ

ปานกลางถึงสูง นอกจากนี้ยังมีข้อห้ามใช้ยาและปัญหาด้านการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วมกัน จากข้อจำกัดดังกล่าวจึงนำไปสู่แนวทางในการพัฒนายาใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น และมีผลไม่พึงประสงค์น้อยลง คือ ยาในกลุ่ม selective serotonin_{1F} receptor agonists เช่น lasmiditan และยาในกลุ่ม calcitonin gene-related peptide receptor antagonists เช่น ubrogepant, rimegepant, atogepant, zavegepant³⁻⁶ ซึ่งยาเหล่านี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2566

กลุ่มยากระตุ้นตัวรับซีโรโทนิน 5-HT_{1F} (5-HT_{1F} receptor agonists)

ยาตัวแรกในกลุ่มนี้คือ lasmiditan มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลันทั้งชนิดที่มีและไม่มีอาการนำในผู้ใหญ่ ยาออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นตัวรับซีโรโทนินชนิด 5-HT_{1F} ทำให้เกิดการยับยั้งกระบวนการอักเสบของเซลล์ประสาทซึ่งเป็นสาเหตุของอาการปวดศีรษะไมเกรน โดยการยับยั้งของ lasmiditan เกิดที่ trigeminal nerve pathway โดยตรง ยาสามารถเข้าสู่สมองได้ดีและไม่มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดสมองหดตัว จึงทำให้มีข้อดีกว่ายาในกลุ่ม triptans เช่น ใช้รักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนในผู้ป่วยกลุ่มที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดได้^{4,5,17}

Lasmiditan มี 2 ความแรง คือ 50 และ 100 มิลลิกรัม ขนาดยาที่แนะนำคือ 50-100 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ไม่แนะนำให้รับประทานวันละ 2 ครั้ง เนื่องจากประสิทธิภาพในการลดอาการปวดศีรษะไมเกรนไม่ต่างจากการรับประทานวันละ 1 ครั้ง

จากการที่ยาสามารถผ่านเข้าสู่สมองได้จึงทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น เวียนศีรษะ อ่อนล้า ง่วง กดประสาทส่วนกลาง ควรหลีกเลี่ยงการขับรถหรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกลที่เสี่ยงต่ออันตรายในช่วง 8 ชั่วโมงหลังรับประทานยา และไม่ควรรับประทานยาเกินขนาด เพราะอาจทำให้ปวดศีรษะรุนแรงและปวดถี่ขึ้นได้^{4,5,17}

ตารางที่ 2 ชนิด ขนาดยา ข้อห้ามใช้ และผลไม่พึงประสงค์ของยาที่ใช้ป้องกันโรคปวดศีรษะไม่เกรน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)

ยา	ขนาดยาที่แนะนำ	ภาวะที่ควรหลีกเลี่ยงหรือห้ามใช้	โรคร่วมที่เหมาะสม*	ผลไม่พึงประสงค์
กลุ่ม anticonvulsants				
Valproic acid / sodium valproate	750-1500 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งเป็น 2 ครั้ง	โรคตับ โรคเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด-เลือด โรคไตตื้นเรื้อรัง โรคอ้วน หลีกเลียงในสตรีวัยเจริญพันธุ์ ห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์	โรคลมชัก mania วิตกกังวล	- คลื่นไส้ อาเจียน สัน น้ำหนักขึ้น ผนัง AST/ALT สูงขึ้น ภาวะหลอดเลือดประสาทไม่ปิด (neural tube defects) ในทารกหากใช้ในสตรีขณะตั้งครรภ์ - เพิ่ม encephalopathy เล็กน้อยเมื่อใช้ร่วมกับ topiramate
Topiramate	100 มิลลิกรัมต่อวัน ก่อนนอน หรือ 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ขนาดสูงสุด 200 มิลลิกรัมต่อวัน	นิวไนต์ ไตวาย ต้อหินเฉียบพลัน หลีกเลียงการใช้ในสตรีมีครรภ์	โรคลมชัก โรควัณ mania วิตกกังวล essential tremor ติดสุรา	- คลื่นไส้ เบื่ออาหาร นิวไนต์ ชา ต้อหินเฉียบพลัน เวียนศีรษะ ง่วงซึม ความจำลดลง สัน ซึมเศร้า น้ำหนักลด เลือดเป็นกรด - เพิ่ม encephalopathy เล็กน้อยเมื่อใช้ร่วมกับ valproate
กลุ่ม beta-adrenergic antagonists (beta blockers)				
Propranolol	80-160 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่ง เป็น 2 ครั้ง หรือวันละ 1 ครั้ง กรณียาออกฤทธิ์ยาว	หอบหืด heart block ภาวะหัวใจล้มเหลว ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นช้า โรคหลอดเลือดส่วนปลาย (Raynaud's disease)	ความดันโลหิตสูง angina pectoris หรือ coronary heart disease	อ่อนเพลีย หัวใจเต้นช้า หัวใจล้มเหลว ความดันโลหิตต่ำ หลอดลมหดเกร็ง เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ รับประทานนอน
Metoprolol	100-200 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่ง เป็น 2 ครั้ง หรือวันละ 1 ครั้ง กรณียาออกฤทธิ์ยาว	เบาหวาน ซึมเศร้า		
Atenolol	50-100 มิลลิกรัมต่อวัน			
กลุ่ม antidepressants				
TCAs: Amitriptyline หรือ Nortriptyline	20-40 มิลลิกรัม ก่อนนอน เพิ่ม ได้ถึง 100-150 มิลลิกรัมต่อวัน	Heart block โรคหัวใจและหลอดเลือด บัสสาวะไม่ออก ต้อหินที่ควบคุมไม่ได้ โรคต่อมลูกหมาก mania	นอนไม่หลับ ซึมเศร้า วิตก กังวล neuropathic pain ปวดศีรษะจากกล้ามเนื้อตึงตัว (tension-type headache)	น้ำหนักเพิ่ม ง่วงนอน สับสน ปากแห้ง ท้องผูก สมรรถภาพทางเพศลดลง prolonged QT interval และ seizure threshold ลดลง

ตารางที่ 2 ชนิด ขนาดยา ข้อห้ามใช้ และผลไม่พึงประสงค์ของยาที่ใช้ป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรน (ได้แปลจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3) (ต่อ)

ยา	ขนาดยาที่แนะนำ	ภาวะที่ควรหลีกเลี่ยงหรือห้ามใช้	โรคร่วมที่เหมาะสม*	ผลไม่พึงประสงค์
SNRIs: Venlafaxine extended release	150 มิลลิกรัมต่อวัน	ความดันโลหิตสูง ไตวาย	ซึมเศร้า วิดกกังวล	• คลื่นไส้ อาเจียน สมรรถภาพทางเพศลดลง ง่วงนอน เวียนศีรษะ ตาพร่ามัว
กลุ่ม calcium channel blockers				
Flunarizine	10 มิลลิกรัมต่อวัน ก่อนนอน	ซึมเศร้า พาร์กินสัน	มีนงง เวียนศีรษะ	• น้ำหนักเพิ่ม ซึมเศร้า extrapyramidal effect
กลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors				
Lisinopril	20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	ความดันโลหิตต่ำ ตั้ดครั้ง (โดยเฉพาะ ไตรมาสที่ 2 และ 3) ควรติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดหากใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium sparing	ความดันโลหิตสูง	• ความดันโลหิตต่ำ เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย ไอแห้ง angioedema
กลุ่ม angiotensin II receptor blockers				
Candesartan	8 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เพิ่มได้ถึง 16 มิลลิกรัมต่อวันใน 1 สัปดาห์	ความดันโลหิตต่ำ ตั้ดครั้ง (โดยเฉพาะ ไตรมาสที่ 2 และ 3) ควรติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดหากใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium sparing	ความดันโลหิตสูง	• ความดันโลหิตต่ำ เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย ไอแห้ง angioedema

* หมายถึง โรคหรืออาการที่ควรพิจารณาเลือกใช้อย่างป้องกันโรคปวดศีรษะไมเกรนในแต่ละกลุ่ม
AST= aspartate transaminase; ALT = alanine aminotransferase; SNRIs = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; TCAs = tricyclic antidepressants

กลุ่มยาที่มีเป้าหมายออกฤทธิ์ต่อ calcitonin gene related-peptide

Calcitonin gene related-peptide (CGRP) เป็นเปปไทด์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 37 ตัว จัดเป็น neuropeptide ชนิดหนึ่ง CGRP ประกอบด้วย 2 ชนิดหลัก^{8,10-12,18} ได้แก่ α -CGRP และ β -CGRP

α -CGRP พบมากที่บริเวณระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย มีบทบาทเกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของโรคปวดศีรษะไมเกรน และทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการส่งกระแสความเจ็บปวด

β -CGRP พบมากที่บริเวณระบบประสาท enteric CGRP ออกฤทธิ์โดยการจับกับ CGRP receptor ที่จำเพาะซึ่งเป็นตัวรับชนิด G-protein coupled receptor ประกอบด้วยหน่วยย่อยคือ calcitonin-like receptor และ receptor activity-modifying protein 1 โดย CGRP receptor จะอยู่ที่บริเวณเนื้อเยื่อระบบประสาทและหลอดเลือดที่มาเลี้ยงระบบประสาทเป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้ยังพบ CGRP receptor ภายในเซลล์ระบบภูมิคุ้มกัน เช่น mast cell^{8,10-12,18}

การจับกันระหว่าง CGRP กับ CGRP receptor มีผลเกี่ยวข้องกับโรคปวดศีรษะไมเกรน ดังนี้^{12,13}

1. การกระตุ้น CGRP receptor ของหลอดเลือดแดงนอกสมอง (dura vessel หรือ meningeal blood vessel) ทำให้หลอดเลือดขยายตัว และกระตุ้น peripheral meningeal pain receptor จากนั้นจะนำส่งสัญญาณความเจ็บปวดสู่ trigeminal ganglion และ trigeminal nucleus caudalis

2. การกระตุ้น CGRP receptor ที่อยู่บน mast cell ทำให้มีการหลั่งสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ ทำให้หลอดเลือดขยายตัว และทำให้เกิดการอักเสบของเซลล์ประสาท

3. CGRP ที่หลังจาก trigeminal ganglion จะจับกับตัวรับบนเซลล์ประสาทรับรู้ความเจ็บปวดตัวที่ 2 (second-order sensory neurons) ในก้านสมอง และนำสัญญาณความเจ็บปวดต่อไปยัง thalamus และ somatosensory cortex ต่อไป

ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CGRP แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ CGRP receptor antagonists และ CGRP function-blocking monoclonal antibodies¹³⁻¹⁶ โดยมีรายละเอียดของแต่ละกลุ่ม ดังนี้

CGRP receptor antagonists (ยากลุ่ม gepants)^{4,5,16,17}

ยากลุ่ม gepants มีเป้าหมายในการพัฒนาเพื่อรักษาหรือป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน โดยยาเป็น small molecule CGRP receptor antagonist จับกับ CGRP receptor แล้วยับยั้งกระบวนการอักเสบของเซลล์ประสาท ลดการขยายตัวของหลอดเลือดและยับยั้งการส่งสัญญาณความเจ็บปวด^{4,5,16}

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ rimegepant, ubrogepant และ atogepant

Rimegepant^{3,4,5,16}

รูปแบบเป็นยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในปาก ใช้สำหรับรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนเฉียบพลันทั้งชนิดมีและไม่มีอาการนำในผู้ใหญ่¹³

ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกใน phase 3 ซึ่งมีวัตถุประสงค์ในการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ rimegepant 75 มิลลิกรัม เทียบกับยาหลอกในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ rimegepant มีจำนวนผู้ที่หายปวดศีรษะไมเกรนหลังได้รับยา 2 ชั่วโมง มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 21 และ 11 ตามลำดับ) และหายจากอาการร่วมอื่น ๆ ของไมเกรน 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 35 และ 27 ตามลำดับ) และไม่พบความเป็นพิษต่อตับ^{4,13,17}

ด้านเภสัชจลนศาสตร์ พบว่ายาคูกดซึมจนมีความเข้มข้นสูงสุดที่ 1.5 ชั่วโมง โดยมีค่า absolute bioavailability ร้อยละ 64 อาหารไขมันสูงจะทำให้ยาคูกดซึมช้าลง ยามีค่าปริมาตรการกระจายตัวเท่ากับ 120 ลิตร และจับกับโปรตีนในเลือดร้อยละ 96 ยาถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A4 และ CYP2C9 ให้อยู่ในรูปแบบที่ออกฤทธิ์ได้ลดลง พบยาในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะร้อยละ 51

และอุจจาระร้อยละ 42^{13,17}

ขนาดยาที่แนะนำในการรักษา คือ 75 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียวเมื่อมีอาการปวด ขนาดสูงสุดไม่ควรเกิน 75 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทานโดยการวางบนลิ้นหรือใต้ลิ้นและยาจะแตกตัวโดยใช้น้ำลาย ขนาดยาที่ใช้ในการป้องกัน คือ 75 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตและตับบกพร่องน้อยถึงปานกลาง แต่ให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง เนื่องจากพบว่าระดับยาในเลือดจะสูงขึ้นยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและผู้ป่วยฟอกเลือด จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยโรคไตที่มีค่า CrCl<15 มิลลิลิตรต่อนาที^{4,5}

ผลไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ ทิดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ^{4,5}

Ubrogepant^{3-5,16}

Ubrogepant เป็น potent highly selective competitive CGRP receptor antagonist มีความจำเพาะเจาะจงกับ CGRP receptors โดยในความเข้มข้นที่ให้ผลรักษาพบว่า ยาไม่ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด coronary, cerebral และ middle meningeal artery นอกจากนี้ ubrogepant ยังต้านฤทธิ์ของ CGRP ที่ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดสมองแรงกว่าหลอดเลือดที่หัวใจ กลไกการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ rimegepant^{4,5}

จากการศึกษาทางคลินิกใน phase 3 (ACHIEVE-1 และ ACHIEVE-2) ซึ่งศึกษาประสิทธิภาพของ ubrogepant ขนาด 50 มิลลิกรัม และ 100 มิลลิกรัมเทียบกับยาหลอกในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน ทั้ง 2 การศึกษาอนุญาตให้รับประทานยาเพื่อบรรเทาอาการปวดศีรษะแบบเฉียบพลันได้ตามต้องการหลังจากรับประทานยาครั้งแรก 2-48 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ ubrogepant มีจำนวนผู้ที่หายปวดศีรษะไมเกรนหลังได้รับยา 2 ชั่วโมง มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 19.2, 21.2 และ 11.8 หลังได้รับยาขนาด 50, 100 มิลลิกรัม และยาหลอก ตามลำดับ) และหายจากอาการร่วมอื่น ๆ ของ

ไมเกรน 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 38.6, 37.7 และ 27.8 หลังได้รับยาขนาด 50, 100 มิลลิกรัม และ ยาหลอกตามลำดับ)^{4,13}

ด้านเภสัชจลนศาสตร์ พบว่ายากถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วจากทางเดินอาหาร โดยมีความเข้มข้นสูงสุดที่ 1.5 ชั่วโมง อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา ยามีค่าปริมาตรการกระจายตัวเท่ากับ 350 ลิตร และจับกับโปรตีนในเลือดร้อยละ 87 ยาถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดย CYP3A4 และถูกขจัดออกจากทางอุจจาระและทางเดินน้ำดี ส่วนน้อยขจัดออกทางไต^{13,17}

ขนาดยาที่แนะนำคือ 50-100 มิลลิกรัม ครั้งเดียว รับประทานก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ รับประทานซ้ำเป็นขนาดยาที่สองได้โดยให้รับประทานห่างจากขนาดแรกอย่างน้อย 2 ชั่วโมงโดยขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 200 มิลลิกรัมใน 24 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่องรุนแรงขนาดยาแรกที่แนะนำคือ 50 มิลลิกรัมครั้งเดียวและรับประทานซ้ำเป็นขนาดยาที่สองได้ในขนาด 50 มิลลิกรัมห่างจากขนาดแรกอย่างน้อย 2 ชั่วโมงโดยขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 100 มิลลิกรัมใน 24 ชั่วโมง^{4,5,16}

ผลไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ ปากแห้ง และง่วงซึม^{4,5}

Atogepant^{4,5,16}

Atogepant เป็นยาในกลุ่ม gepant ที่ออกฤทธิ์เป็น CGRP receptor antagonist มีข้อบ่งใช้ในการป้องกันไมเกรนชนิด episodic migraine และ chronic migraine ในผู้ใหญ่

ข้อบ่งใช้ของ atogepant ในการป้องกันไมเกรนเรื้อรังอ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial จำนวน 2 การศึกษา ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนแบบมีหรือไม่มีอาการนำและเป็นมานาน้อยกว่า 1 ปี

การศึกษาที่ 1 แบ่งผู้ป่วย 910 คน (1:1:1:1) ออกเป็น 4 กลุ่ม เพื่อให้ atogepant ขนาด 10 มิลลิกรัม (n=222) 30 มิลลิกรัม (n=230) 60 มิลลิกรัม (n=235)

และยาหลอก (n=223) รับประทานวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 12 สัปดาห์ การศึกษาที่ 2 แบ่งผู้ป่วย 652 คน (1:2:2:2) ออกเป็น 4 กลุ่ม เพื่อให้ atogepant ขนาด 10 มิลลิกรัม (n=94) 30 มิลลิกรัม (n=185) 60 มิลลิกรัม (n=187) และยาหลอก (n=186) รับประทานวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ทั้งสองการศึกษาอนุญาตให้รับประทานยาเพื่อบรรเทาอาการปวดศีรษะแบบเฉียบพลันได้ตามต้องการ (ได้แก่ triptans, ergotamine derivatives, NSAIDs, paracetamol และ opioids) แต่ไม่อนุญาตให้ใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อ CGRP pathway ในทั้งสองการศึกษา ประเมิน primary efficacy endpoint ด้วยค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่มีอาการของโรคไมเกรนต่อ 1 เดือน (monthly migraine days; MMD) ตลอดช่วง 12 สัปดาห์ที่เปลี่ยนแปลงจาก baseline นอกจากนี้ยังประเมินเพิ่มเติมด้วยค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่มีอาการปวดศีรษะต่อ 1 เดือน (monthly headache days; MHD) ตลอดช่วง 12 สัปดาห์ที่เปลี่ยนแปลงจาก baseline พบว่ากลุ่มที่ได้รับ atogepant ทุกขนาดในทั้งสองการศึกษามีค่าเฉลี่ย MMD และ MHD ที่ลดลงจาก baseline มากกว่ากลุ่มยาหลอก (*p*-value มีค่าตั้งแต่ 0.039 จนถึง <0.001) นอกจากนี้ในการศึกษาที่ 1 ยังประเมินค่าอื่น ๆ เช่น ค่าเฉลี่ยจำนวนวันที่ต้องการใช้ยาแบบเฉียบพลันต่อ 1 เดือนตลอดช่วง 12 สัปดาห์ที่ลดลงจาก baseline จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า MMD ลดลง $\geq$ ร้อยละ 50 ตลอดช่วง 12 สัปดาห์ ซึ่งพบว่า atogepant ทุกขนาดให้ผลดีกว่ายาหลอก (ยาทุกขนาดให้ค่า *p*-value <0.001) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยมากกว่าร้อยละ 4 และมากกว่ายาหลอก¹⁹

ด้านเภสัชจลนศาสตร์พบว่ายาถูกดูดซึมจนมีความเข้มข้นสูงสุดที่ 1-2 ชั่วโมง อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา ยามีค่าปริมาตรการกระจายตัวเท่ากับ 292 ลิตร ยาถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A4 พบยาในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงในอุจจาระร้อยละ 42 และปัสสาวะร้อยละ 5

ขนาดยาใช้ป้องกันคือ 10, 30 หรือ 60 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ปรับตามการใช้ร่วมกับยาอื่น โดยหากใช้ร่วมกับยาที่เป็น strong CYP3A4 inhibitors (เช่น ketoconazole, itraconazole, clarithromycin) ขนาดที่

แนะนำคือ 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง หากใช้ร่วมกับยาที่เป็น CYP3A4 inducers (rifampicin, carbamazepine, phenytoin, efavirenz) ขนาดที่แนะนำคือ 30 หรือ 60 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และหากใช้ร่วมกับยาที่เป็น OATP (organic anion transporting polypeptide) inhibitors (เช่น rifampicin) ขนาดที่แนะนำคือ 10 หรือ 30 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคตับรุนแรงและผู้ป่วยไตที่มี CrCl<15 มิลลิลิตรต่อนาที¹⁹

ผลไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ ท้องผูก อ่อนล้า^{4,19}

ข้อดีของยาในกลุ่มนี้ในรูปแบบยารับประทานคือ สามารถยับยั้งอาการปวดศีรษะไมเกรนได้อย่างมีประสิทธิภาพ มีฤทธิ์ลดหลอดเลือดบริเวณอื่นน้อย มีความเสี่ยงต่อโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่ายาในกลุ่ม triptans ส่วนข้อจำกัดที่สำคัญคือ หากยาถูกแปรสภาพผ่านตับแล้วทำให้เกิดอนุผลิตภัณฑ์ ซึ่งเป็น reactive metabolites อาจทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับได้^{13,15} จึงได้มีการพัฒนายาตัวใหม่เพื่อลดข้อจำกัดดังกล่าวขึ้นมา คือ zavegepant รูปแบบพ่นจมูก ซึ่งได้รับอนุมัติให้เป็นยาใหม่ล่าสุดในการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน

Zavegepant รูปแบบพ่นจมูก

Zavegepant เป็นยาในกลุ่ม CGRP receptor antagonist ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนทั้งแบบมีและไม่มีอาการนำในผู้ใหญ่ เมื่อวันที่ 9 มีนาคม พ.ศ. 2566 โดยเป็นรูปแบบพ่นจมูกในอุปกรณ์พร้อมใช้ แบบใช้ครั้งเดียวทิ้ง ใน 1 กล่องบรรจุยา 6 อัน²⁰⁻²³

การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนทั้งแบบมีอาการนำและไม่มีอาการนำในผู้ใหญ่ของ zavegepant มี 2 การศึกษา โดยทั้ง 2 การศึกษาเป็นแบบ randomized, double blind, placebo-controlled trials

การศึกษาที่ 1 (NCT04571060)²¹⁻²³ เป็นการศึกษาใน phase 3 ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุ $\geq$ 18 ปี มีอาการปวดศีรษะไมเกรนปานกลางถึงรุนแรง 2-8 ครั้งต่อเดือน มีประวัติปวดศีรษะไมเกรนทั้งแบบมีอาการและไม่มี

อาการนำมาแล้วอย่างน้อย 1 ปี มีอาการปวดศีรษะก่อนอายุ 50 ปี และมีอาการปวดศีรษะไมเกรนน้อยกว่า 15 วันต่อเดือน หรือไม่มีอาการปวดเลย 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา ผู้ร่วมการศึกษากลุ่มเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ zavegepant ชนิดพ่นจมูก 10 มิลลิกรัม (n=623) และได้รับยาหลอก (n=646) ผลลัพธ์หลักร่วม (coprimary endpoints) ของการศึกษา คือ freedom of pain (คือการที่อาการปวดศีรษะไมเกรนลดลงจากปวดปานกลางถึงรุนแรงเป็นไม่ปวดเลย score 0-4) และ freedom from the most bothersome symptom; MBS (คือไม่มีอาการร่วมที่ทำให้รบกวนผู้ป่วย เช่น อาการกลัวแสง กลัวเสียง คลื่นไส้ อาเจียน) หลังได้รับยา 2 ชั่วโมง โดยอาการ MBS ที่พบบ่อยก่อนผู้ป่วยได้รับยาในการศึกษานี้คือ กลัวแสง (photophobia) ร้อยละ 55 คลื่นไส้ อาเจียน ร้อยละ 28 และกลัวเสียง (phonophobia) ร้อยละ 16

ระหว่างการศึกษา ผู้ป่วยต้องบันทึกความรุนแรงของอาการปวดศีรษะ (4 ระดับความรุนแรง) อาการร่วมรุนแรง (MBS) และระดับของอาการที่ทำอะไรไม่ได้ (functional disability) ทันทีที่เกิด โดยบันทึกก่อนใช้ยาและหลังพ่นยาไปแล้ว 2 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม zavegepant ไม่รู้สึกปวดศีรษะเลย (pain freedom) 147 คน จาก 623 คน คิดเป็นร้อยละ 24 ขณะที่กลุ่มยาหลอกมี pain freedom 96 คน จาก 646 คน คิดเป็นร้อยละ 15 [risk difference ร้อยละ 8.8; 95% CI 4.5-13.1; p -value < 0.0001] และผู้ป่วยในกลุ่ม zavegepant ไม่มีอาการ MBS 247 คน คิดเป็นร้อยละ 40 ขณะที่กลุ่มยาหลอกไม่มีอาการ MBS 201 คน คิดเป็นร้อยละ 31 [risk difference ร้อยละ 8.7; 95% CI 3.4-13.9; p -value = 0.0012] การศึกษานี้ยังแสดงผลลัพธ์รอง (secondary endpoints) ว่าผู้ป่วยที่ได้รับ zavegepant จะมีอาการดีขึ้นภายใน 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา (ร้อยละ 58.7 ในกลุ่มที่ได้รับยาเปรียบเทียบกับ ร้อยละ 49.7 ในกลุ่มยาหลอก; p -value < 0.001) อาการปวดกลับสู่สภาวะปกติภายใน 2 ชั่วโมง (ร้อยละ 35.8 ในกลุ่มที่ได้รับยาเปรียบเทียบกับ ร้อยละ 25.6 ในกลุ่มยาหลอก; p -value < 0.001) และอาการปวดศีรษะหาย

ไปนาน 2-48 ชั่วโมง (ร้อยละ 12.4 ในกลุ่มที่ได้รับยาเปรียบเทียบกับ ร้อยละ 8.7 ในกลุ่มยาหลอก; p -value = 0.031)

ผลไม่พึงประสงค์ที่พบ คือ การรับรสผิดเพี้ยน (dysgeusia) ร้อยละ 20.5 ระคายเคืองในโพรงจมูก ร้อยละ 3.7 และคลื่นไส้ ร้อยละ 3.2

การศึกษาที่ 2 (NCT03872453)²¹⁻²³ เป็นการศึกษา phase 2/3 ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุ ≥ 18 ปี มีประวัติปวดศีรษะไมเกรนทั้งแบบมีอาการและไม่มีอาการนำมาแล้วอย่างน้อย 1 ปี มีอาการปวดศีรษะไมเกรนมาแล้วอย่างน้อย 4-72 ชั่วโมง ไม่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนปานกลางถึงรุนแรงมากกว่า 8 ครั้งต่อเดือนภายใน 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา มีอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบปานกลางถึงรุนแรง ≥ 2 ครั้ง แต่ไม่เกิน 15 ครั้งต่อเดือนภายใน 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา ผู้ร่วมการศึกษากลุ่มเป็น 4 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ zavegepant ชนิดพ่นจมูกขนาด 5 มิลลิกรัม (n = 387) ขนาด 10 มิลลิกรัม (n=391) ขนาด 20 มิลลิกรัม (n = 402) และได้รับยาหลอก (n=401) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม zavegepant ที่ได้รับยาขนาด 10 มิลลิกรัม และ 20 มิลลิกรัมมี freedom pain มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 22.5 และ ร้อยละ 23.1 เปรียบเทียบกับร้อยละ 15.5; p -value = 0.0113 และ 0.0055 ตามลำดับ) และผู้ป่วยในกลุ่ม zavegepant ที่ได้รับยาขนาด 10 มิลลิกรัม และ 20 มิลลิกรัมมี MBS มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 41.9 และ ร้อยละ 42.5 เปรียบเทียบกับร้อยละ 33.7; p -value = 0.0155 และ 0.0094 ตามลำดับ) ในขณะที่การให้ zavegepant ในขนาด 5 มิลลิกรัม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในด้าน freedom pain (ร้อยละ 19.6 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 15.5) และ MBS (ร้อยละ 39.0 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 33.7) ในด้านผลลัพธ์รองเรื่องอาการปวดกลับสู่สภาวะปกติภายใน 2 ชั่วโมง พบว่าการใช้ zavegepant ในขนาด 5, 10, 20 มิลลิกรัม ให้ผลไม่แตกต่างกับการใช้ยาหลอก (ร้อยละ 57.6, 60.6, 61.6 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 53.6)

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า zavegepant ชนิดพ่นเข้าจมูก ขนาด 10 มิลลิกรัม สามารถรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนเฉียบพลันได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ด้านเภสัชจลนศาสตร์ พบว่ายาลูกกลืนดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว โดยระดับยาในเลือดจะสูงสุดหลังให้ยาประมาณ 30 นาทีหลังพ่นจมูก absolute bioavailability ประมาณร้อยละ 5 จากการทดลองใช้ zavegepant ชนิดพ่นจมูก วันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 14 วัน ไม่พบการสะสมของยามีค่าปริมาตรการกระจายตัวเท่ากับ 1,774 ลิตร และจับกับโปรตีนในเลือดร้อยละ 90 ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางอุจจาระและทางเดินน้ำดี และส่วนน้อยขับออกทางไต

ยาถูกเปลี่ยนแปลงส่วนใหญ่โดย CYP3A4, CYP2D6 (ส่วนน้อย), OATP1B3 และ NTCP (sodium taurocholate co-transporting polypeptide) พบว่า metabolites ที่ได้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ หากมีการใช้ร่วมกับยาที่เป็น strong CYP3A4 inducer (เช่น carbamazepine, phenytoin, rifampicin) ระดับ zavegepant ในเลือดอาจลดลงและส่งผลให้ประสิทธิภาพยาลดลง จึงควรมีการติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิด²⁰

ขนาดที่แนะนำในการรักษาคือพ่นจมูกข้างใดข้างหนึ่ง 1 ครั้ง (จะได้ขนาดยา 10 มิลลิกรัม) การใช้ร่วมกับยาพ่นจมูกอื่นอาจลดการดูดซึม zavegepant ดังนั้น ควรใช้ยาพ่นจมูกอื่นห่างจาก zavegepant อย่างน้อย 1 ชั่วโมง ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคตับที่มีอาการรุนแรง (Child-Pugh C) หรือผู้ป่วยไตบกพร่องที่มีค่า CrCl < 15 มิลลิตรต่อนาที²⁰

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยในการใช้ zavegepant มากกว่า 8 ครั้งใน 30 วัน ส่วนรูปแบบยารับประทานยังอยู่ในระหว่างการศึกษาใน phase 2/3²¹⁻²³

ผลไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ การรับรสผิดปกติ (dysgeusia) หรือสูญเสียการรับรส (ageusia) คลื่นไส้ คัดจมูก และ อาเจียน²⁰⁻²³

ชนิด ขนาดยา ข้อควรระวัง และผลไม่พึงประสงค์ของยาที่ใช้รักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลันที่กล่าวมาข้างต้น แสดงใน **ตารางที่ 3**

CGRP function-blocking monoclonal antibodies (CGRP mAbs)¹³⁻¹⁶

ยาในกลุ่มนี้มีข้อบ่งใช้สำหรับป้องกันไมเกรน มีจุดเด่นที่สำคัญคือ มีความจำเพาะต่อ CGRP หรือ CGRP receptor สูง ทำให้ CGRP ออกฤทธิ์ไม่ได้ และมีผลไม่พึงประสงค์น้อย ยาเป็นชีววัตถุ (biological drugs) ที่ถูกทำลายฤทธิ์ในทางเดินอาหารจึงต้องบริหารยาโดยการฉีดเท่านั้น ไม่สามารถผ่าน blood brain barrier ได้เนื่องจากมีขนาดใหญ่ คาดว่าตำแหน่งของการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้จะอยู่บริเวณ trigeminal system โดยเฉพาะ dura vessel ซึ่งอยู่นอก blood brain barrier

จากข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม mAbs ที่ให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง พบว่า ระยะเวลาที่ทำให้ระดับยามีความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือดนานประมาณ 1-8 วัน และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 20-45 วัน^{13,15} ทำให้ยาในกลุ่มนี้มีข้อบ่งใช้สำหรับการป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน โดยมีข้อดีกว่ายาป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนในปัจจุบันคือ ไม่จำเป็นต้องบริหารยาบ่อยครั้ง สามารถบริหารยาด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังเพียงเดือนละ 1 ครั้ง หรือทุก 3 เดือน และเนื่องจากยาถูกกำจัดด้วยกระบวนการย่อยสลายโปรตีนเป็นกรดอะมิโนโดยอาศัย reticulo-endothelial cell ยาจะถูกย่อยกลายเป็นเปปไทด์ขนาดเล็กและกรดอะมิโนตามลำดับผ่านทาง catabolism pathway เช่นเดียวกับ IgG ที่อยู่ในร่างกาย จึงพบอันตรกิริยาระหว่างยาในกลุ่มนี้กับยาอื่นน้อยมากหรือไม่พบเลย ทำให้สามารถให้ยาในกลุ่ม CGRP mAbs เพิ่มเข้าไปได้เลยในกรณีที่ผู้ป่วยกำลังรับการรักษาด้วยยาป้องกันไมเกรนชนิดรับประทานอยู่แล้ว

เนื่องจากกรรมวิธีการผลิตที่ต่างกัน ทำให้ยามีโครงสร้างของ antibody ต่างกัน โดยส่วนโครงสร้างของ antibody อาจเป็น fully human mAbs (ส่วนที่เป็น variable domain เหมือนของคนมากกว่าร้อยละ 90) หรือ humanized mAbs (ส่วนที่เป็น variable domain เหมือนของคน > ร้อยละ 85 แต่ไม่ถึง ร้อยละ 90)

ปัจจุบันยาในกลุ่มนี้มี 4 ชนิด ได้แก่ erenumab, fremanezumab, galcanezumab และ eptinezumab

ตารางที่ 3 ชนิด ขนาดยา ข้อควรระวัง และผลไม่พึงประสงค์ของยาที่ใช้รักษาหรือป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน³⁻⁶ (ต่อ)

ชนิดของยา	ขนาดที่ใช้ต่อครั้ง	ขนาดยาสูงสุดต่อวัน	ข้อควรระวัง	ผลไม่พึงประสงค์
ยากลุ่ม triptans				
Sumatriptan	50 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว หากรับประทานซ้ำต้องห่างจากครั้งแรก 2 ชั่วโมง	ไม่เกิน 200 มิลลิกรัม	- ห้ามใช้ในผู้ที่ที่มีประวัติโรคหลอดเลือดสมอง หลอดเลือดหัวใจ และหลอดเลือดปลายมือปลายเท้าตีบ - ห้ามใช้ในผู้ที่มีความดันโลหิตสูงที่ยังควบคุมไม่ได้ - หากจะใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม macrolides ยาฆ่าเชื้อรา และยาในกลุ่ม protease inhibitors ต้องรับประทานห่างกับ eletriptan อย่างน้อย 72 ชั่วโมง	เวียนศีรษะ ง่วงนอน ปวดกล้ามเนื้อ เหนื่อยล้า คลื่นไส้ อาเจียน
Eletriptan	20-40 มิลลิกรัม	ไม่เกิน 40-80 มิลลิกรัม		เวียนศีรษะ หน้าแดง ง่วงนอน แน่นหน้าอก ปวดท้อง คลื่นไส้ ปากแห้ง อ่อนเพลีย
ยาชนิดใหม่ที่ยังไม่มีในประเทศไทย				
ยากลุ่ม calcitonin gene-related peptide receptor antagonists				
Ubrogepant	ขนาดรักษา: 50-100 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว หากรับประทานซ้ำต้องห่างจากครั้งแรก 2 ชั่วโมง	ไม่เกิน 200 มิลลิกรัม	- ห้ามใช้ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย - ระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคตับและไตบกพร่องรุนแรง	คลื่นไส้ อ่อนเพลีย เวียนศีรษะ ง่วงนอนหรือนอนไม่หลับ ปากแห้ง
Rimegepant	ขนาดรักษา: 75 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว	ไม่เกิน 75 มิลลิกรัม	ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับบกพร่องรุนแรง	คลื่นไส้
Atogepant	ขนาดป้องกัน: 10, 30 หรือ 60 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง รับประทานการร่วมกับยาอื่น	ไม่เกิน 60 มิลลิกรัม โดยรับประทานการร่วมกับยาอื่น	ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคตับบกพร่องรุนแรงและผู้ป่วยไตที่มี CrCl<15 มิลลิลิตรต่อนาที	คลื่นไส้ ท้องผูก อ่อนล้า
ยากลุ่มกระตุ้นตัวรับซีโรโทนิน 5-HT_{1F} (selective serotonin_{1F} receptor agonist)				
Lasmiditan	50-100 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว ไม่ควรรับประทานยาซ้ำภายใน 24 ชั่วโมง	ไม่เกิน 100 มิลลิกรัม	- ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับบกพร่องรุนแรง - Child-Pugh C - ระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์กดประสาทส่วนกลาง	เวียนศีรษะ ง่วงนอน อ่อนเพลีย คลื่นไส้

โดย fremanezumab, galcanezumab และ eptinezumab (ตารางที่ 4) เป็น humanized mAbs ที่จำเพาะต่อ CGRP ออกฤทธิ์จับกับ CGRP ligand ในขณะที่ erenumab เป็น fully human mAbs ที่จำเพาะต่อ CGRP receptor การศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่ายาล่าช้ามีประสิทธิภาพดี โดยมีผลลดจำนวนวันที่เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนทั้งในแบบเป็นครั้งคราวและเรื้อรังเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก¹³⁻¹⁷ และจากการศึกษาในหนูทดลองพบว่า CGRP mAbs สามารถยับยั้ง neurogenic vasodilatation โดยไม่มีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจและระดับความดันโลหิตด้วย^{3,13,15,17}

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยในการใช้ยา กลุ่ม CGRP mAbs ในสตรีตั้งครรภ์และมารดาให้นมบุตร ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา กลุ่มนี้ในสตรีตั้งครรภ์หรือมารดาให้นมบุตร และระมัดระวังการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงโรคหลอดเลือด เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดส่วนปลาย และความดันโลหิตสูง^{3,15}

เนื่องจากยา กลุ่มนี้มีราคาสูง ดังนั้นในการเลือกจ่ายยา

เพื่อให้ได้ประโยชน์คุ้มค่าและสมเหตุผลต้องพิจารณาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย โดยแนวทางการพิจารณาผู้ที่เหมาะสมในการรักษาด้วย CGRP mAbs แสดงในตารางที่ 5

สรุป

โรคปวดศีรษะไมเกรนเป็นโรคที่รบกวนความสามารถในการทำงานและทำให้คุณภาพชีวิตลดลง ปัจจุบันมียาหลายกลุ่มที่ใช้ในการรักษาและป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน ซึ่งกลุ่มยาใหม่ที่กำลังพัฒนาขึ้นมาเพื่อรักษาและป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนได้อย่างมีประสิทธิภาพคือยา กลุ่ม CGRP receptor antagonist ยามีทั้งรูปแบบรับประทาน ฉีด และพ่นจมูก จึงถือเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา กลุ่มเดิมคือ ยา กลุ่ม triptans และ ergots ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ยา หรือทนต่อผลไม่พึงประสงค์ของยาไม่ได้ แต่เนื่องจากยังเป็นยาใหม่ ยังไม่มีข้อมูลในเรื่องความปลอดภัยในการใช้ระยะยาวมากนัก จึงมีความจำเป็นต้องศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา กลุ่มนี้ต่อไป

ตารางที่ 4 ข้อมูลยา กลุ่ม CGRP monoclonal antibodies ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย^{4,5,17} (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 17)

ชื่อสามัญ	Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab
ชื่อการค้า	Aimovig®	Pontevia®	Ajovy®
ข้อบ่งใช้	ป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนในผู้ใหญ่	ป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนในผู้ใหญ่ ป้องกันอาการปวดศีรษะคลัสเตอร์แบบเป็นครั้งคราว	ป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนในผู้ใหญ่
เป้าหมายการออกฤทธิ์	CGRP receptor	α -CGRP และ β -CGRP	α -CGRP และ β -CGRP
กลุ่มยาและกลไกการออกฤทธิ์	เป็น fully humanized monoclonal antibodies ออกฤทธิ์โดย antagonize ที่ CGRP receptor	เป็น humanized monoclonal antibodies ออกฤทธิ์โดยจับกับ CGRP ligand	เป็น humanized monoclonal antibodies ออกฤทธิ์โดยจับกับ CGRP ligand
Tmax	6 วัน	5 วัน	5 วัน
Half life	28 วัน	27 วัน	32 วัน
การเปลี่ยนแปลงสภาพ	proteolytic pathway ที่ตับ	proteolytic pathway ที่ตับ	proteolytic pathway ที่ตับ

ตารางที่ 4 ข้อมูลยาในกลุ่ม CGRP monoclonal antibodies ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย (ต่อ)

ชื่อสามัญ	Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab
การบริหารยา	subcutaneous	subcutaneous	subcutaneous
รูปแบบเภสัชภัณฑ์	เข็มฉีดยาพร้อมฉีดยา (pre-filled syringe) หรือ เข็มฉีดยาอัตโนมัติ หรือแบบปากกาพร้อมฉีดยา (pre-filled autoinjector) ในขนาด 70 และ 140 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร	ปากกาพร้อมฉีดยาสำหรับใช้ครั้งเดียว ขนาด 120 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร	ปากกาพร้อมฉีดยาสำหรับใช้ครั้งเดียว ขนาด 225 มิลลิกรัม/1.5 มิลลิลิตร
ขนาดยาที่ใช้	70 มิลลิกรัม บางรายอาจต้องใช้ 140 มิลลิกรัม เดือนละ 1 ครั้ง	เริ่มด้วย 240 มิลลิกรัม จากนั้นให้ขนาด 120 มิลลิกรัม เดือนละ 1 ครั้ง	225 มิลลิกรัม เดือนละ 1 ครั้ง หรือ 675 มิลลิกรัม (ฉีดยา 225 มิลลิกรัมต่อเนื่องกัน 3 ครั้ง ทุก 3 เดือน)
การปรับขนาดยาในโรคตับ ไต	ไม่ต้องปรับขนาดยา	ไม่ต้องปรับขนาดยา	ไม่ต้องปรับขนาดยา
Adverse effects	ติดเชื้อทางเดินหายใจ มีการอักเสบของเยื่อโพรงจมูก ปวดข้อ ปวดหลัง อ่อนเพลีย มีอาการคล้ายเป็นหวัด ปฏิกริยาตรงตำแหน่งที่ฉีดยา (ปวดบวม แดง) ช่องจมูกอักเสบ ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ท้องผูก	ปฏิกิริยาตรงตำแหน่งที่ฉีดยา (ปวดบวม แดง) ช่องจมูกอักเสบ ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน	ติดเชื้อทางเดินหายใจ ปวดหลัง ผื่นลมพิษ ปฏิกริยาตรงตำแหน่งที่ฉีดยา (ปวดบวม แดง)

ตารางที่ 5 แนวทางการพิจารณาผู้ที่เหมาะสมในการรักษาด้วย CGRP monoclonal antibodies³

1. ผู้ที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนมากกว่า หรือเท่ากับ 8-14 วันต่อเดือน หรือผู้ที่ปวดศีรษะไมเกรนเรื้อรัง
2. ได้รับยาป้องกันปวดศีรษะไมเกรนมาแล้วอย่างน้อย 2 ชนิด เป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์ แต่ไม่สามารถควบคุมอาการปวดศีรษะได้ หรือมีข้อห้ามในการใช้ยาป้องกันอื่น ๆ
3. ในผู้ที่ได้รับยาป้องกันชนิดรับประทานอยู่ แต่ตอบสนองต่อการรักษาบางส่วน ให้เริ่มการรักษาด้วย CGRP monoclonal antibodies แล้วประเมินว่าสามารถหยุดยารับประทานชนิดป้องกันได้หรือไม่
4. ในผู้ที่เป็นไมเกรนชนิดเรื้อรังและได้รับการรักษาด้วย onabotulinum toxin A แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา แนะนำให้หยุด onabotulinum toxin A ก่อนเริ่มการรักษาด้วย CGRP monoclonal antibodies
5. ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาแก้ปวดเกินขนาด แนะนำให้หยุดยาแก้ปวดก่อนหรือระหว่างการรักษาด้วย CGRP monoclonal antibodies
6. แนะนำให้รักษาต่อเนื่องเป็นเวลา 6-12 เดือน แล้วพิจารณาหยุดการรักษา และให้ประเมินความถี่และความรุนแรงของไมเกรน
7. ในผู้ที่มีจำนวนวันที่ปวดศีรษะต่อเดือนลดน้อยกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน ถือว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษา ให้พิจารณาหยุดการรักษาด้วย CGRP monoclonal antibodies
8. ไม่แนะนำให้ใช้ในสตรีตั้งครรภ์หรือมารดาให้นมบุตร ผู้ที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมอง ผู้ที่มีโรคหลอดเลือดส่วนปลาย ผู้ที่มีภาวะติดเชื้อหรือใช้สารเสพติด และผู้ที่มีโรคทางจิตเวชรุนแรง

เอกสารอ้างอิง

1. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018;19(1):17. doi: 10.1186/s10194-018-0846-2.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd ed. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
3. ชมรมศึกษาโรคปวดศีรษะภายใต้สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและการรักษาปวดศีรษะไมเกรน. 1st ed. กรุงเทพมหานคร: สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย; 2565.
4. Schwedt TJ, Garza I. Acute treatment of migraines in adults [internet]. n.p.: UpToDate, Inc.; 2023 [cited 2023 May 30]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults/print>
5. Ong JJY, De Felice M. Migraine treatment: current acute medications and their potential mechanism of action. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2):274-90. doi: 10.1007/s13311-017-0592-1.
6. Jacobs B, Dussor G. Neurovascular contributions to migraine: moving beyond vasodilation. *Neuroscience*. 2016;338:130-44. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.012.
7. Holland PR, Goadsby PJ. Targeted CGRP small molecule antagonist for acute migraine therapy. *Neurotherapeutics*. 2018; 15(2):304-12. doi: 10.1007/s13311-018-0617-4.
8. Edvinsson L. The trigeminovascular pathway: role of CGRP and CGRP receptors in migraine. *Headache*. 2017;57(Suppl 2):47-55. doi: 10.1111/head.13081.
9. Pringsheim T, Becker W. Triptans for symptomatic treatment of migraine headache. *BMJ*. 2014;348:g2285. doi: 10.1136/bmj.g2285.
10. Yuan H, Lauritsen CG, Kaiser EA, Silberstein SD. CGRP monoclonal antibodies for migraine: rationale and progress. *BioDrugs*. 2017;31(6):487-501. doi: 10.1007/s40259-017-0250-5.
11. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):193-9. doi: 10.1111/bcp.12618.
12. Giamberardino MA, Affaitati G, Costantini R, Cipollone F, Martelletti P. Calcitonin gene-related peptide receptor as a novel target for the management of people with episodic migraine: current evidence and safety profile of erenumab. *J Pain Res*. 2017;10:2751-60. doi: 10.2147/JPR.S128143.
13. Henson B, Hollingsworth H, Nevois E, Herndon C. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonists and their use in migraines. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2020;34(1):22-31. doi: 10.1080/15360288.2019.1644444.
14. Mohanty D, Lippmann S. CGRP inhibitors for migraine. *Innov Clin Neurosci*. 2020;17(4-6):39-40. PMID: 32802591.
15. Scuteri D, Adornetto A, Rombolà L, Naturale MD, Morrone LA, Bagetta G, et al. New trends in migraine pharmacology: targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) with monoclonal antibodies. *Front Pharmacol*. 2019;10:363. doi: 10.3389/fphar.2019.00363.
16. Yuan H, Spare NM, Silberstein SD. Targeting CGRP for the prevention of migraine and cluster headache: a narrative review. *Headache*. 2019;59(Suppl 2):20-32. doi: 10.1111/head.13583.
17. ปาจริย ศรีอุทธา. ยาปัจจุบันและยาใหม่ที่ใช้ป้องกันไมเกรน [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2564 [สืบค้นเมื่อ 4 มิ.ย. 2566]. สืบค้นจาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=1044
18. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brian SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94(4):1099-142. doi: 10.1152/physrev.00034.2013.
19. Allergan Pharmaceuticals International Limited, an AbbVie company. Qulipta (atogepant) tablets, for oral use. n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2021 [cited 2023 Dec 1]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215206Orig1s000lbl.pdf

20. Pfizer Labs division of Pfizer Inc. ZAVZPRET™ (zavegepant) nasal spray: n.p.: U.S. Food and Drug Administration; 2023. [cited 2023 May 31]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216386s000lbl.pdf
21. Dhillon S. Zavegepant: first approval. *Drugs*. 2023; 83(9):825-31. doi: 10.1007/s40265-023-01885-6.
22. Lipton RB, Croop R, Stock DA, Madonna J, Forshaw M, Lovegren M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase 3, double blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Lancet Neurol*. 2023;22(3):209-17. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00517-8.
23. Croop R, Madonna J, Stock DA, Thiry A, Forshaw M, Murphy A, et al. Zavegepant nasal spray for the acute treatment of migraine: a phase 2/3 double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Headache*. 2022;62(9):1153-63. doi: 10.1111/head.14389.

Lecanemab: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคอัลไซเมอร์

Lecanemab: A New Approach for Alzheimer's Disease

สุวิชา สเวกกุลชล ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

e-mail: dsb35833@gmail.com

Suwitcha Sawekkulchol, B.Sc. in Pharm.

Pharmacy Department,

King Chulalongkorn Memorial Hospital

e-mail: dsb35833@gmail.com

บทคัดย่อ

Lecanemab เป็นยาลำดับที่ 2 ในกลุ่ม anti-amyloid monoclonal antibody ซึ่งได้รับการขึ้นทะเบียนต่อจาก aducanumab โดย lecanemab ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาของประเทศไทย-อเมริกาในวันที่ 6 มกราคม พ.ศ. 2566 สำหรับการรักษาโรคอัลไซเมอร์ระยะเริ่มต้นที่มีภาวะความรู้คิดบกพร่องเล็กน้อยหรือภาวะสมองเสื่อมเล็กน้อย กลไกการออกฤทธิ์คือ ยาจะจับกับ amyloid beta อย่างจำเพาะ ส่งผลยับยั้งการสะสมหรือกำจัด amyloid beta plaques ซึ่งเป็นโปรตีนที่เป็นพิษต่อสมอง ทำให้สามารถรักษาโรคอัลไซเมอร์ได้ จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า ยามีประสิทธิภาพในการลด amyloid beta plaques ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนข้อมูลในเรื่องความปลอดภัยพบว่า อาการข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ปฏิกิริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ความผิดปกติที่เกิดจากการถ่ายภาพ amyloid เช่น มีเลือดออก สมองบวม ปวดศีรษะ และหกล้ม

Abstract

Lecanemab is the second anti-amyloid monoclonal antibody that receives approval after aducanumab. The United States Food and Drug Administration granted registration to lecanemab on January 6, 2023, for the treatment of early-stage Alzheimer's disease with mild cognitive impairment or mild dementia. The mechanism of action involves the drug specifically binding to amyloid beta, leading to the inhibition of the accumulation or elimination of amyloid beta plaques, which are proteins toxic to the brain. This mechanism makes it possible to treat Alzheimer's disease. A systematic literature review has demonstrated the drug is statistically effective in reducing amyloid beta plaques in patients with Alzheimer's disease. Regarding safety information, common side effects include infusion-related reaction and abnormalities resulting from amyloid-related imaging abnormalities, such as bleeding, brain swelling, headaches, and falls.

คำสำคัญ: lecanemab; anti-amyloid monoclonal antibody; โรคอัลไซเมอร์

Keyword: lecanemab; anti-amyloid monoclonal antibody; Alzheimer's disease

การอ้างอิงบทความ:

สุวิชา สเวกุลชล. Lecanemab: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคอัลไซเมอร์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(1):69-82.

Citation:

Sawekkulchol S. Lecanemab: a new approach for Alzheimer's disease. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(1):69-82.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับ lecanemab ในด้านเภสัชวิทยาและด้านการศึกษาลดผลทางคลินิก
2. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ในการบริหารทางเภสัชกรรมในการดูแลผู้ป่วยได้

บทนำ

ภาวะสมองเสื่อม (dementia) คือ ภาวะที่สมรรถภาพการทำงานของสมองถดถอยบกพร่องในด้านความรู้คิด (cognitive function) ได้แก่ ความจำ การตัดสินใจ การวางแผน การรับรู้ด้านมิติสัมพันธ์ การใช้ภาษา สมาธิ หรือความใส่ใจ ความสามารถในการรับรู้เกี่ยวกับสังคมรอบตัว โดยมีผลกระทบต่อความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน การทำงาน และการเข้าสังคม แต่ต้องไม่มีอาการเพ้อ (delirium) โรคทางจิตเวชเรื้อรัง หรือวิตกกังวลรุนแรงขณะวินิจฉัย¹

โรคอัลไซเมอร์เป็นภาวะสมองเสื่อมชนิดหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยมีปัญหาเกี่ยวกับเรื่องความจำ ภาษา และการคิด สาเหตุหลักของโรคอัลไซเมอร์² เกิดจากการสะสมของ amyloid beta (A β) plaques และ tau tangles ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำให้เกิดความเสียหายและทำลายเซลล์ประสาทในสมอง

ในปัจจุบันพบว่ามียีนจำนวนมากที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคอัลไซเมอร์ ซึ่ง APOE-e4 เป็นยีนที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคอัลไซเมอร์มากที่สุด³ APOE เป็นตัวต้นแบบของโปรตีนที่ขนส่งคอเลสเตอรอลในกระแสเลือด ทุกคนจะได้รับ 1 ใน 3 alleles ของยีน APOE ได้แก่ e2, e3 หรือ e4 จากพ่อแม่ ทำให้มีความน่าจะเป็นที่จะได้ APOE 6 คู่ ได้แก่ e2/e2, e2/e3, e2/e4, e3/e3, e3/e4 และ e4/e4 โดยการมียีน APOE ในรูป e4 นั้นเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคอัลไซเมอร์มากกว่าในรูป e3 การมียีน APOE ในรูป e2 ลดความเสี่ยงในการเกิดโรคอัลไซเมอร์มากกว่าในรูป e3 นอกจากนี้ยังพบว่าผู้มียีน APOE ในรูป e4 มีการสะสมของ A β plaques มากกว่า

และเกิดโรคอัลไซเมอร์ในอายุน้อยกว่าผู้มียีน APOE ในรูป e2 หรือ e3

การดำเนินไปของโรคอัลไซเมอร์จะทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ในการทำกิจวัตรประจำวันต่างๆ เช่น การแต่งตัว การอาบน้ำ การสื่อสารกับบุคคลอื่น เนื่องจากไม่สามารถจำชื่อหรือเหตุการณ์ต่างๆ ได้ รวมทั้งทำให้อารมณ์ลักษณะนิสัย และพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงไปด้วย² พฤติกรรมที่ควรเฝ้าระวังเป็นอย่างยิ่งคือ การหลงทาง ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงเกิดการบาดเจ็บและเสียชีวิตได้³ และในที่สุดความเสียหายของเซลล์ประสาทจากโรคอัลไซเมอร์จะขยายไปสู่ส่วนต่างๆ ของสมองที่ช่วยให้ร่างกายทำงานพื้นฐานได้ เช่น การเดินและการกลืน ผู้ป่วยจะเริ่มเปลี่ยนสถานะเป็นผู้ป่วยติดเตียงและจำเป็นต้องได้รับการดูแลตลอดเวลา และสุดท้ายโรคอัลไซเมอร์จะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต³ (ตารางที่ 1) จากการศึกษาพบว่าผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปจะมีชีวิตอยู่ได้เฉลี่ย 4-8 ปี หลังจากการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์ แต่บางคนก็มีชีวิตอยู่ได้นานถึง 20 ปี ดังนั้นเป้าหมายในการรักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์คือ ผู้ป่วยสามารถช่วยเหลือตัวเองในการทำกิจวัตรประจำวันเท่าที่ทำได้ ผู้ป่วยและญาติมีความเข้าใจในการดำเนินไปของโรคที่อาการจะค่อยๆ แย่ลงเมื่อเวลาผ่านไป รวมถึงสามารถวางแผนดูแลรักษาผู้ป่วยร่วมกับทีมแพทย์ผู้รักษาจนถึงวาระสุดท้ายของชีวิตได้ ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ทั่วโลกมีจำนวนประมาณ 32 ล้านคน³ และในประเทศไทยมีรายงานในปี พ.ศ. 2563 ประมาณการว่ามีผู้สูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อมถึง 651,950 คน จากผู้สูงอายุ 12 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 5.43 ของผู้สูงอายุทั้งหมด โดยมีโรคอัลไซเมอร์เป็นสาเหตุของสมองเสื่อมอันดับหนึ่ง¹

ตารางที่ 1 ลักษณะของโรคอัลไซเมอร์ในระยะต่าง ๆ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 3)

โรคอัลไซเมอร์	ลักษณะอาการ
ก่อนมีอาการ (preclinical Alzheimer's disease)	ยังไม่มีอาการ แต่เป็นไปได้ว่า มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางชีวภาพในสมอง
ภาวะรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment)	มีอาการน้อยมาก ซึ่งอาจไม่ได้กระทบกับการทำกิจวัตรประจำวัน
ภาวะสมองเสื่อมเล็กน้อย	มีอาการที่กระทบกับการทำกิจวัตรประจำวันบางอย่าง
ภาวะสมองเสื่อมปานกลาง	มีอาการที่กระทบกับการทำกิจวัตรประจำวันจำนวนมาก
ภาวะสมองเสื่อมรุนแรง	มีอาการที่กระทบกับการทำกิจวัตรประจำวันมากที่สุด

สาเหตุของโรคสมองเสื่อมอื่น ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมอง โรคสมองส่วนหน้าเสื่อม โรคลมชักจากแผลในสมอง เช่น hippocampal sclerosis โรคสมองเสื่อมจาก Lewy bodies, mixed dementia และโรคพาร์กินสัน²

ยาที่ใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์

ในปัจจุบันยาที่ใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ได้แก่ donepezil, rivastigmine, galantamine และ memantine และยากกลุ่มใหม่ anti-amyloid monoclonal antibody ได้แก่ aducanumab และ lecanemab ซึ่งยากกลุ่มใหม่ทั้ง 2 ชนิดนี้สามารถเปลี่ยนแปลงลักษณะทางชีวภาพของโรค ชะลอภาวะความจำเสื่อมและการทำกิจกรรมต่าง ๆ ได้ลดลง ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะเริ่มต้น²

ยาอื่น ๆ นอกเหนือจากยามาตรฐานในการรักษาที่มีการนำมาใช้กัน เช่น *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) จำเป็นต้องพิจารณาการใช้อย่างระมัดระวังตามสภาวะและความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย ส่วนวิตามินอีไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจากมีโอกาสมิ้อัตรการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ นอกจากนี้ยากกลุ่ม cognitive enhancers และ neuroprotective agents เช่น nincergoline, piracetam, cerebrolysin และ citicoline ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนที่มีประสิทธิภาพชัดเจนในการใช้รักษาผู้ป่วยสมองเสื่อม⁴ ข้อมูลโดยสรุปของยาที่มีการนำมาใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ได้แสดงใน**ตารางที่ 2**

เภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์ของยา⁶

โรคอัลไซเมอร์เกิดจากการสะสมของ A β plaques และ tau tangles โดย A β plaques ทำให้เซลล์ประสาทเสียหายโดยไปขัดขวางการสื่อสารกันระหว่างเซลล์ประสาท ส่วน tau tangles จะขัดขวางการขนส่งสารอาหารและโมเลกุลอื่น ๆ ภายในเซลล์ประสาทที่จำเป็นสำหรับการทำงานและการอยู่รอด การสะสมของ A β plaques จะเกิดขึ้นก่อนพบความผิดปกติของ tau tangles และการเพิ่มขึ้นของ A β plaques จะเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของ tau tangles³

Lecanemab เป็น recombinant humanized immunoglobulin gamma 1 (IgG1) monoclonal antibody ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 150 kDa และ express ใน cell line ของรังไข่หนูแฮมสเตอร์ ยาออกฤทธิ์โดยตรงโดยยับยั้งการเกาะกันของ soluble A β และ insoluble A β ทำให้ลดการสะสมของ A β plaques ในสมอง ซึ่งเป็นสาเหตุหลักทางพยาธิสรีรวิทยาของโรคอัลไซเมอร์

Lecanemab ลด A β plaques ในลักษณะที่ขึ้นกับขนาดยาและเวลาเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยผลของ lecanemab ถูกประเมินโดยภาพถ่ายจากเครื่อง PET (positron emission tomography) การหาปริมาณสัญญาณ PET ใช้วิธี standard uptake value ratio

ตารางที่ 2 กลุ่มยารักษาโรคอัลไซเมอร์ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 4-6)

รายการยา	ขนาดยาที่แนะนำ	อาการไม่พึงประสงค์
Cholinesterase inhibitors		
Donepezil ⁴	ขนาดเริ่มต้น 5 มิลลิกรัมต่อวัน ขนาดสูงสุด 20 มิลลิกรัมต่อวัน	คลื่นไส้ อาเจียน ผื่นร่าย นอนไม่หลับ ซีฟจรซ้ำ วูบหมดสติ
Rivastigmine ⁴	- รูปแบบรับประทาน ขนาดเริ่มต้น 3 มิลลิกรัมต่อวัน ขนาดสูงสุด 12 มิลลิกรัมต่อวัน - รูปแบบแผ่นแปะ ขนาดเริ่มต้น 4.6 มิลลิกรัมต่อวัน ขนาดสูงสุด 13.3 มิลลิกรัมต่อวัน	คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง เบื่ออาหาร น้ำหนักตัวลด ซีฟจรซ้ำ วูบหมดสติ สำหรับแผ่นแปะ ไม่แนะนำให้ตัดแบ่ง และ อาจพบปฏิกิริยาที่ผิวหนังร้อยละ 10-20
Galantamine ⁴	ขนาดเริ่มต้น 8 มิลลิกรัมต่อวัน ขนาดสูงสุด 24 มิลลิกรัมต่อวัน	คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร น้ำหนักตัวลด ตะคริว ซีฟจรซ้ำ วูบหมดสติ
NMDA receptor antagonist		
Memantine ⁴	ขนาดเริ่มต้น 5 มิลลิกรัมต่อวัน ขนาดสูงสุด 20 มิลลิกรัมต่อวัน ควรปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (GFR < 30 mL/นาที) ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาเดี่ยวในผู้ที่มีความรุนแรงของโรคน้อย	
Anti-amyloid monoclonal antibody		
Aducanumab ⁵	เมื่อให้ยาในขนาดเริ่มต้น ได้แก่ - การให้ยาครั้งที่ 1 และ 2 ขนาดยา 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 4 สัปดาห์ - การให้ยาครั้งที่ 3 และ 4 ขนาดยา 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 4 สัปดาห์ - การให้ยาครั้งที่ 5 และ 6 ขนาดยา 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 4 สัปดาห์ ตามด้วยขนาดยา คือ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 4 สัปดาห์	ARIA ภาวะภูมิไวเกิน ได้แก่ angioedema ผื่น ลมพิษ
Lecanemab ⁶	ให้ยาทางหลอดเลือดดำ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์	ARIA ปวดบริเวณที่ฉีดยา
ยาทางเลือกอื่น ๆ		
<i>Ginkgo biloba</i> extract (EGb 761) ⁴	ขนาดเริ่มต้น 120 มิลลิกรัมต่อวัน ขนาดสูงสุด 240 มิลลิกรัมต่อวัน	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ควรระวังในผู้ป่วยที่รับประทานยากกลุ่ม anticoagulants หรือ antiplatelets ร่วม ด้วย

ARIA = amyloid related imaging abnormalities

GFR = glomerular filtration rate

NMDA receptor = N-methyl-D-aspartate receptor

(SUVR) เพื่อประเมิน A β plaques ในสมองส่วนที่ได้รับผลกระทบจากโรคอัลไซเมอร์ (frontal, parietal, lateral temporal, sensorimotor, anterior และ posterior cingulate cortices) เปรียบเทียบกับสมองส่วนที่ไม่ได้รับผลกระทบ (cerebellum) วิธี SUVR จะแสดงในมาตราส่วน Centiloid

การศึกษาแบบสุ่มชนิตมีกลุ่มควบคุมในเฟส 2 พบว่าการรักษาด้วย lecanemab ในขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ช่วยลดระดับ A β plaques ในสมอง โดยมีการลดลงของค่า SUVR เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในสัปดาห์ที่ 53 และ 79 (p -value < 0.01) ขนาดของการลดลงขึ้นกับขนาดยาและเวลา ในช่วงระยะเวลาที่ไม่ให้ lecanemab (ตั้งแต่ 9 ถึง 59 เดือน ระยะเวลเฉลี่ย 24 เดือน) ค่า SUVR จะเริ่มเพิ่มขึ้นในอัตราเฉลี่ย 2.6 Centiloid ต่อปี อย่างไรก็ตามความแตกต่างในการรักษาเมื่อเทียบกับยาหลอกยังคงพบจนถึงช่วงจบการศึกษา รวมทั้งการศึกษานี้ยังพบการลดลงของ p-tau181 ในพลาสมาเมื่อให้ยา lecanemab 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์เมื่อเทียบกับยาหลอก

เภสัชจลนศาสตร์⁶

เมื่อบริหารยาในขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ยาจะเข้าสู่ steady state ที่ 6 สัปดาห์ และมี systemic accumulations คือ 1.4 เท่า ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (C_{max}) และ area under the plasma concentration versus time curve (AUC) จะเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ให้ในช่วง 0.3–15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หลังการให้ยาครั้งเดียว

การกระจายตัวของยา⁶

ค่าเฉลี่ยของ volume of distribution (V_d) ที่ steady state คือ 3.22 ลิตร (95% CI: 3.15-3.28)

การกำจัดยา⁶

Lecanemab ถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์ย่อยโปรตีนในลักษณะเดียวกับ IgGs ภายในร่างกาย ค่า clearance ต่อวันของ lecanemab คือ 0.434 ลิตร/วัน (95% CI: 0.420-0.451) และค่า terminal half-life คือ

5-7 วัน

ผู้ป่วยที่มีค่าไตหรือตับบกพร่อง⁶

ไม่มีการศึกษาทางคลินิกเพื่อประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของ lecanemab ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตหรือตับบกพร่อง เนื่องจาก lecanemab ถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์ย่อยโปรตีนและคาดว่าจะไม่ได้ขจัดออกทางไตหรือถูกเปลี่ยนสภาพโดยเอนไซม์ที่ตับ

การตอบสนองต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย⁶

อุบัติการณ์ของ anti-drug antibodies ที่สังเกตได้จะขึ้นอยู่กับความไวและความจำเพาะของวิธีการทดสอบ antibodies วิธีการทดสอบที่แตกต่างกันมีผลต่อการเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของ anti-drug antibodies ในการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญ ในช่วงระยะเวลาการรักษา 18 เดือนเพื่อการศึกษาเรื่องความปลอดภัยการทนต่อยาและประสิทธิภาพของ lecanemab ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะเริ่มต้น ผู้ป่วยที่ได้รับ lecanemab ในขนาดยา 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 63 คน (ร้อยละ 40.9) จากทั้งหมด 154 คน พบว่าเกิด anti-lecanemab antibodies และในผู้ป่วยกลุ่มนี้ผู้ป่วยจำนวน 16 คน (ร้อยละ 25.4) จากทั้งหมด 63 คน พบ neutralizing anti-lecanemab antibodies อย่างไรก็ตามวิธีทดสอบต่าง ๆ ที่ใช้เพื่อวัด anti-lecanemab antibodies และ neutralizing anti-lecanemab antibodies มีแนวโน้มที่จะถูกรบกวนโดยความเข้มข้นในเลือดของ lecanemab ซึ่งอาจส่งผลทำให้การประเมินอุบัติการณ์ของการสร้าง antibodies ต่ำเกินไป ดังนั้นจึงยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอที่จะระบุผลของ anti-lecanemab antibodies ในเรื่องเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ความปลอดภัยหรือประสิทธิภาพของยา lecanemab

ปฏิกริยาระหว่างยา⁶

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับปฏิกริยาระหว่างยา

การศึกษาก่อนการทดสอบในมนุษย์

การศึกษาของ Tucker และคณะ⁷ พบว่า leca-

nemab และ mAb158 (murine version) สามารถจับกับ A β protofibrils ได้ดีกว่า A β monomers นอกจากนั้น antibodies ทั้งสองตัวยังทำให้เกิดการเกาะตัวกันของ A β ที่ละลายได้โดย A β protofibrils ที่ละลายได้นั้นทำให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ประสาททั้งในหลอดทดลองและในมนุษย์ รวมทั้งยังเป็นเป้าหมายของการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ในสารสกัดที่ได้จากสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ mAb158 เข้าถึงสมองและลดระดับ protofibrils ในสมองร้อยละ 42 ในลักษณะที่ขึ้นกับปริมาณที่ได้รับ หลังจากให้การรักษาระยะยาวและระยะสั้นในหนูทดลอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการลดลงของ protofibrils (ตัวแทนของ soluble amyloid ชนิดที่มีมวลโมเลกุลสูงและมีความชอบจับกับ lecanemab) หรือ oligomers ในน้ำไขสันหลัง ที่ลดลงร้อยละ 53 ซึ่งมีความสัมพันธ์กับระดับ protofibrils ในสมองที่ลดลง โดยสังเกตพบหลังการรักษาระยะยาว ซึ่งบ่งชี้ว่าระดับ protofibrils หรือ oligomers ใน CSF สามารถใช้เป็น biomarker (ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ) ได้ และสังเกตไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ A β 42 ที่เป็น monomers ที่มีอยู่เดิมในสารสกัดที่ได้จากสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ หลังจากการรักษาด้วย mAb158 ในหนูทดลอง

การศึกษาของ Johannesson และคณะ⁸ พบว่า ในตัวอย่างสมองของผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวนที่มีความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ 21 ซึ่งนำไปสู่การเกิดพยาธิสภาพของ A β ในสมองและตามมาด้วยความเสื่อมของความรู้คิด (cognition) และพฤติกรรม ได้มีการวิเคราะห์ชนิด A β ในตัวอย่างสมองของผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวน ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ และกลุ่มควบคุมที่ไม่มีอาการสมองเสื่อม พบว่า การย้อมสีด้วยวิธี immunohistochemical โดยใช้ antibody ต่อ A β นั้นมีระดับที่สูงขึ้นของ soluble A β protofibrils, insoluble A β x-40 และ A β x-42 ในสารสกัดจากสมองด้วยกรดฟอร์มิค และการเพิ่มขึ้นของ A β นั้นแสดงให้เห็นด้วย antibody BAN2401 (lecanemab) ในผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวนและผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่มีอาการสมองเสื่อม จากข้อมูลการศึกษาในเฟส 2 clinical efficacy (CE)

lecanemab มีศักยภาพรักษาความรู้คิดของผู้ป่วยกลุ่มอาการดาวนได้ และในปัจจุบันยังคงทำการศึกษาในเฟส 3 CE

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาในเฟส 2 ของ Logovinsky และคณะ⁹ เรื่องความปลอดภัยและความทนต่อยาของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระดับอ่อนถึงปานกลางในกลุ่มที่ได้รับ lecanemab ขนาด 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แบบครั้งเดียว จนถึงขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ นาน 4 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดีในทุกขนาดยาและอุบัติการณ์ของความผิดปกติที่เกิดจากการถ่ายภาพ amyloid (ARIA-E/H) ที่ประเมินด้วย MRI ใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

การศึกษาแบบสุ่มชนิตมีกลุ่มควบคุมในเฟส 2 ของ Swanson และคณะ¹⁰ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะต้น ที่มีภาวะความรู้คิดบกพร่องและภาวะสมองเสื่อมเล็กน้อยจำนวนทั้งหมด 854 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ lecanemab จำนวน 609 คน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 245 คน พบว่า การให้ lecanemab ในขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ สามารถลด A β ในสมองได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-0.306 SUVR ยูนิต) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่ 18 เดือน โดยมีค่าความแตกต่างของกลุ่มที่ได้รับ lecanemab เทียบกับยาหลอกจากการวิเคราะห์แบบ Bayesian และ Frequentist ได้แก่ Alzheimer's disease composite score (ADCOMS) ร้อยละ 27 และ 30, Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-Cog14) ร้อยละ 56 และ 47, clinical dementia rating-sum-of-boxes (CDR-SB) ร้อยละ 33 และ 26 ตามลำดับ ผลการรักษาของ lecanemab พิจารณาจากการเปลี่ยนแปลงของ CSF biomarkers รวมทั้งผู้ป่วยสามารถทนต่อยา lecanemab ได้ดีโดยมีรายงานการเกิด ARIA-E ร้อยละ 9.9 เมื่อให้ยาในขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์

การศึกษาในเฟสที่ 3 ของ Christopher H van

Dyck และคณะ¹¹ เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ lecanemab ต่อเรื่องความรู้คิดในผู้ป่วยที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ระยะเริ่มต้นเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวนรวม 1,795 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับ lecanemab ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 898 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 897 คน พบว่าค่าเฉลี่ยของ CDR-SB (คะแนนอยู่ระหว่าง 0–18 โดยคะแนนมากหมายถึง มีความบกพร่องทางความคิดมาก) ที่ค่าพื้นฐานอยู่ประมาณ 3.2 ค่าเฉลี่ยของ adjusted least-square เปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่ 18 เดือนของกลุ่มที่ได้รับ lecanemab เท่ากับ 1.21 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับ 1.66 โดยมีความต่างกันเท่ากับ -0.45 (95% CI, -0.67 ถึง -0.23; p -value <0.001) ในการศึกษาผู้ป่วยเรื่องการเปลี่ยนแปลงการเกิด amyloid ในสมองจำนวน 698 คน (ผู้ป่วยที่ได้รับ lecanemab จำนวน 354 คน และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกจำนวน 344 คน) พบว่ามีการลดลงของการเกิด amyloid เป็นอย่างมากในกลุ่มที่ได้รับ lecanemab เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกโดยมีความแตกต่างเท่ากับ -59.1 (95% CI, -62.6 ถึง -55.6; p -value <0.001) ส่วนค่าเฉลี่ยที่แตกต่างกัน ได้แก่ ADAS-cog14 score (คะแนนอยู่ระหว่าง 0–90 โดยคะแนนสูง หมายถึง มีความบกพร่องทางความคิดมาก) เท่ากับ -1.44 (95% CI, -2.27 ถึง -0.61; p -value <0.001) ค่า ADCOMS (คะแนนอยู่ระหว่าง 0–1.97 โดยคะแนนสูง หมายถึง มีความบกพร่องทางความคิดมาก) เท่ากับ -0.050 (95% CI, -0.074 ถึง -0.027; p -value <0.001) และค่า Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily living scale for mild cognitive impairment (ADCS-MCI-ADL score คะแนนอยู่ระหว่าง 0–53 โดยคะแนนต่ำ หมายถึง มีความบกพร่องทางความคิดมาก) เท่ากับ 2.0 (95% CI, 1.2 ถึง 2.8; p -value <0.001) ผู้ป่วยที่ได้รับ lecanemab พบปฏิกิริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำร้อยละ 26.4 และความผิดปกติที่เกิดจากการถ่ายภาพ amyloid ร้อยละ 12.6 จากผลการศึกษาได้ข้อสรุปว่า lecanemab สามารถลดปริมาณโปรตีน A β ที่สะสมอยู่

หลังใช้ยาไปแล้ว 18 เดือนได้ และช่วยบรรเทาอาการของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

การศึกษาในเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ lecanemab โดยการวิเคราะห์ห่อหุ้มของ Yue Qiao และคณะ¹² พบว่า การทดลองสุ่มแบบมีกลุ่มควบคุมทั้งหมด 4 การทดลอง มีผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์รวม 3,108 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ lecanemab จำนวน 1,695 คน และ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวน 1,413 คน ลักษณะพื้นฐานของทั้งสองกลุ่มมีความคล้ายกัน ยกเว้น ยีน ApoE4 และคะแนน mini-mental state examination (MMSE) ที่สูงกว่านั้นถูกพบในกลุ่มที่ได้รับ lecanemab ผลการศึกษาพบว่า lecanemab มีประโยชน์ในการรักษาความคงตัวหรือชะลอการลดลงของ CDR-SB (WMD: -0.45; 95% CI: -0.64 ถึง -0.25; p -value <0.00001), ADCOMS (WMD: -0.05; 95% CI: -0.07 ถึง -0.03; p -value <0.00001), ADAS-cog (WMD: -1.11; 95% CI: -1.64 ถึง -0.57; p -value <0.00001), amyloid PET SUVR (WMD: -0.15; 95% CI: -0.48 ถึง 0.19; p -value = 0.38), amyloid burden on PET (WMD: -35.44; 95% CI: -65.22 ถึง -5.67; p -value = 0.02) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (OR: 0.73; 95% CI: 0.25 ถึง 2.15; p -value = 0.57), ARIA-E (OR: 8.95; 95% CI: 5.36 ถึง 14.95; p -value < 0.00001) และ ARIA-H (OR: 2.00; 95% CI: 1.53 ถึง 2.62; p -value < 0.00001) ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะแรก จากการวิเคราะห์นี้แสดงให้เห็นว่า lecanemab มีประสิทธิภาพในเชิงบวกในเรื่องความจำ การทำงาน และพฤติกรรมของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะแรกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาในเรื่องการรักษาพยาบาล Tahami Monfared AA และคณะ¹³ ศึกษาถึงมูลค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่เป็นไปได้ของการให้ lecanemab ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะเริ่มต้นซึ่งใช้สถานการณ์จำลองคือ ประเมินค่าใช้จ่ายของการให้ lecanemab ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน เปรียบเทียบกับการรักษาตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียว ผลสรุปพบว่า การให้ lecanemab มีความเป็นไปได้ในการปรับปรุงผลลัพธ์ด้านสุขภาพในระยะยาวและช่วยลด

ค่าใช้จ่ายการดูแลผู้ป่วยได้

ข้อบ่งใช้⁶

ใช้สำหรับการรักษาโรคอัลไซเมอร์ระยะเริ่มต้นที่มีภาวะความรู้คิดบกพร่อง (mild cognitive impairment) หรือภาวะสมองเสื่อมเล็กน้อย (mild dementia stage)

ขนาดยา⁶

ขนาดยาที่แนะนำคือ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ซึ่งต้องเจือจางยาก่อนให้ โดยให้ยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลาประมาณ 1 ชั่วโมง ให้ยาทุก 2 สัปดาห์

กรณีพลาดการให้ยา ควรให้ยาครั้งต่อไปโดยเร็วที่สุด

การติดตามและการหยุดให้ยาเมื่อเกิด amyloid related imaging abnormalities

Lecanemab ทำให้เกิด amyloid related imaging abnormalities (ARIA) โดยเป็น amyloid related imaging abnormalities-edema (ARIA-E) และ amyloid related imaging abnormalities-hemosiderin

deposition (ARIA-H) ได้ ผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องได้รับการทำ magnetic resonance imaging (MRI) ที่สมองก่อนเริ่มให้ lecanemab รวมทั้งต้องได้รับการทำ MRI ที่สมองก่อนการให้ยาในครั้งที่ 5, 7 และ 14 ทั้งนี้ขนาดยาที่แนะนำแสดงในตารางที่ 3 และ 4 สำหรับ ARIA-E และ ARIA-H ตามลำดับ

ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage) มากกว่า 1 เซนติเมตร ระหว่างการรักษาด้วย lecanemab ให้ระงับการให้ยาจนกว่าผล MRI จะแสดงความเสถียรของภาพถ่ายรังสีและอาการ ถ้าได้รับการแก้ไขแล้ว ให้พิจารณาอาการทางคลินิกกว่าจะให้ยาต่อหรือหยุดให้ยาอย่างถาวร

การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ

หญิงตั้งครรภ์⁶

ไม่มีข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการใช้ lecanemab ในหญิงตั้งครรภ์เพื่อประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับความพิการแต่กำเนิด การแท้งบุตร หรือผลที่ไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ของมารดาหรือทารกในครรภ์ ไม่มีการศึกษาในสัตว์ทดลองเพื่อประเมินความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์

ตารางที่ 3 ขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่พบ amyloid related imaging abnormalities-edema (ARIA-E) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 6)

ระดับความรุนแรงของ อาการทางคลินิก ¹	ระดับความรุนแรงของ ARIA-E ที่ได้จากการทำ MRI		
	รุนแรงเล็กน้อย	รุนแรงปานกลาง	รุนแรงมาก
ไม่มีอาการ	อาจให้ยาต่อได้	ระงับการให้ยา ²	ระงับการให้ยา ²
อาการเล็กน้อย	อาจให้ยาต่อได้ โดยพิจารณา อาการทางคลินิกไปด้วย	ระงับการให้ยา ²	
อาการปานกลางถึงรุนแรง	ระงับการให้ยา ²		

¹ อาการเล็กน้อย รู้สึกไม่สบาย แต่ไม่กระทบกับการทำกิจวัตรประจำวัน

อาการปานกลาง รู้สึกไม่สบาย และเริ่มกระทบกับการทำกิจวัตรประจำวัน

อาการรุนแรง เกิดทุพพลภาพ ไม่สามารถทำงานหรือกิจวัตรประจำวันได้

² ระงับการให้ยาจนกว่า MRI จะแสดงภาพถ่ายทางรังสีและอาการดีขึ้น ถ้าได้รับการแก้ไขแล้วพิจารณาให้ทำ MRI ประเมิน resolution เป็นเวลา 2-4 เดือน หลังจากพบ ARIA ครั้งแรก การกลับมาให้ยาใหม่ควรพิจารณาอาการทางคลินิกไปด้วย

ตารางที่ 4 ขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่พบ amyloid related imaging abnormalities-hemosiderin deposition (ARIA-H) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 6)

ระดับความรุนแรงของ อาการทางคลินิก ¹	ระดับความรุนแรงของ ARIA-H ที่ได้จากการทำ MRI		
	รุนแรงเล็กน้อย	รุนแรงปานกลาง	รุนแรงมาก
ไม่มีอาการ	อาจให้ยาต่อได้	ระงับการให้ยา ¹	ระงับการให้ยา ²
มีอาการ	ระงับการให้ยา ¹	ระงับการให้ยา ¹	

¹ ระงับการให้ยาจนกว่า MRI จะแสดงความเสถียรของภาพถ่ายรังสีและอาการ ถ้าได้รับการแก้ไขแล้ว การกลับมาให้ยาใหม่ควรพิจารณาอาการทางคลินิกร่วมด้วย พิจารณาให้ทำ MRI ประเมินความคงที่ เป็นเวลา 2-4 เดือน หลังจากพบ ARIA-H ครั้งแรก

² ระงับการให้ยาจนกว่า MRI จะแสดง radiographic และอาการคงที่ ถ้าได้รับการแก้ไขแล้ว ให้พิจารณาอาการทางคลินิกว่าจะให้ยาต่อหรือหยุดให้ยาอย่างถาวร

หรือการเจริญเติบโต

มารดาให้นมบุตร⁶

ไม่มีข้อมูลการศึกษาถึงการพบ lecanemab ในน้ำนมของมนุษย์ ผลกระทบต่อทารกที่ดื่มนมแม่ หรือผลของยาต่อการสร้างน้ำนม จากการศึกษาใน monoclonal antibodies ตัวอื่น ๆ โดยทั่วไปพบว่าผ่านเข้าไปในน้ำนมได้ต่ำและผลการได้รับยาทั่วร่างกายมีจำกัดในทารกที่ดื่มนมแม่ แนะนำให้พิจารณาถึงผลของการเจริญเติบโตและประโยชน์ที่ได้รับในมารดาให้นมบุตรที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย lecanemab รวมทั้งการพิจารณาอาการไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลต่อทารกที่ดื่มนมแม่ด้วย

การใช้ยาในเด็ก⁶

ไม่มีข้อมูลเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ lecanemab ในผู้ป่วยเด็ก

การใช้ยาในผู้สูงอายุ⁶

ในการศึกษาอายุของผู้ป่วยที่ได้รับ lecanemab 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ อยู่ระหว่าง 50-90 ปี โดยมีอายุเฉลี่ย 72 ปี ร้อยละ 81 มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 65 ปี และร้อยละ 39 มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 75 ปี โดยรวมแล้วไม่พบความแตกต่างในเรื่องความปลอดภัยหรือประสิทธิภาพของ lecanemab ในผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปี ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป และผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี

ข้อห้ามใช้ยา⁶

ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินต่อ lecanemab หรือ ส่วนประกอบอื่น ๆ ของยาอย่างรุนแรง

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา¹⁴

ผู้ป่วยที่ใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดร่วมกับ lecanemab มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออก ดังนั้นควรแนะนำให้ผู้ป่วยที่ใช้ warfarin, vitamin K antagonists, direct oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, edoxaban, apixaban, betrixaban) หรือ heparin ให้หยุดใช้ lecanemab จนกว่าจะมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าการให้ lecanemab มีความปลอดภัยต่อผู้ป่วยที่ใช้ anticoagulants อยู่ การเกิดภาวะเลือดออกในสมองหลายจุดแบบรุนแรง (severe multi-focal brain hemorrhage) จะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ โดยมีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) สำหรับโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันที่ได้รับ lecanemab ร่วมด้วยระหว่างการขยายการศึกษาแบบ open-label lecanemab อาจเพิ่มความเสี่ยงการเกิดเลือดออกเมื่อให้คู่กับ thrombolytic ดังนั้นผู้ป่วยที่ใช้ lecanemab ไม่ควรให้ rtPA จนกว่าจะมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าการให้ยาคู่กันมีความปลอดภัย

ในผู้ป่วยที่ใช้ lecanemab สามารถให้ยาพร้อมกับ antiplatelets ได้แก่ aspirin, clopidogrel, prasugrel และ ticagrelor ในขนาดยามาตรฐานได้

ผู้ป่วยที่เป็น homozygous สำหรับ APOE4 gene มีความเสี่ยงเกิด ARIA เพิ่มขึ้นเมื่อให้ lecanemab และจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นอีกเมื่อให้ร่วมกับ antiplatelets

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด (intracerebral hemorrhage, cerebral hemorrhage, vasogenic edema, cerebral contusion, aneurysm, vascular malformation, infective lesions, multiple lacunar infarcts, stroke, severe small vessel, white matter disease) ไม่แนะนำให้ใช้ lecanemab

อาการไม่พึงประสงค์

Amyloid related imaging abnormalities (ARIA)⁶

อาการไม่พึงประสงค์นี้ คือ ความผิดปกติที่เกิดจากการถ่ายภาพ amyloid เป็นอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่รักษาด้วย anti-amyloid monoclonal antibody มีอาการได้แก่ ปวดศีรษะ มีรอยฟกช้ำ การมองเห็นเปลี่ยน เวียนศีรษะ คลื่นไส้ เหนื่อยล้า บางส่วนอาการที่รุนแรงได้แก่ ชัก ภาวะชักต่อเนื่อง (status epilepticus) กลุ่มอาการทางสมอง (encephalopathy) อาการมึนงง (stupor) และความผิดปกติทางระบบประสาทเฉพาะที่ (focal neurological sign/deficit)

ARIA มี 2 ประเภท คือ ARIA-E ที่มีอาการบวม-น้ำ และ ARIA-H ที่มีการเปลี่ยนแปลงที่ทำให้เกิด hemosiderin deposition โดยทั่วไปแล้ว ARIA จะมีความผิดปกติอยู่ในระดับเล็กน้อยถึงปานกลางของภาพถ่ายรังสี ไม่มีอาการแสดงหรือมีอาการแสดงทางคลินิกเล็กน้อย และสามารถหายเองได้ ARIA เกิดขึ้นร้อยละ 12.6 ของผู้ป่วยทั้งหมด ตามผล MRI โดยในการศึกษาระยะที่ 3 ของ Clarity AD ผู้ป่วยมีอาการร้อยละ 2.8 และในการศึกษาระยะที่ 2 มีผู้ป่วยที่ให้ยาในขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ พบความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีร้อยละ 9.9 อัตราการเกิด radiographic ARIA และ อัตรา

ของ ARIA ที่มีอาการแสดงร่วม มีสัดส่วนสูงมากขึ้นในผู้ป่วยที่มี APOE $\epsilon 4$ (APOE4) genotype เหมือนกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มี APOE4 เมื่อเปรียบเทียบกับ noncarriers ในการศึกษา Clarity AD อัตรา ARIA ใน APOE4 noncarriers คือร้อยละ 5.4 ใน APOE4 heterozygotes คือร้อยละ 10.9 และใน APOE4 homozygotes คือร้อยละ 32.6 อัตรา ARIA ที่มีอาการคือร้อยละ 1.4, 1.7 และร้อยละ 9.2 ตามลำดับ ข้อสังเกตเหล่านี้สนับสนุน APOE genotype ของผู้ป่วยทั้งหมดเพื่อให้ข้อมูลในการอภิปรายความเสี่ยงการรักษากับผู้ป่วยและแพทย์ผู้รักษา

Infusion-related reaction⁶

อาการไม่พึงประสงค์นี้ คือ ปฏิกิริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำในการศึกษาเพื่อประเมินความปลอดภัย ความทนต่อยา และประสิทธิภาพของ lecanemab ในผู้ป่วยที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ระยะเริ่มต้น พบปฏิกิริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยร้อยละ 26 (ผู้ป่วย 237 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 898 ราย) ที่ได้รับการรักษาด้วย lecanemab เทียบกับร้อยละ 7 (ผู้ป่วย 66 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 897 ราย) ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก โดยส่วนใหญ่ร้อยละ 75 (ผู้ป่วย 178 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 237 ราย) เกิดขึ้นจากการฉีดยาครั้งแรก ปฏิกิริยามีความรุนแรงน้อยร้อยละ 69 หรือปานกลางร้อยละ 28 ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการหยุดยาเกิดขึ้นร้อยละ 1 (ผู้ป่วย 12 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 898 ราย) อาการของปฏิกิริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำคือ มีไข้ และมีอาการคล้ายไข้หวัด (หนาวสั่น ปวดเมื่อย รู้สึกสั่น และปวดข้อ) คลื่นไส้ อาเจียน ความดันเลือดต่ำ ความดันเลือดสูง และภาวะขาดออกซิเจน

หลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำครั้งแรก ผู้ป่วยร้อยละ 38 ที่ได้รับ lecanemab มีจำนวน lymphocyte ลดลงจนเหลือน้อยกว่า $0.9 \times 10^9/L$ ชั่วคราวเมื่อเทียบกับผู้ป่วยร้อยละ 2 ที่ได้รับยาหลอก และผู้ป่วยร้อยละ 22 ที่ได้รับ lecanemab มีจำนวน neutrophil เพิ่มขึ้นเป็นมากกว่า $7.9 \times 10^9/L$ ชั่วคราวเมื่อเทียบกับผู้ป่วยร้อยละ 1 ที่ได้รับยาหลอก

การติดตามการใช้ยา¹³

ผู้ป่วยควรได้รับการทำ MRI ก่อนเริ่มให้ lecanemab รวมทั้งต้องได้รับการทำ MRI ก่อนการให้ยาในครั้งที่ 5, 7 และ 14 เนื่องจากมีโอกาสเกิด ARIA ได้ ซึ่งอาการที่พบจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่เป็น APOE4 homozygotes เปรียบเทียบกับกลุ่มที่เป็น heterozygotes และ noncarriers ถ้าผู้ป่วยมีอาการของ ARIA จำเป็นต้องมีการประเมินอาการทางคลินิกร่วมกับการทำ MRI เพิ่ม

ในกรณีที่เกิดปฏิกิริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ อาจพิจารณาลดอัตราการให้ยาหรือหยุดยาก่อนและเริ่มให้การรักษาที่เหมาะสมตามอาการที่ผู้ป่วยเป็น รวมทั้งอาจมีการพิจารณาให้ยาเพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำก่อนการให้ lecanemab ครั้งถัดไปด้วย antihistamines, acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs หรือ corticosteroids

การเตรียมยาก่อนบริหาร⁶

ยาเป็นสารละลายใส ไม่มีสีจนถึงมีสีเหลืองอ่อน บรรจุในขวดยาแบบใช้ครั้งเดียว ยามี 2 ความแรง ได้แก่ 500 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร (100 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) และ 200 มิลลิกรัม/2 มิลลิลิตร (100 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) ก่อนบริหาร lecanemab ต้องเจือจางใน 0.9% sodium chloride injection USP ปริมาตร 250 มิลลิลิตร ยาที่ผสมแล้วให้ทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ อย่างน้อย 1 ชั่วโมง และใช้ตัวกรองขนาด 0.2 ไมครอน

การเก็บรักษาและความคงสภาพของยา⁶

ยาที่ผสมแล้วแนะนำให้บริหารยาทันที กรณีไม่ได้บริหารยาทันทีให้เก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส หรือที่อุณหภูมิห้องไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส ยามีความคงสภาพ 4 ชั่วโมง และห้ามเก็บยาในช่องแช่แข็ง

อภิปราย

ปัจจุบันโรคอัลไซเมอร์เป็นโรคที่ส่งผลกระทบต่อ

การใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสังคมสูงวัย แนวทางการรักษาด้วยยานั้นประกอบด้วยยาหลัก 2 กลุ่มคือ ยากลุ่ม cholinesterase inhibitors ได้แก่ donepezil, rivastigmine, galantamine ช่วยลดอาการของโรคอัลไซเมอร์แต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของสมอง และยากลุ่ม NMDA receptor antagonist ได้แก่ memantine ช่วยลดอาการของโรคอัลไซเมอร์โดยเพิ่มปริมาณของสารสื่อประสาทในสมองและปกป้องสมองจากระดับสารสื่อประสาทกลูตาเมตที่มากเกินไป โดยกลูตาเมตจะไปกระตุ้นเซลล์ประสาทมากเกินไปและทำให้เซลล์เกิดความเสียหาย สำหรับ lecanemab ซึ่งเป็นยาใหม่ในกลุ่ม anti-amyloid monoclonal antibody มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของสมองโดยลดการสะสมของ A β plaques ในสมอง และชะลอการลดลงของการรับรู้และการทำงานในผู้ป่วยที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ระยะเริ่มต้น โดยเมื่อเปรียบเทียบกับ lecanemab กับ aducanumab ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกันพบว่า lecanemab สามารถจับกับ soluble A β ได้ดีกว่า aducanumab¹⁸

สำหรับประเทศไทย ตามแนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อม 2563 แนะนำยาที่ใช้รักษาภาวะสมองเสื่อม ได้แก่ donepezil, rivastigmine, galantamine และ memantine ซึ่งสอดคล้องกับการรักษาที่มีในปัจจุบัน โดยยาเดิมที่ใช้สำหรับรักษาโรคอัลไซเมอร์นั้นส่วนใหญ่จะเป็นยาในรูปแบบรับประทานทั้งในรูปแบบเม็ดและแบบน้ำ นอกจากนั้นยังมียาในรูปแบบแผ่นแปะ เช่น rivastigmine ซึ่งเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยาต่ำได้ ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยเช่น ปวดศีรษะและคลื่นไส้ อาเจียน ส่วน lecanemab เป็นยาในรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ มีผลไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ปวดศีรษะ ปฏิกิริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ และความผิดปกติที่เกิดจากการถ่ายภาพ amyloid ซึ่งอาจทำให้สมองบวมชั่วคราวหรือมีจุดเลือดออกที่สมองได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับ lecanemab จึงจำเป็นต้องมีการติดตามอาการอย่างใกล้ชิดร่วมกับการทำ MRI เพื่อป้องกันความผิดปกติที่เกิดจากการถ่ายภาพ amyloid ที่รุนแรงได้

Lecanemab ไม่สามารถใช้กับผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ได้ทุกราย ยาได้รับการรับรองให้ใช้กับผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ระยะเริ่มต้น ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย หรือผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่มีความจำเสื่อมเล็กน้อยเท่านั้น รวมทั้งยังต้องเป็นผู้ที่ตรวจพบ A β จาก MRI หรือการวิเคราะห์น้ำไขสันหลังด้วย และในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูล ความปลอดภัยหรือประสิทธิภาพของยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะรู้คิดบกพร่องปานกลางถึงรุนแรงหรือผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่มีความจำเสื่อมปานกลางถึงรุนแรง ดังนั้น แพทย์จึงจำเป็นต้องมีการพิจารณาประโยชน์ที่จะได้รับ และความเสี่ยงจากการใช้ยาอย่างรอบคอบก่อนใช้ lecanemab

อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาและบทความที่แสดงความคิดเห็นขัดแย้งในเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ lecanemab ได้แก่ การศึกษาของ Tommaso Costa และคณะ¹⁵ ซึ่งทำการวิเคราะห์การศึกษา lecanemab ในเฟส 3 (Clarity AD) ใหม่โดยใช้สถิติแบบเบย์ (Bayesian) เพื่อประเมินความสำคัญทางคลินิกและรวบรวมหลักฐานประสิทธิภาพของยา พบว่า หลักฐานที่นำมาใช้วิเคราะห์สนับสนุนสมมติฐานเป็นกลาง (null hypothesis) กล่าวคือ lecanemab ไม่มีประสิทธิภาพการรักษาโรคอัลไซเมอร์เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก บทบรรณาธิการของ Markku Kurkinen¹⁶ ซึ่งกล่าวถึงการศึกษา lecanemab ในเฟส 3 (Clarity AD) โดยพบว่า ในการศึกษาที่ 18 เดือน lecanemab ไม่ได้ชะลอการลดลงของความรู้คิดในผู้หญิงซึ่งถือว่าเป็นสิ่งสำคัญเนื่องจากผู้หญิงมีความเสี่ยงเกิดโรคอัลไซเมอร์มากกว่าผู้ชายถึง 2 เท่า และ lecanemab ไม่ได้ชะลอการลดลงของความรู้คิดในผู้ป่วยที่เป็นพาหะของยีน APOE4 นอกจากนี้ยายังส่งเสริมให้เกิดการลดลงของความรู้คิดในผู้ป่วยที่มียีน APOE4 2 alleles อีกด้วย ซึ่งเป็นผลร้ายต่อผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์เนื่องจากร้อยละ 60-70 ของผู้ป่วยมียีน APOE4 อย่างน้อย 1 allele บทความของ Madhav Thambisetty และ Robert Howard¹⁷ ซึ่งทบทวนการศึกษา lecanemab ในเฟส 3 (Clarity AD) พบว่า ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดมีอัตราการออกจากการศึกษา

ถึงร้อยละ 17.2 และผู้ป่วยที่ได้รับ lecanemab หยุดเข้าร่วมการศึกษาเนื่องจากพบผลไม่พึงประสงค์มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 6.9 เทียบกับร้อยละ 2.9) รวมทั้งนักวิจัยรายงานผลการวิเคราะห์โดยใช้การใส่ข้อมูลที่หายไปโดยใช้ค่าเฉลี่ยจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในแต่ละครั้งที่เข้าร่วมการศึกษา ซึ่งที่ 18 เดือน ค่าผลลัพธ์หลักคือ คะแนน CDR-SB เปรียบเทียบกับการวิเคราะห์ของการศึกษาก่อนหน้านั้นแตกต่างกัน (-0.39 จุด เทียบกับ -0.45 จุด) แต่ยังมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนคะแนน CDR ซึ่งแสดงถึงการชะลอของโรคอัลไซเมอร์เมื่อคะแนนมีค่าเพิ่มขึ้น 0.5 จุด สำหรับการเข้าร่วมการศึกษา 2 ครั้งต่อเนื่องกัน ทางผู้วิจัยรายงานผล hazard ratio เท่ากับ 0.69 โดยไม่ได้ระบุถึง 95% CI ซึ่งแสดงให้เห็นถึงผลลัพธ์ในการศึกษาซึ่งยังไม่ชัดเจน ดังนั้นข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับ lecanemab ยังจำเป็นต้องมีการติดตามอย่างต่อเนื่องเพื่อวิเคราะห์ ประเมินถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา รวมถึงข้อมูลของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับประโยชน์จาก lecanemab จริง ๆ

สรุป

Lecanemab เป็นยาในกลุ่ม anti-amyloid monoclonal antibody ซึ่งรักษาที่ต้นเหตุของโรคอัลไซเมอร์ โดยมีความแตกต่างจากยาเดิมที่มีใช้ในปัจจุบันซึ่งช่วยชะลอการดำเนินไปของโรคอัลไซเมอร์เท่านั้น lecanemab ช่วยกำจัด amyloid beta plaques ในสมอง ช่วยลดปัญหาเรื่องความจำและการทำกิจวัตรประจำวันต่าง ๆ ได้ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระยะเริ่มต้น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้คือ ปฏิกิริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ และ ความผิดปกติที่เกิดจากการถ่ายภาพ amyloid ซึ่งจำเป็นต้องมีการติดตามผล MRI ที่สมองร่วมด้วย ในระหว่างที่ให้ยาอยู่เพื่อให้มีการใช้ยาอย่างเหมาะสม ข้อจำกัดของยาคือ ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาร่วมกับยาอื่นอย่างเพียงพอนอกจากยาในกลุ่ม antiplatelets และไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดซึ่งมีความเสี่ยงเกิดเลือดออกได้ การใช้ lecanemab จึงอาจเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่เหมาะสมในการรักษาโรค

อัลไซเมอร์ในอนาคต โดยเภสัชกรมีบทบาทสำคัญในการช่วยตรวจสอบยาที่ผู้ป่วยใช้เพื่อป้องกันการเกิดอันตราย-กิริยาระหว่าง lecanemab และยาเดิมที่ผู้ป่วยใช้อยู่ ซึ่งยาที่ต้องระมัดระวังเป็นอย่างยิ่งได้แก่ warfarin, vitamin

K antagonists และ direct oral anticoagulants เพื่อช่วยลดความเสี่ยงเกิดเลือดออก รวมทั้งช่วยตรวจสอบความคงตัวของยาหลังผสมเมื่อมีการสั่งใช้ lecanemab เพื่อให้ยามีประสิทธิภาพมากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. กรมการแพทย์ สถาบันประสาทวิทยา. รู้ทันโรคอัลไซเมอร์ [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักสารนิเทศ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2565 [สืบค้นเมื่อ 13 มิ.ย. 2566]. สืบค้นจาก: <https://goodhealth.moph.go.th/?url=pr/detail/2/02/179019/>
2. Shi M, Chu F, Zhu F, Zhu J. Impact of anti-amyloid- β monoclonal antibodies on the pathology and clinical profile of Alzheimer's disease: a focus on aducanumab and lecanemab. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:870517. doi: 10.3389/fnagi.2022.870517.
3. The Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2023; 19(4):1598-695. doi: 10.1002/alz.13016.
4. อารดา โรจนอุดมศาสตร์, เจษฎา เขียวขจี, ทศนีย์ ตันติ-ฤทธิศักดิ์. แนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อม (ฉบับสมบูรณ์ 2563) [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์; 2564 [สืบค้นเมื่อ 13 มิ.ย. 2566]. สืบค้นจาก: <https://neuronetworks.org/?p=3217>
5. Biogen Inc. ADUHELM® (aducanumab-awwa) injection, for intravenous use [Internet]. Cambridge (MA): Biogen Inc.; 2023. [cited 2023 Jun 12]. Available from: <https://www.biogencdn.com/us/aduhelm-pi.pdf>
6. Eisai Inc. LEQEMBI® (lecanemab-irmb) injection, for intravenous use [Internet]. Nutley (NJ): Eisai Inc.; 2023 [cited 2023 Dec 9]. Available from: <https://www.leqembi.com/-/media/Files/Leqembi/Prescribing-Information.pdf?hash=3d7bf1a2-5db2-4990-8388-81086f415676>
7. Tucker S, Möller C, Tegerstedt K, Lord A, Laudon H, Sjö Dahl J, et al. The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- β protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice. *J*
8. *Alzheimers Dis.* 2015;43(2):575-88. doi: 10.3233/JAD-140741.
9. Johannesson M, Sahlin C, Söderberg L, Basun H, Fälting J, Möller C, et al. Elevated soluble amyloid beta protofibrils in Down syndrome and Alzheimer's disease. *Mol Cell Neurosci.* 2021;114:103641. doi: 10.1016/j.mcn.2021.103641.
10. Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, et al. Safety and tolerability of BAN-2401—a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alz Res Therapy.* 2016;8:14. doi: 10.1186/s13195-016-0181-2.
11. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther.* 2021;13(1):80. doi: 10.1186/s13195-021-00813-8.
12. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
13. Qiao Y, Chi Y, Zhang Q, Ma Y. Safety and efficacy of lecanemab for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1169499. doi: 10.3389/fnagi.2023.1169499.
14. Tahami Monfared AA, Tafazzoli A, Chavan A, Ye W, Zhang Q. The potential economic value of lecanemab in patients with early Alzheimer's disease using simulation modeling. *Neurol Ther.* 2022;11(3):1285-307. doi: 10.1007/s40120-022-00373-5.
15. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, et al. Lecanemab: appropri-

- ate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10(3):362-77. doi: 10.14283/jpad.2023.30.
15. Costa T, Premi E, Liloia D, Cauda F, Manuello J. Unleashing the power of Bayesian re-analysis: enhancing insights into lecanemab (Clarity AD) phase III trial through informed t-test. *J Alzheimers Dis.* 2023;95(3):1059-65. doi: 10.3233/JAD-230589.
16. Kurkinen M. Lecanemab (Leqembi) is not the right drug for patients with Alzheimer's disease. *Adv Clin Exp Med.* 2023;32(9):943-7. doi: 10.17219/acem/171379.
17. Thambisetty M, Howard R. Lecanemab trial in AD brings hope but requires greater clarity. *Nat Rev Neurol.* 2023;19(3):132-3. doi: 10.1038/s41582-022-00768-w.
18. Söderberg L, Johannesson M, Nygren P, Laudon H, Eriksson F, Osswald G, et al. Lecanemab, aducanumab, and gantenerumab - binding profiles to different forms of amyloid-beta might explain efficacy and side effects in clinical trials for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2023;20:195-206. doi: 10.1007/s13311-022-01308-6.

แนวทางการจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

The Management of Cytomegalovirus Infection in Post-kidney Transplant Patients

ณัฐวัฒน์ วาชนิตร์พัฒน์, ภ.บ.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
ผู้พิมพ์หลัก e-mail: nuttawat.was@gmail.com

Nuttawat Waschatpat, Pharm.D.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

Corresponding author e-mail: nuttawat.was@gmail.com

ชนิดา อมรประภัสร์ชัย, ภ.บ.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
e-mail: chanida.amo@gmail.com

Chanida Amonpapatthai, Pharm.D.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

e-mail: chanida.amo@gmail.com

บทคัดย่อ

การติดเชื้อ cytomegalovirus เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้อัตราการปฏิเสธไต อัตราความเจ็บป่วย และอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต รวมถึงปัจจุบันยังคงเป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ดังนั้นการจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ซึ่งประกอบด้วยการป้องกันการติดเชื้อและการรักษาการติดเชื้อ จึงมีความสำคัญที่จะช่วยลดอัตราการปฏิเสธไต อัตราความเจ็บป่วย และอัตราการเสียชีวิต นอกจากนี้พบว่ายาที่เป็นทางเลือกแรกในการจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในปัจจุบันยังมีข้อจำกัดทั้งในเรื่องเชื้อดื้อยาและอาการไม่พึงประสงค์ของยา โดยเฉพาะภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ปัจจุบันจึงได้มีการศึกษาหาหนทางไวรัสตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากขึ้นในการจัดการการติดเชื้อ บทความนี้มีวัตถุประสงค์ในการสรุปแนวทางการจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต และสรุปข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันของยาต้านไวรัสตัวใหม่สำหรับจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

Abstract

Cytomegalovirus infections is a cause of graft rejection, morbidity and mortality in post-kidney transplant patients. At present, it remains one of the most common complications affecting post-kidney transplant patients. Therefore, the management of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients, including prevention and treatment of the infection, is important to decrease graft rejection, morbidity and mortality. Moreover, at present, the first-line drugs for the management of cytomegalovirus infection have limitations, including drug resistance and adverse effects, especially neutropenia and thrombocytopenia, resulting in investigation of novel antiviral drugs for the management of cytomegalovirus infection. The aim of this article is to summarize studies on the management of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients and update the study of novel antiviral drugs for the management of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients.

รับบทความ: 2 กรกฎาคม 2566

แก้ไข: 4 ธันวาคม 2566

ตอบรับ: 19 มีนาคม 2567

คำสำคัญ: การติดเชื้อ cytomegalovirus; ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

Keyword: cytomegalovirus infection; post-kidney transplant patients

การอ้างอิงบทความ:

ณัฐวัฒน์ วาณิชตรพัฒน์, ชนิตา อมรประภัสร์ชัย. แนวทางการจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(1):83-97.

Citation:

Waschatpat N, Amonpapatchai C. The Management of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(1):83-97.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. มีแนวทางในการจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ประกอบด้วย การป้องกันการติดเชื้อและการรักษาการติดเชื้อ
2. สามารถสรุปข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันของยาต้านไวรัสตัวใหม่ ซึ่งเป็นทางเลือกในการจัดการการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

บทนำ

การติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต เป็นหนึ่งในสาเหตุที่เพิ่มอัตราการปฏิเสธไต อัตราการเจ็บป่วย และอัตราการเสียชีวิต^{1,2} ปัจจุบันพบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีประมาณร้อยละ 8-30 โดยส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นในช่วง 3 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไต³

เชื้อ CMV เป็นเชื้อไวรัสในกลุ่ม Herpes จะแพร่เชื้อผ่านทางเลือด สารคัดหลั่งในร่างกาย และอวัยวะที่ได้จากการปลูกถ่าย (graft) หลังจากร่างกายได้รับเชื้อในครั้งแรกแล้ว เชื้อจะหลบซ่อนในเซลล์ต่าง ๆ ของร่างกายโดยไม่แสดงอาการใดๆ แต่ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือภูมิคุ้มกันลดลง เช่น ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น เชื้ออาจก่อให้เกิดโรคที่เกี่ยวข้องเนื่องจากการติดเชื้อ CMV ที่รุนแรงตามมาได้ ซึ่งส่งผลทั้งทางตรง และทางอ้อม โดยผลทางตรงคือ เกิดกลุ่มอาการจากการติดเชื้อ CMV (cytomegalovirus syndrome) และอาจเกิดโรคที่เกิดจากเชื้อ CMV ลุกกลามเข้าไปในอวัยวะต่าง ๆ (cytomegalovirus tissue-invasive organ disease) เช่น โรคปอดอักเสบ ตับอักเสบ หรือมีการอักเสบของระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น ส่วนผลทางอ้อมคือ การเพิ่มความเสี่ยงในการปฏิเสธไต และการติด-

เชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infection) เช่น *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp. เป็นต้น¹

ดังนั้นการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจึงมีความสัมพันธ์ในการเพิ่มอัตราการปฏิเสธไต อัตราการเจ็บป่วย และอัตราการเสียชีวิตได้ การมีความรู้และความเข้าใจถึงแนวทางการจัดการการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทั้งการป้องกันและรักษาการติดเชื้อ จึงมีความสำคัญที่จะส่งผลให้การดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นไปได้อย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

คำจำกัดความ^{1,4}

การติดเชื้อ CMV หมายถึง การที่ผู้ป่วยได้รับเชื้อ CMV โดยจะตรวจพบปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือด และหลังการติดเชื้อจะตรวจพบ antibodies ของเชื้อในร่างกายผู้ป่วย

โรคที่เกี่ยวข้องเนื่องจากการติดเชื้อ CMV หมายถึง การที่ติดเชื้อ CMV แล้วเกิด cytomegalovirus syndrome หรือเกิด tissue-invasive organ cytomegalovirus disease

Cytomegalovirus syndrome หมายถึง กลุ่มอาการแสดงและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติที่เกิดจากการติดเชื้อ CMV เช่น อาการไข้โดยไม่ทราบสา-

เหตุ ปวดเมื่อยร่างกาย ภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิว-
โทรฟิลต่ำ (neutropenia) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (throm-
bocytopenia) การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ เป็นต้น

Tissue-invasive organ cytomegalovirus disease หมายถึง โรคที่เกิดจากการติดเชื้อ CMV ใน
เลือด และมีการลุกลามเข้าไปที่อวัยวะต่าง ๆ เช่น โรคปอด
อักเสบ ตับอักเสบ การอักเสบของระบบทางเดินอาหาร
จอประสาทตาอักเสบ เป็นต้น โดยจะมีอาการที่สัมพันธ์
กับความผิดปกติของการทำงานของอวัยวะที่ถูกลุกลาม
เช่น อาการท้องเสีย อุจจาระเป็นเลือด การเพิ่มขึ้นของ
เอนไซม์ตับ เป็นต้น ร่วมกับการตรวจพบการเปลี่ยน-
แปลงของโครงสร้างของเซลล์ (cytopathic change)
หรือ antibodies ของเชื้อ CMV ในเนื้อเยื่อของอวัยวะที่
ถูกลุกลาม

การวินิจฉัยการติดเชื้อ CMV¹

การวินิจฉัยการติดเชื้อ cytomegalovirus พิจาร-
ณาจากอาการทางคลินิก ได้แก่ กลุ่มอาการจากการติด-
เชื้อ cytomegalovirus และอาการที่เกิดจากเชื้อ CMV
ลุกลามเข้าไปในอวัยวะต่าง ๆ เช่น อาการท้องเสีย อุจจา-
ระเป็นเลือด การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ เป็นต้น ร่วมกับ
การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่ช่วยในการวินิจฉัย
การติดเชื้อ CMV

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แนะนำในปัจจุบัน
เพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อ CMV ได้แก่ การตรวจหาปริมาณ
เชื้อ CMV ในเลือดโดยวิธี quantitative nucleic acid
amplification (QNAT) โดยแต่ละสถานบริการตรวจจะ
มีการกำหนดค่าของปริมาณเชื้อ CMV ในเลือดแตกต่างกัน
ในการกำหนดว่าปริมาณเชื่อน้อยกว่าเท่าไรแสดงว่าไม่
พบเชื้อ ซึ่งขึ้นกับเครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจ
เช่น บางสถานบริการตรวจในประเทศไทยจะกำหนด
ปริมาณเชื้อ CMV เท่ากับ 150 copies/mL ถ้ามีปริมาณ
น้อยกว่า 150 copies/mL แสดงว่าไม่พบเชื้อ CMV ใน
เลือด เป็นต้น

สำหรับการวินิจฉัยโรคที่เกิดจากเชื้อ CMV ลุกลาม
เข้าไปในอวัยวะต่าง ๆ พิจารณาจากอาการที่เกิดจากเชื้อ

CMV ลุกลามเข้าไปในอวัยวะต่าง ๆ ร่วมกับการตรวจ
ทางห้องปฏิบัติการโดยใช้วิธี immunohistochemistry
ในตัวอย่างของเนื้อเยื่อของอวัยวะนั้นเพื่อระบุว่าการ
เปลี่ยนแปลงของโครงสร้างของเซลล์ (cytopathic
change) หรือ antibodies ของเชื้อ CMV หรือไม่

ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ
CMV ในกรณีต่อไปนี้^{3,5}

1. การได้รับไตจากผู้บริจาค (donor) ที่ติดเชื้อ
CMV โดยผู้รับการปลูกถ่ายไต (recipient) ไม่เคยติดเชื้อ
CMV มาก่อน (donor seropositive/recipient sero-
negative, cytomegalovirus IgG D+/R-) เป็นปัจจัยที่
เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อได้ประมาณร้อยละ 50
2. การได้รับยากลุ่ม lymphocyte-depleting
agents เช่น anti-thymocyte globulin (ATG), anti-
CD3 antibody (OKT3), anti-CD52 antibody (ale-
muzumab) เป็นต้น
3. มีประวัติการเกิดการปฏิเสธไตอย่างเฉียบพลัน
(acute graft rejection)

การป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

การติดเชื้อ CMV พบได้บ่อยในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ ดังนั้นการ
ให้การป้องกันการติดเชื้ออย่างเหมาะสมในผู้ป่วยปลูก-
ถ่ายไตจึงมีความสำคัญในการช่วยลดโอกาสการติดเชื้อ
CMV ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ โดยการป้องกันมี 2 วิธี ดังนี้^{1,2}

1. **Universal prophylaxis** คือ การป้องกันโดย
การให้ยาต้านไวรัสภายใน 7-10 วันหลังได้รับการปลูก-
ถ่ายไต และให้ยาต่อเนื่องประมาณ 3-6 เดือน วิธีนี้แนะ-
นำให้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงสูงจะติดเชื้อ CMV
ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- และผู้-
ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม lymphocyte-depleting agents
ยาที่แนะนำเป็นอันดับแรก ได้แก่ valganciclo-
vir รูปแบบรับประทาน และ ganciclovir รูปแบบรับ-
ประทานหรือรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ สำหรับยาทาง

เลือกได้แก่ valganciclovir รูปแบบรับประทาน โดยขนาดยาสำหรับการป้องกันการติดเชื้อ CMV แสดงในตารางที่ 1 และ 2

จากการศึกษาของ Paya C และคณะ⁴ ในปี พ.ศ. 2547 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของ valganciclovir รูปแบบรับประทาน และ ganciclovir รูปแบบรับประทานในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- เป็นการศึกษาแบบ randomized, prospective, double-blind, double dummy โดยศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ (เป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตประมาณร้อยละ 30) ที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- จำนวน 364 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 239 ราย ได้รับ valganciclovir 900 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และกลุ่มที่สองจำนวน 125 ราย ได้รับ ganciclovir รูปแบบรับประทาน 1,000 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ทั้ง 2 กลุ่มเริ่มได้รับยาภายใน 10 วันหลังการปลูกถ่ายไต และได้รับยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน 100 วัน พบร้อยละของการเกิด cytomegalovirus disease ณ 6 และ 12 เดือนหลังได้รับปลูกถ่ายไตไม่แตกต่างกันโดยคิดเป็นร้อยละ 12.1 และ 15.2 ของผู้ป่วยตามลำดับ (95% CI; -0.042, 0.110) ณ 6 เดือน และคิดเป็นร้อยละ 17.2 และ 18.4 ของผู้ป่วยตามลำดับ (95% CI; -0.068, 0.098) ณ 12 เดือน สำหรับความปลอดภัยกลุ่มที่ได้รับ valganciclovir พบภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ ganciclovir คิดเป็นร้อยละ 8.2 และ 3.2 ของผู้ป่วยตามลำดับ

เนื่องจาก valganciclovir รูปแบบรับประทาน มี bioavailability ค่อนข้างสูง (ร้อยละ 60)⁶ จึงใช้จำนวนเม็ดยาต่อวันน้อยกว่า ganciclovir รูปแบบรับประทาน รวมถึงในประเทศไทย ganciclovir มีแต่รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทำให้ valganciclovir มีความสะดวกต่อผู้ป่วยในการใช้ยามากกว่า ganciclovir ดังนั้น จึงนิยมใช้ valganciclovir มากกว่า ganciclovir สำหรับ universal prophylaxis ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี cytomegalovirus IgG D+/R-

การศึกษาของ Humar และคณะ⁷ ในปี พ.ศ. 2553 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการให้ valganciclovir รูปแบบรับประทานเป็นเวลา 200 วัน เทียบกับการให้ valganciclovir รูปแบบรับประทานเป็นเวลา 100 วันในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- การศึกษานี้เป็น multicenter, randomized, double-blind โดยศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- จำนวน 318 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 155 รายได้รับ valganciclovir ในขนาด 900 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 200 วัน และกลุ่มที่สองจำนวน 163 ราย ได้รับ valganciclovir ในขนาด 900 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 100 วัน พบร้อยละของการเกิด cytomegalovirus disease ณ 12 เดือนหลังปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเป็นเวลา 200 วัน ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเป็นเวลา 100 วันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 16.1 เปรียบเทียบกับร้อยละ 36.8, p -value < 0.0001) สำหรับความปลอดภัย พบว่าร้อยละของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาของทั้ง 2 กลุ่มเกิดไม่แตกต่างกัน ดังนั้นการให้ valganciclovir ในกรณี universal prophylaxis ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- จึงแนะนำให้ยาเป็นเวลา 200 วัน เพื่อลดโอกาสในการเกิด late onset cytomegalovirus disease

สำหรับกรณีที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี IgG D+/R+ และได้รับยากลุ่ม lymphocyte-depleting agent เช่น anti-thymocyte globulin (ATG) แนะนำให้ได้รับ universal prophylaxis ด้วย valganciclovir รูปแบบรับประทาน หรือ ganciclovir รูปแบบรับประทานหรือรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยแนะนำให้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 6 เดือนหลังได้รับการปลูกถ่ายไตเช่นกัน²

2. Preemptive therapy คือ การป้องกันโดยการติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น

การตรวจติดตามปริมาณเชื้อ CMV ในเลือดทุกสัปดาห์ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ หลังได้รับการปลูกถ่ายไต ในกรณีที่ตรวจพบปริมาณเชื้อ CMV ในเลือด

ณัฐวัฒน์ วาสนัตตรพัฒน์, ชนิตา อมรประภัสร์ชัย

• 87 •

ตารางที่ 2 การปรับขนาด ganciclovir, valganciclovir และ valacyclovir ตามการทำงานของไต^{6,8,9}

รายการยา		การปรับขนาดตาม creatinine clearance (มิลลิลิตร/นาที)				
		≥70	50-70	25-50	10-25	<10 หรือ hemodialysis
Ganciclovir รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ						
ขนาดสำหรับป้องกัน	5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง	2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง	1.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง	0.625 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง	0.625 มิลลิกรัม/กิโลกรัม สัปดาห์ละ 3 ครั้ง	
	ขนาดสำหรับรักษา	5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง	2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง	2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง	1.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 24 ชั่วโมง	1.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม สัปดาห์ละ 3 ครั้ง
		≥60	40-60	25-40	10-25	<10 หรือ hemodialysis
Valganciclovir รูปแบบรับประทาน						
ขนาดสำหรับป้องกัน	900 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	450 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	450 มิลลิกรัม ทุก 48 ชั่วโมง	450 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 2 ครั้ง	450 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 2 ครั้ง	ไม่แนะนำให้ใช้
	ขนาดสำหรับรักษา	900 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	450 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	450 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	450 มิลลิกรัม ทุก 48 ชั่วโมง	ไม่แนะนำให้ใช้
Valacyclovir รูปแบบรับประทาน						
ขนาดสำหรับป้องกัน	2,000 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง	2,000 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	1,500 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	1,500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	1,500 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง	

มากกว่าค่าที่กำหนดไว้ แนะนำให้การรักษาด้วย valganciclovir รูปแบบรับประทาน หรือ ganciclovir รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในขนาดยาสำหรับการรักษาการติดเชื้อ^{1,2} (ตารางที่ 1 และ 2)

การป้องกันการติดเชื้อ CMV ทั้ง 2 วิธีมีข้อดีและข้อเสียที่แตกต่างกัน ดังนั้นการเลือกวิธีการป้องกันการติดเชื้อ CMV ขึ้นกับแพทย์พิจารณาว่าวิธีใดเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งความแตกต่างในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ทั้ง 2 วิธี สรุปดังแสดงในตารางที่ 3

การรักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

เมื่อผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อ CMV ให้ปฏิบัติตามแนวทางการจัดการการติดเชื้อ CMV ของ Kotton และคณะ² ฉบับปี พ.ศ. 2566 แนะนำให้เลือกใช้ยา ganciclovir ในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นอันดับแรกกรณีติดเชื้อ CMV ระดับความรุนแรงมาก หรือเป็นอันตรายต่อชีวิต¹⁰ หรือเป็นผู้ป่วยที่มีปัญหาการดูดซึมยา และเลือกใช้ valganciclovir กรณีติดเชื้อ CMV ระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง¹¹ โดยขนาดยาสำหรับ

การรักษาของ ganciclovir ในรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และ valganciclovir แสดงในตารางที่ 1 และ 2

จากการศึกษาของ Asberg A และคณะ¹¹ ในปี พ.ศ. 2552 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ valganciclovir รูปแบบรับประทาน และ ganciclovir รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำในการรักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่มีการติดเชื้อ CMV ระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง เป็นการศึกษาแบบ multi-center, randomized, open-label, parallel-group, double-blind โดยศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ (เป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตประมาณร้อยละ 70) ที่ติดเชื้อ CMV ระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางจำนวน 321 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ได้รับ valganciclovir รูปแบบรับประทานจำนวน 164 ราย และกลุ่มที่ได้รับ ganciclovir รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำจำนวน 157 ราย ทั้ง 2 กลุ่มได้รับยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน 21 วัน พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีร้อยละของการเกิดซ้ำของ cytomegalovirus disease ณ วันที่ 21 หลังได้รับยาไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 15.3 เปรียบเทียบกับร้อยละ 14.6, p -value

ตารางที่ 3 ข้อดีและข้อเสียของการป้องกันการติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) ด้วยวิธี universal prophylaxis และ preemptive therapy^{1,2}

วิธีการป้องกันการติดเชื้อ	ข้อดี	ข้อเสีย
Universal prophylaxis	- มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด early CMV disease ได้มากกว่า - มีข้อมูลที่ชัดเจนมากกว่าในการช่วยลดผลทางอ้อมของการติดเชื้อ CMV เช่น การปฏิเสธไต การติดเชื้อฉวยโอกาส เป็นต้น	- เพิ่มโอกาสเกิด late-onset CMV disease - เพิ่มค่าใช้จ่ายจากการใช้ยา - เพิ่มโอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และการดื้อยาของยาต้านไวรัสที่ใช้ป้องกันการติดเชื้อ
Preemptive therapy	- มีโอกาสดังกล่าวเกิด late-onset CMV disease น้อยกว่า - ประหยัดค่าใช้จ่ายด้านยา - ลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา - ลดโอกาสในการเกิดเชื้อดื้อยา	- ข้อมูลเกี่ยวกับการลดผลทางอ้อมของการติดเชื้อ CMV ยังมีอยู่อย่างจำกัด เช่น การลดโอกาสการเกิดการปฏิเสธไตที่เกิดจากการติดเชื้อ CMV - เพิ่มค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

= 0.89) และร้อยละของการเกิดซ้ำของการมีปริมาณเชื้อ CMV ในเลือดมากกว่า 600 copies/mL ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 30 เปรียบเทียบกับร้อยละ 29.1, p -value = 0.77) นอกจากนี้พบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดการดื้อยา ganciclovir หรือยา valganciclovir ณ วันที่ 49 หลังได้รับยาไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 3.6 เปรียบเทียบกับร้อยละ 2.3, p -value = 0.51) สำหรับความปลอดภัยพบว่าร้อยละของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงแนะนำให้เลือกใช้ valganciclovir สำหรับการรักษการติดเชื้อ CMV ระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางมากกว่า ganciclovir เนื่องจาก valganciclovir เป็นรูปแบบยารับประทาน ส่งผลให้มีความสะดวกในการบริหารยาและลดระยะเวลาการรับการรักษาที่โรงพยาบาล

ส่วนระยะเวลาในการให้ยารักษาขึ้นกับอาการทางคลินิกและปริมาณเชื้อ CMV ในเลือด แนะนำให้มีการตรวจติดตามปริมาณเชื้อ CMV ในเลือดทุกสัปดาห์และให้ยารักษาเป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์จนกระทั่งไม่มีอาการของโรคและปริมาณเชื้อ CMV ในเลือดต่ำกว่าระดับที่กำหนดอย่างน้อย 2 ครั้งต่อเนื่องกัน เนื่องจากการศึกษาของ Boivin G และคณะ¹² ในปี พ.ศ. 2552 ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่ติดเชื้อ CMV จำนวน 275 ราย พบว่าการที่ยังคงมีปริมาณเชื้อ CMV ในเลือดมากกว่า 600 copies/mL เป็นระยะเวลานานกว่า 21 วันหลังได้รับ ganciclovir รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือ valganciclovir รูปแบบรับประทานในขนาดยาสำหรับการรักษา จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดการดื้อยาของเชื้อ CMV ณ วันที่ 49 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.022)

ส่วนยาที่เป็นทางเลือกในการรักษการติดเชื้อ CMV ได้แก่ foscarnet และ cidofovir โดยขนาดยาสำหรับการรักษการติดเชื้อ CMV แสดงในตารางที่ 4 แต่ยาทั้งคู่ถูกขจัดออกทางไตและทำให้เกิดพิษต่อไต ดังนั้นจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาตามการทำงานของไต โดยขนาดยาที่ปรับตามการทำงานของไตแสดงในตารางที่ 5 และ 6

การติดเชื้อ cytomegalovirus ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และการดื้อยา

ถึงแม้ปัจจุบันอุบัติการณ์การดื้อยา ganciclovir และ valganciclovir ของเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบได้น้อยโดยพบต่ำกว่าร้อยละ 3 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- ที่ได้รับการป้องกันการติดเชื้อด้วย ganciclovir หรือ valganciclovir เป็นระยะเวลา 100-200 วันหลังได้รับการปลูกถ่ายไต⁷ แต่การดื้อยาของเชื้อ CMV มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอัตราการเสียชีวิต อัตราการเจ็บป่วย และอัตราการปฏิเสธไตของผู้ป่วยปลูกถ่ายไต รวมถึงปัจจุบันมียาที่เป็นทางเลือกค่อนข้างน้อยที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสำหรับการรักษการติดเชื้อ CMV ที่ดื้อยา² ดังนั้นจึงยังต้องมีการศึกษาเพื่อหายาใหม่ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากขึ้นในการจัดการการติดเชื้อ CMV ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และการดื้อยา

ปัจจัยเสี่ยงของการไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือมีการดื้อยาของเชื้อ CMV ประกอบด้วย การที่ผู้ป่วยมี cytomegalovirus IgG D+/R- การได้รับยาในขนาดที่ไม่เพียงพอต่อการรักษาและการได้รับยาด้านไวรัสเป็นระยะเวลานาน เช่น การได้รับ ganciclovir ต่อเนื่องเป็นเวลานานอย่างน้อย 5 เดือน เป็นต้น¹⁵

โดยนิยามของการติดเชื้อ CMV ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาและการดื้อยาของเชื้อ สามารถสรุปได้ดังนี้^{15,16}

การติดเชื้อ CMV ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory cytomegalovirus infection) หมายถึง การที่มีการลดลงน้อยกว่าร้อยละ 90 หรือมีการเพิ่มขึ้นของปริมาณเชื้อ CMV ในเลือด หลังจากได้รับยาด้านไวรัสอย่างน้อย 2 สัปดาห์ โดยการดื้อยาเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เชื้อไม่ตอบสนองการรักษาดังกล่าว

การดื้อยา (drug resistance) หมายถึง การที่เชื้อมีการเปลี่ยนแปลงในระดับพันธุกรรมทำให้เกิดการลดความไวต่อการออกฤทธิ์ของยาด้านไวรัสอย่างน้อย 1 ชนิด โดยกลไกการดื้อยาของเชื้อ CMV ต่อ ganciclovir และ valganciclovir มีหลายกลไก เช่น การเกิด mutation ที่ยืนตำแหน่ง UL97 หรือ UL54 ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการ

ตารางที่ 4 กลไกการออกฤทธิ์และขนาดยาของ foscarnet และ cidofovir เพื่อรักษาการติดเชื้อ cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต^{13,14}

ชื่อยา (รูปแบบผลิตภัณฑ์ในประเทศไทย)	กลไกการออกฤทธิ์	ขนาดยาที่ใช้รักษา	อาการไม่พึงประสงค์
Foscarnet (รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 6000 มิลลิกรัม/vial)	เป็น pyrophosphate analoge จะไปยับยั้งการสร้าง viral DNA และ RNA	- ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 60 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง หรือ 90 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (มากกว่าร้อยละ 10): พิษต่อไต คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ
Cidofovir (รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 375 มิลลิกรัม/vial)	ลดอัตราการสร้าง viral DNA โดยแทรกแซงกระบวนการการสร้างสาย DNA	- ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากนี้ให้ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ - ให้ probenecid ร่วมกับ cidofovir เพื่อป้องกันพิษต่อไต โดยรับประทาน 2,000 มิลลิกรัม ก่อนให้ยา cidofovir 3 ชั่วโมง จากนั้นให้ 1,000 มิลลิกรัม หลังให้ยา cidofovir 2 และ 8 ชั่วโมง ตามลำดับ	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (มากกว่าร้อยละ 10): พิษต่อไต ภาวะที่มีโปรตีนในปัสสาวะมาก ภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิว- โทรฟิลต่ำ

บทความปริทัศน์ (Review Article)

ตารางที่ 5 การปรับขนาดยา foscarnet ตามการทำงานของไต¹³

การปรับขนาดยาตาม creatinine clearance (มิลลิตร/นาที/กิโลกรัม)						
>1.4	1-1.4	0.8-1	0.6-0.8	0.5-0.6	0.4-0.5	<0.4
กรณีขนาดยา 60 มก./กก. ทุก 8 ชั่วโมง	45 มก./กก. ทุก 8 ชั่วโมง	50 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง	40 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง	60 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง	50 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง	ไม่แนะนำให้ใช้
กรณีขนาดยา 90 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง	70 มก./กก. ทุก 8 ชั่วโมง	50 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง	80 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง	60 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง	50 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง	ไม่แนะนำให้ใช้

มก. = มิลลิกรัม กก. = กิโลกรัม

ตารางที่ 6 การปรับขนาดยา cidofovir ตามการทำงานของไต¹⁴

การปรับขนาดยาตาม creatinine clearance (มิลลิตร/นาที/กิโลกรัม)						
≥1.3	1-1.2	0.8-0.9	0.7	0.5-0.6	0.4	0.2-0.3
5 มก./กก. 4 มก./กก.	4 มก./กก.	3 มก./กก.	2.5 มก./กก.	2 มก./กก.	1.5 มก./กก.	1 มก./กก.
ให้ cidofovir ร่วมกับ probenecid						
0.5 มก./กก.						

มก. = มิลลิกรัม กก. = กิโลกรัม

เกิด phosphorylation ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยน ganciclovir และ valganciclovir ไปเป็น active form ได้¹⁷ เป็นต้น ซึ่งควรทดสอบการดื้อยาเมื่อมีปริมาณเชื้อ CMV ในเลือดสูงกว่าปริมาณที่กำหนดหลังจากได้รับการรักษาด้วย ganciclovir หรือ valganciclovir เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ และอาจทำการวินิจฉัยการดื้อยาเพิ่มเติมโดยการส่งตรวจ genetic resistant test เพื่อตรวจสอบว่ามีการเกิด mutation ของยีนตำแหน่ง UL97 และ UL54 หรือไม่²

ในปี พ.ศ. 2566 Kotton และคณะ² ได้แนะนำแนวทางการรักษาการติดเชื้อ CMV ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือดื้อต่อ ganciclovir หรือ valganciclovir ดังนี้

1. ลดขนาดของยากดภูมิต้านทานที่ผู้ป่วยได้รับ โดยเฉพาะยา mycophenolic acid (ถ้าสามารถทำได้)
2. กรณีเกิดการติดเชื้อ CMV ที่ดื้อต่อ ganciclovir หรือ valganciclovir ในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง แนะนำให้ปรับยารักษาเป็น ganciclovir ฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาดสูง (10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง)
3. กรณีเกิดการติดเชื้อ CMV ที่ดื้อต่อ ganciclovir หรือ valganciclovir ในระดับความรุนแรงมาก หรือเป็นอันตรายต่อชีวิต แนะนำให้เปลี่ยนเป็น foscarnet หรือให้ foscarnet ร่วมกับ ganciclovir โดยขนาดยาสำหรับการรักษาของ foscarnet แสดงในตารางที่ 4 และ 5 แต่สิ่งที่ต้องระมัดระวังในการใช้ foscarnet คือ ยามีพิษต่อไตโดยทำให้เกิด acute tubular necrosis และภาวะไตวายเฉียบพลันได้ รวมถึงกรณีการดื้อยาของเชื้อที่เกิดจากการ mutation ที่ยีนตำแหน่ง UL54 อาจทำให้ดื้อต่อ foscarnet ได้เช่นกัน โดยยาที่เป็นทางเลือกกรณีที่เชื้อ CMV ดื้อต่อ ganciclovir และ foscarnet คือ cidofovir แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อกรณีนี้ และยาทำให้เกิดพิษต่อไตเช่นเดียวกัน โดยทำให้เกิด Fanconi syndrome และภาวะไตวายเฉียบพลัน จึงมีความจำเป็นต้องให้ cidofovir ร่วมกับ probenecid เพื่อป้องกันพิษต่อไตจาก

cidofovir สำหรับขนาดยาสำหรับการรักษาของ cidofovir แสดงในตารางที่ 4 และ 6

4. หลังจากได้รับผล genetic resistant test ปรับยาที่ใช้ในการรักษาให้เหมาะสมกับผลที่ได้

ยาใหม่สำหรับการป้องกันและการรักษาการติดเชื้อ cytomegalovirus

ปัจจุบันยาที่แนะนำเป็นอันดับแรกในการป้องกันและรักษาการติดเชื้อ CMV² ได้แก่ ganciclovir หรือ valganciclovir ถึงแม้ยาทั้งคู่จะมีประสิทธิภาพในการป้องกันและการรักษาการติดเชื้อ แต่ในด้านความปลอดภัยทั้ง valganciclovir และ ganciclovir สามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับการกดไขกระดูกได้มากกว่าร้อยละ 10^{6,8} ซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ และ/หรือภาวะเกล็ดเลือดต่ำ จึงมีความจำเป็นต้องมีการติดตามและปรับขนาดยาตามจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count; ANC) และจำนวนเกล็ดเลือด (platelet count) ซึ่งแสดงในตารางที่ 1 โดยการปรับลดขนาดยา หรือการหยุดใช้ยาก่อนครบระยะเวลาการรักษา ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดการดื้อยาของเชื้อ CMV ได้นอกจากนี้ยาที่เป็นทางเลือกรองในการรักษาการติดเชื้อทั้ง foscarnet และ cidofovir ยังมีข้อจำกัดในด้านประสิทธิภาพและสามารถทำให้เกิดพิษต่อไตได้ ดังนั้นปัจจุบันจึงมีการศึกษาค้นคว้ายาใหม่เพื่อใช้สำหรับป้องกันและรักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัยในการรักษามากขึ้น

ตัวอย่างยาใหม่สำหรับการป้องกันและการรักษาการติดเชื้อ CMV ที่อยู่ในระหว่างการศึกษาในปัจจุบันมีดังนี้

1. **Letermovir**¹⁸ มีประสิทธิภาพครอบคลุมเชื้อ CMV แต่ไม่ครอบคลุมเชื้อ herpes อื่น ๆ กรณีต้องการรักษาการติดเชื้อ herpes อื่น ๆ ร่วมด้วยต้องให้รวมกับยาอื่นที่สามารถรักษาการติดเชื้อ herpes อื่น ๆ ได้ เช่น acyclovir เป็นต้น

กลไกการรักษา: ยาจะไปจับกับส่วนของกระบวน-

การ terminase complex ของเชื้อ CMV ทำให้ยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อ CMV

รูปแบบผลิตภัณฑ์ยา: รูปแบบยารับประทานขนาด 240 และ 480 มิลลิกรัม และรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 240 มิลลิกรัม/12 มิลลิลิตร และ 480 มิลลิกรัม/12 มิลลิลิตร

ขนาดยา: ปัจจุบันแนะนำให้เฉพาะสำหรับการป้องกันการติดเชื้อ CMV โดยขนาดยาในผู้ใหญ่คือ 480 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

อันตรกิริยา: ยามีฤทธิ์เป็น CYP3A4 inhibitor จึงเกิดปฏิกิริยากับยาที่ถูกเมแทบอลิซึมผ่าน CYP3A4

การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา: ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับการเป็นยาทางเลือกในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ

จากการศึกษา phase 3 ของ Limaye AP และคณะ¹⁹ ในปี พ.ศ. 2566 เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ letermovir รูปแบบรับประทาน และ valganciclovir รูปแบบรับประทานในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind, double dummy โดยศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี cytomegalovirus IgG D+/R- จำนวน 586 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 289 ราย ได้รับ letermovir 480 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับ acyclovir 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และกลุ่มที่สองจำนวน 297 ราย ได้รับ valganciclovir 900 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยทั้งสองกลุ่มได้รับยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 200 วันหลังปลูกถ่ายไต พบว่า letermovir มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด cytomegalovirus disease ณ 52 สัปดาห์หลังปลูกถ่ายไต ไม่ด้อยกว่า valganciclovir คิดเป็นร้อยละ 10.4 และ 11.8 ตามลำดับ (95%CI;-6.5,3.8)สำหรับด้านความปลอดภัยของยาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ letermovir ร่วมกับ acyclovir มีร้อยละ

ของจำนวนผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาก่อนครบกำหนดเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์จากยาน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ valganciclovir ณ 28 สัปดาห์หลังปลูกถ่ายไต คิดเป็นร้อยละ 2.7 และ 8.8 ตามลำดับ (95% CI; -10.1, -3.8) รวมถึงกลุ่มที่ได้รับ letermovir ร่วมกับ acyclovir เกิดภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ valganciclovir อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คิดเป็นร้อยละ 2.7 และ 16.5 ตามลำดับ (95% CI; -18.7, -9.3)

ปัจจุบันมีการศึกษาที่รับรองถึงประสิทธิภาพของ letermovir ในการป้องกันการเกิด cytomegalovirus disease ที่ไม่ด้อยกว่า valganciclovir และทำให้เกิดภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำได้น้อยกว่า valganciclovir ประกอบกับไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต และไม่มีพิษต่อไต ดังนั้น letermovir จึงอาจใช้เป็นยาทางเลือกในอนาคตสำหรับการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ CMV อย่างไรก็ตามยังต้องการข้อมูลจากการศึกษาอื่น ๆ เพิ่มเติม

2. Maribavir²⁰ มีประสิทธิภาพครอบคลุมเชื้อ CMV แต่ไม่ครอบคลุมเชื้อ herpes อื่น ๆ กรณีต้องการรักษาการติดเชื้อ herpes อื่น ๆ ร่วมด้วยต้องให้รวมกับยาอื่นที่สามารถรักษาการติดเชื้อ herpes อื่น ๆ ได้ เช่น acyclovir เป็นต้น

กลไกการรักษา: ยายับยั้งการออกฤทธิ์ของ cytomegalovirus UL97 viral kinase ส่งผลให้ยับยั้งการเกิด phosphorylation ทำให้ยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อ CMV

รูปแบบผลิตภัณฑ์ยา: รูปแบบยารับประทานขนาด 200 มิลลิกรัม

ขนาดยา: ปัจจุบันแนะนำให้เฉพาะสำหรับการรักษา refractory cytomegalovirus infection โดยขนาดยา คือ 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

อันตรกิริยา: ยามีฤทธิ์เป็น CYP3A4 inhibitor จึงเกิดปฏิกิริยากับยาที่ถูกเมแทบอลิซึมผ่าน CYP3A4

การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัย

ภัยของยา: ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับการเป็นยาทางเลือกในการรักษา refractory cytomegalovirus infection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ

จากการศึกษา phase 3 ของ Avery RK และคณะ ในปี พ.ศ. 2565²¹ เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ maribavir ในการรักษา refractory cytomegalovirus infection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ และผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก เป็นการศึกษาแบบ randomize, open-label โดยศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ (เป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตร้อยละ 50) ที่เกิด refractory cytomegalovirus infection (มีสาเหตุจากการดื้อยาต้านไวรัสต่าง ๆ ประมาณร้อยละ 50) จำนวน 352 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 235 ราย ได้รับ maribavir 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และกลุ่มที่สองจำนวน 117 รายได้รับยาต้านไวรัสชนิดอื่น ได้แก่ valganciclovir หรือ ganciclovir หรือ foscarnet หรือ cidofovir โดยทั้งสองกลุ่มได้รับยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ maribavir มีร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อ CMV ในเลือดต่ำกว่า 137 IU/mL ณ สัปดาห์ที่ 8 หลังจากได้รับยารักษา มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสชนิดอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คิดเป็นร้อยละ 55.7 และ 23.9 ตามลำดับ (p -value < 0.001, 95% CI; 22.8, 42.74) สำหรับด้านความปลอดภัยกลุ่มที่ได้รับ ma-

ribavir เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ foscarnet (ร้อยละ 8.5 เปรียบเทียบกับร้อยละ 21.3) และเกิดภาวะจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ valganciclovir หรือ ganciclovir (ร้อยละ 9.4 เปรียบเทียบกับร้อยละ 33.9) แต่เกิดภาวะการรับรสผิดปกติ (dysgeusia) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสชนิดอื่น (ร้อยละ 37.2 เปรียบเทียบกับร้อยละ 3.4)

ปัจจุบัน maribavir มีการศึกษาที่รับรองถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา refractory cytomegalovirus infection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต แต่ยังคงต้องการข้อมูลจากการศึกษาอื่น ๆ รับรองเพิ่มเติม ดังนั้น maribavir อาจใช้เป็นยาทางเลือกในอนาคตสำหรับการรักษา refractory cytomegalovirus infection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

บทสรุป

การติดเชื้อ CMV เป็นหนึ่งในสาเหตุของการเพิ่มอัตราการปฏิเสธไต อัตราการเจ็บป่วย และอัตราการเสียชีวิต ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ความเข้าใจถึงการติดเชื้อ CMV การเลือกใช้ยาเพื่อป้องกันและรักษา ขนาดยา การติดตามภายหลังการเริ่มการรักษา รวมถึงความเข้าใจเกี่ยวกับการเกิดเชื้อดื้อยา จึงมีความสำคัญเพื่อช่วยให้การดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-31. doi: 10.1097/TP.0000000000002191.
2. Kotton CN, Kamar N. New insights on CMV management in solid organ transplant patients: prevention, treatment, and management of resistant/refractory disease. *Infect Dis Ther*. 2023;12(2):333-42. doi: 10.1007/s40121-022-00746-1.
3. Chiasakul T, Townamchai N, Jutivorakool K, Chanchaoentana W, Thongprayoon C, Watanatorn S, et al. Risk factors of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients: a single-center study in Thailand. *Transplant Proc*. 2015;47(8):2460-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.08.011.
4. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4(4):611-20. doi:

- 10.1111/j.1600-6143.2004.00382.x.
5. Tang Y, Guo J, Li J, Zhou J, Mao X, Qiu T. Risk factors for cytomegalovirus infection and disease after kidney transplantation: a meta-analysis. *Transpl Immunol.* 2022;74:101677. doi: 10.1016/j.trim.2022.101677.
 6. UpToDate® Lexicomp®. Valganciclovir. In: Lexi-drug™ online. Waltham (Massachusetts): UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2023 [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://online.lexi.com> (subscription require to view)
 7. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, Blumberg EA, Punch JD, Limaye AP, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10(5):1228-37. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03074.x.
 8. UpToDate® Lexicomp®. Ganciclovir. In: Lexi-drug™ online. Waltham (Massachusetts): UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2023 [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://online.lexi.com> (subscription require to view)
 9. UpToDate® Lexicomp®. Valacyclovir. In: Lexi-drug™ online. Waltham (Massachusetts): UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2023 [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://online.lexi.com> (subscription require to view)
 10. Paya CV, Hermans PE, Smith TF, Rakela J, Wiesner RH, Krom RA, et al. Efficacy of ganciclovir in liver and kidney transplant recipients with severe cytomegalovirus infection. *Transplantation.* 1988;46(2):229-34. doi: 10.1097/00007890-198808000-00008
 11. Asberg A, Humar A, Jardine AG, Rollag H, Pescovitz MD, Mouas H, et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(5):1205-13. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02617.x.
 12. Boivin G, Goyette N, Rollag H, Jardine AG, Pescovitz MD, Asberg A, et al. Cytomegalovirus resistance in solid organ transplant recipients treated with intravenous ganciclovir or oral valganciclovir. *Antivir Ther.* 2009;14(5):697-704. PMID: 19704173.
 13. UpToDate® Lexicomp®. Foscarnet. In: Lexi-drug™ online. Waltham (Massachusetts): UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2023 [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://online.lexi.com> (subscription require to view)
 14. UpToDate® Lexicomp®. Cidofovir. In: Lexi-drug™ online. Waltham (Massachusetts): UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2023 [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://online.lexi.com> (subscription require to view)
 15. Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(4):689-712. doi: 10.1128/CMR.00009-10.
 16. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, et al. Definitions of resistant and refractory cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2019;68(8):1420-6. doi: 10.1093/cid/ciy696.
 17. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2013;96(4):333-60. doi: 10.1097/TP.0b013e31829df29d.
 18. UpToDate® Lexicomp®. Letemovir. In: Lexi-drug™ online. Waltham (Massachusetts): UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2023 [cited 2023 Jul 6]. Available from: <https://online.lexi.com> (subscription require to view)
 19. Limaye AP, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers DRJ, Carroll RP, et al. Letemovir vs valganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus in high-risk kidney transplant recipients: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330(1):33-42. doi: 10.1001/jama.2023.9106.
 20. UpToDate® Lexicomp®. Maribavir. In: Lexi-drug™ online. Waltham (Massachusetts): UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2023 [cited 2023 Jul 6]. Available

from: <https://online.lexi.com> (subscription require to view)

21. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chermaly RF, Cordonnier C, et al. Maribavir for refractory

cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. Clin Infect Dis. 2022;75(4):690-701. doi: 10.1093/cid/ciab988.

การใช้ยา dexmedetomidine เพื่อป้องกันการเกิดภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด

Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium

กนกนก ชัยผดุง, ภ.บ., บธ.ม.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
e-mail: auikankanok@gmail.com

Kankanok Chaipadung, Pharm.D., M.B.A.
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
e-mail: auikankanok@gmail.com

บทคัดย่อ

Dexmedetomidine เป็นยาในกลุ่ม highly selective alpha 2 adrenergic receptor agonist ออกฤทธิ์ในการยับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกและเพิ่มการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเทติก ทำให้ผู้ป่วยสงบและมีผลในการบรรเทาอาการปวดร่วมด้วย เป็นยาที่มีฤทธิ์สงบประสาทระยะสั้น ทำให้ผู้ป่วยสงบแต่สามารถปลุกตื่นและประเมินอาการหลังผ่าตัดได้ง่าย โดยยาในกลุ่มนี้ไม่มีผลกดการหายใจ ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ.1999 คือ การทำให้สงบ สำหรับผู้ป่วยที่กำลังจะได้รับการใส่ท่อหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจขณะเข้าพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยภาวะวิกฤต และการทำให้สงบก่อนการทำหัตถการอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่ไม่ใส่ท่อหายใจระยะก่อนและหรือระหว่างผ่าตัดและหัตถการอื่น ๆ โดยให้บริหารยาต่อเนื่องไม่เกิน 24 ชั่วโมง ต่อมามีการศึกษาการป้องกันภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ได้แก่ การเพิ่มความเสี่ยงการเป็นโรคสมองเสื่อมระยะเวลานานอนโรงพยาบาลนานขึ้น เพิ่มระยะเวลาฟื้นฟูสภาพร่างกาย ส่งผลให้ความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันลดลง และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตหากผู้ป่วยเกิดภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด ขนาดยาเฉลี่ยต่อชั่วโมงที่ปรากฏในงานวิจัยมีตั้งแต่ 0.1-1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง ซึ่งเป็นขนาดยาทั่วไปที่ทำให้สงบในระหว่างทำหัตถการ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ หัวใจเต้นช้าและความดันโลหิตต่ำ

Abstract

Dexmedetomidine is a highly selective alpha 2 adrenergic receptor agonist that exerts its effects by inhibiting the sympathetic nervous system and increasing the activity of the parasympathetic nervous system, resulting in patient sedation and pain relief. It is a short-term sedative effect, allowing patients to remain calm while still being easily awakened and assessed after surgery. Importantly, this medication does not affect respiratory function. Dexmedetomidine was approved by the U.S. Food and Drug Administration at the end of 1999 for sedation of initially intubated and mechanically ventilated patients in the intensive care unit and sedation of non-intubated patients before or during other surgical procedures by continuous infusion not exceed 24 hours. Subsequently, there have been studies focused on preventing postoperative delirium to prevent various complications such as increased risk of dementia, prolonged length of hospital stay, extended recovery time, reduced ability to perform daily activities and increased mortality rate if patients experience postoperative delirium. The dose per hour of dexmedetomidine demonstrated in studies

รับบทความ: 6 กรกฎาคม 2566

แก้ไข: 25 มีนาคม 2567

ตอบรับ: 12 เมษายน 2567

	<i>ranges from 0.1 to 1 mcg/kg/hr, which is a maintenance dosage that induces sedation during surgery. Common adverse events are bradycardia and hypotension.</i>
คำสำคัญ: ภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด; การป้องกัน; dexmedetomidine	Keyword: postoperative delirium; prevention; dexmedetomidine
การอ้างอิงบทความ: กันต์กนก ชัยผดุง. การใช้ยา dexmedetomidine เพื่อป้องกันการเกิดภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(1):98-109.	Citation: Chaipadung K. Dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(1):98-109.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด
2. อธิบายประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ dexmedetomidine ในการป้องกันการเกิดภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด

บทนำ

ภาวะสับสน¹ (delirium) คือ อาการความคิด ความจำ และพฤติกรรม ที่ผิดปกติที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลันภายในระยะเวลาเป็นชั่วโมงหรือเป็นวัน และมีลักษณะเปลี่ยนแปลงขึ้นลงภายในหนึ่งช่วงวัน เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุที่เจ็บป่วยรุนแรง และรักษาตัวในโรงพยาบาล

ภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด (postoperative delirium; POD) หมายถึง กลุ่มอาการที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัว ไม่มีสมาธิหรือความจดจ่อ การรู้คิดและความเข้าใจบกพร่อง สูญเสียการรับรู้เกี่ยวกับวัน เวลา สถานที่ และบุคคล ระยะเวลาการเกิดดำเนินไปอย่างรวดเร็ว มีการอาการดีขึ้นแล้วลงสลับกัน มีระยะเวลาการเกิดในช่วง 24–72 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด มักเกิดกับผู้สูงอายุเป็นหลัก² การเกิด POD นอกจากจะเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น ต้องการการดูแลและมีภาวะพึ่งพาเพิ่มขึ้นแล้ว ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคสมองเสื่อม ยิ่งไปกว่านั้นการรับรู้ที่ถดถอยและการรักษาที่ล่าช้ายังสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตในช่วง 30 วันร้อยละ 7–10 และอัตราการเสียชีวิตโดยรวม

สูงถึงร้อยละ 25³

อุบัติการณ์ของภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัดในประเทศไทย

อุบัติการณ์ของภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัดที่ไม่ใช่บริเวณหัวใจในประเทศไทย มีรายงานการศึกษาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2018–2021 กลุ่มประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป พบอุบัติการณ์ตั้งแต่ร้อยละ 4.78–11.6 โดยทำการศึกษาที่สถานที่ต่างกัน ได้แก่ การผ่าตัดทางออร์โธปิดิกส์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์⁴ เกิดร้อยละ 4.78 การผ่าตัดทั่วไป การผ่าตัดทางนรีเวชและการผ่าตัดเกี่ยวกับทางตา หู คอ จมูก โรงพยาบาลระดับตติยภูมิแห่งหนึ่งทางภาคเหนือ⁵ เกิดร้อยละ 5.4 และ การผ่าตัดทางออร์โธปิดิกส์ การผ่าตัดทั่วไป การผ่าตัดระบบทางเดินปัสสาวะ และการผ่าตัดหลอดเลือด โรงพยาบาลศิริราช⁶ เกิดร้อยละ 11.6 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอุบัติการณ์ภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัดที่ศึกษาเฉพาะผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยหนักศัลยกรรม ณ โรงพยาบาลศิริราช⁷ พบอุบัติการณ์ ร้อยละ 24.4

สำหรับการศึกษาภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด

บริเวณหัวใจในประเทศไทย ยังไม่มีข้อมูลการศึกษา แต่การศึกษาในต่างประเทศ Chen และคณะ⁸ ปี ค.ศ. 2021 ทำการศึกษาแบบวิเคราะห์หอคอยในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 18 ปี รวบรวมข้อมูลจากงานวิจัย 14 ฉบับ ทั้งโรงพยาบาลทวีปเอเชีย ยุโรป และทวีปออสเตรเลีย พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัดบริเวณหัวใจเกิดตั้งแต่ร้อยละ 4.1–54.9

พยาธิสรีรวิทยา

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัดยังคงไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเกิดจากสาเหตุหลายประการ⁹ ยกตัวอย่างเช่น กระบวนการอักเสบในระบบประสาท (neuroinflammation) กระบวนการอักเสบทั่วร่างกายเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังการผ่าตัด และต่อเนื่องไปถึงช่วงหลังผ่าตัด มีรายงานว่าหลังการผ่าตัดร่างกายจะผลิตสาร C-reactive protein (CRP) ที่จะถูกสร้างขึ้นเมื่อร่างกายมีภาวะอักเสบ และ interleukin-6 (IL-6) สูงขึ้นซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด POD การสะสมของสารชักนำการอักเสบที่มากขึ้น ทำให้สูญเสียความสามารถของสมองที่เกี่ยวข้องกับความทรงจำและการเรียนรู้ การตายของเซลล์สมอง และ มีความบกพร่องของการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ ความไม่สมดุลของสารสื่อประสาท (neurotransmitter imbalance) ได้แก่ acetylcholine ที่มีบทบาทด้านกระบวนการทำงานของความจำ

ในการผ่าตัดผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด POD เช่น ยาระงับความรู้สึก ยาระงับปวด เป็นต้น ซึ่งยาบางตัวมีฤทธิ์ anticholinergic เมื่อระดับเอนไซม์ acetylcholinesterase ลดลงจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สามารถพัฒนาไปสู่ POD ได้ รวมถึง การเพิ่มขึ้นของ dopamine ระหว่างกระบวนการผ่าตัด ส่งผลให้เกิดภาวะฟุ้งซ่าน ประสาทหลอน และ ความผิดปกติของหลอดเลือดสมองแบบไม่มีอาการ (subclinical cerebral vascular events)¹⁰ หมายถึงกลุ่มโรคความผิดปกติทางสมอง ที่มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นบริเวณเส้นเลือดขนาดเล็กในสมอง กลุ่มโรคที่มีรายงานเพิ่มความเสี่ยงการเกิด

ผิดปกติของหลอดเลือดสมองแบบไม่มีอาการ เช่น ความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว และมีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมอง เป็นต้น โดยพบว่าการมีรอยโรคนี้สัมพันธ์กับการมีภาวะการเรียนรู้ถดถอย (cognitive impairment) หากก่อนการผ่าตัดผู้ป่วยไม่ได้ควบคุมโรคเหล่านี้ให้ดีก็อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัดได้

ประเภทของภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด

ลักษณะพฤติกรรมของภาวะสับสนเฉียบพลันแบ่งได้เป็น 3 ประเภท¹¹ ได้แก่

1. Hyperactive มีอาการตื่นตัวมากกว่าปกติ และไวต่อการเปลี่ยนแปลงสิ่งแวดล้อมรอบตัว มักมีการเคลื่อนไหวมากกว่าปกติ มีอาการกระสับกระส่าย วุ่นวาย เดินไปมา ก้าวร้าว ทำร้ายคนอื่น ซึ่งเป็นพฤติกรรมที่เป็นอันตรายต่อตนเองและผู้อื่น

2. Hypoactive อาการซึม ไม่ค่อยเคลื่อนไหว พูดซ้ำ มักแสดงสีหน้าไร้อารมณ์ หรือแสดงอารมณ์เบื่อหน่าย ค้นพบอาการช้ากว่ากลุ่มแรก จึงเป็นสาเหตุให้ภาวะสับสนเฉียบพลันประเภทนี้ถูกมองข้ามและวินิจฉัยได้เมื่อเกิดอาการที่รุนแรงแล้ว

3. Mixed ผู้ป่วยจะมีอาการแบบ hyperactive สลับกับ hypoactive มีทั้งอาการเชื่องซึม หลับเกือบตลอดเวลา และในบางครั้งจะมีอาการกระสับกระส่าย ไม่สามารถคาดการณ์ได้

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด

จากการทบทวนรายงานวิจัยอย่างเป็นระบบของ Fondeur และคณะ¹² อธิบายถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิด POD ไว้ดังนี้

1. กระบวนการผ่าตัดและการใช้ยาระงับความรู้สึกมีความสัมพันธ์เกี่ยวกับการเพิ่ม cytokines ในร่างกาย เช่น IL-6 และ tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบของร่างกาย ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดกระบวนการอักเสบในระบบประสาท

2. อายุที่มากขึ้น หลายการศึกษา พบว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไปมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด POD
3. ความเจ็บปวด เนื่องจากความเจ็บปวดโดยเฉพาะความเจ็บปวดหลังการผ่าตัด ร่างกายจะผลิตสาร CRP เพิ่มขึ้นทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด POD
4. ภาวะทุพโภชนาการ ส่งผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของสมองที่ต้องการให้พลังงานเพียงพอ จึงมีการกระตุ้นให้ permeability ของ blood brain barrier (BBB) สูงขึ้น ส่งผลต่อการหลั่งสารสื่อประสาท ทำให้ระดับ cytokines สูงขึ้นได้
5. ภาวะขาดน้ำ เป็นภาวะที่ร่างกายสูญเสียน้ำจากทั้งหลอดเลือดและเซลล์ของร่างกาย เมื่อสูญเสียน้ำในระดับที่รุนแรง จะก่อให้เกิดอาการสับสน ซึ่งเป็นผลมาจากออกซิเจนภายในสมองไม่เพียงพอ
6. ผลข้างเคียงของยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic เช่น antihistamines, benzodiazepines และ tricyclic antidepressants เป็นต้น โดยยาจะมีฤทธิ์ยับยั้งการจับของ acetylcholine ต่อ muscarinic acetylcholine receptor แบบไม่เฉพาะเจาะจง จึงทำให้เพิ่มโอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ สับสน ประสาทหลอน มองเห็นภาพไม่ชัด ปากแห้ง ปัสสาวะลำบาก และท้องผูกในผู้สูงอายุ

การป้องกันการเกิดภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด

การป้องกันการเกิด POD มีทั้งวิธีไม่ใช้ยาและใช้ยา ซึ่งในทางปฏิบัติมักจะเลือกใช้วิธีการป้องกันโดยไม่ใช้ยาเป็นส่วนหลักและอาจควบคู่ไปกับการป้องกันโดยใช้ยา

การป้องกันโดยไม่ใช้ยา

โดยทั่วไปการป้องกันการเกิดภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัดโดยไม่ใช้ยาควรประกอบด้วยวิธีการหลายอย่างร่วมกัน มุ่งเน้นที่การลดปัจจัยเสี่ยงที่สามารถจัดการได้ ซึ่งสามารถสรุปได้ 3 ประการ¹³ ได้แก่

1. การจัดการด้านสิ่งแวดล้อมของผู้ป่วย (environmental management) เช่น การส่งเสริมการนอนหลับ การใช้ผ้าปิดตาหรือที่อุดหู เพื่อป้องกันแสงและเสียงรบกวน

2. การจัดการด้านจิตใจและอารมณ์ (psychological management) คือ การย้าเตือนการรับรู้ความเป็นปัจจุบันอย่างสม่ำเสมอ และการให้ญาติมีส่วนร่วมในการดูแล

3. การจัดการด้านร่างกาย (physical management) คือ กระตุ้นให้ผู้ป่วยเคลื่อนไหวร่างกายหลังผ่าตัดโดยเร็ว และการลุกออกจากเตียง โดยวางแผนร่วมกันกับทีมแพทย์เพื่อความเหมาะสมในข้อจำกัดของผู้ป่วยแต่ละราย

การป้องกันโดยใช้ยา

ยาที่นำมาใช้ในการป้องกันการเกิด POD ที่มีข้อมูลในงานวิจัย ได้แก่

1. Melatonin และ melatonin receptors agonists⁹ เป็นกลุ่มยาสังเคราะห์ที่ถูกสร้างขึ้นโดยเลียนแบบฮอร์โมน melatonin ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับการนอนหลับ การทำงานของเมลาโทนิનจะทำงานโดยผ่านกลไกการจับกับ MT receptor มีการศึกษาหลายการศึกษาในระดับห้องทดลองและสัตว์ทดลองพบว่า melatonin สามารถลดระดับของ pro-inflammatory cytokine ได้ และเนื่องจากภาวะสับสนเฉียบพลันมีความเกี่ยวข้องกับการเสียสมดุลวงจรการนอนหลับ จึงมีการนำ melatonin และ melatonin receptors agonist มาใช้ในการป้องกันภาวะ POD ยาในกลุ่มนี้ที่มีการศึกษาใช้ป้องกัน POD ได้แก่ melatonin และ ramelteon แต่จากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดที่มีจนถึงปัจจุบันซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่เป็นแบบรายงานผู้ป่วย (case report) และการรายงานกลุ่มผู้ป่วย (case series) ข้อมูลมีทั้งการศึกษาที่ได้และไม่ได้ประโยชน์ จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่า melatonin สามารถนำมาใช้ป้องกัน POD ได้¹⁴

2. Dexamethasone⁹ เป็นยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ชนิดสังเคราะห์ วิสัยแพทย์พยานำมาใช้ระหว่างการผ่าตัดเพื่อป้องกันอาการคลื่นไส้ อาเจียน การทดลองในสัตว์ที่เกิดการอักเสบทั่วร่างกาย เมื่อได้รับ dexamethasone สัตว์ทดลองมีขนาด astrocytes ลดลง ซึ่งเกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อการบาดเจ็บ โดยเมื่อเซลล์บาดเจ็บ

หรืออีกเสบจะทำให้ astrocytes มีขนาดใหญ่และเพิ่มจำนวนมากขึ้น และลดจำนวนเซลล์ microglial ที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง cytokines ที่ทำให้เกิดการอักเสบของเซลล์ในสมองและยังลดสารชักนำการอักเสบอีกด้วย การศึกษาของ Tao และคณะ¹⁵ รายงานว่า การใช้ dexamethasone ขนาดสูง 1 mg/kg (สูงสุด 100 mg) ในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดหัวใจ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ dexamethasone มีความเสี่ยงต่อการเกิด POD น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo 0.80 เท่า (risk ratio 0.80, 95%CI: 0.68-0.93; *p*-value = 0.003) อย่างไรก็ตามความปลอดภัยของการใช้ยาในขนาดสูงยังไม่ได้มีการศึกษาที่ชัดเจน

3. Atypical antipsychotics¹⁶ ยาต้านอาการทางจิตรุ่นที่ 2 มีคุณสมบัติการยับยั้งการทำงานของ serotonin receptor และ dopamine receptor ในสมอง ทำให้ dopamine pathway ในสมองถูกยับยั้ง ลด positive symptoms ได้แก่ อาการหลงผิด และ อาการประสาทหลอน ลด negative symptoms ได้แก่ การแสดงออกทางอารมณ์ และขาดการริเริ่มในการเคลื่อนไหวอื่น ๆ อย่างไรก็ตามยาในกลุ่ม atypical antipsychotics ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ extrapyramidal side effect (EPS), QT prolongation และ neuroleptic malignant syndrome (NMS) แต่น้อยกว่ายาต้านอาการทางจิตรุ่นที่ 1 ตัวอย่างยาในกลุ่ม atypical antipsychotics เช่น olanzapine, risperidone

และ quetiapine เป็นต้น ถึงแม้ว่าการใช้ atypical antipsychotics จะมีแนวโน้มป้องกัน POD ได้จากคุณสมบัติของยา แต่อย่างไรก็ตามยังต้องระวังอาการไม่พึงประสงค์จากยา จึงไม่แนะนำการใช้ atypical antipsychotics ในการป้องกัน POD

4. Dexmedetomidine¹⁷⁻¹⁸ เป็นยาในกลุ่ม highly selective alpha 2 adrenergic receptor agonist ออกฤทธิ์ในการยับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติก เพิ่มการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเทติกและมีผลบรรเทาอาการปวดร่วมด้วย เป็นยาที่มีฤทธิ์สงบประสาทระยะสั้น (น้อยกว่า 24 ชั่วโมง) ทำให้ผู้ป่วยสงบแต่สามารถปลุกตื่นและประเมินอาการหลังผ่าตัดได้ง่าย โดยที่ยาตัวนี้ไม่มีผลกดการหายใจและมีผลข้างเคียงค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับยาระงับความรู้สึกกลุ่มอื่น ๆ เช่น propofol, midazolam หรือยาในกลุ่ม opioid คุณสมบัติของ dexmedetomidine ได้แก่ ลดวิตกกังวล บรรเทาอาการปวด และฤทธิ์ต้านการอักเสบ นอกจากนี้แล้วยังมีคุณสมบัติ organ-protective ทั้งในผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจและบริเวณอื่นที่ไม่ใช่บริเวณหัวใจ

สำหรับในประเทศไทย โรงพยาบาลศิริราชได้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและการดูแลภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยสูงอายุนั้นผู้สูงอายุที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลศิริราชปี 2022¹⁹ ในผู้ป่วยศัลยกรรม ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คำแนะนำมาตรการการใช้ยาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยศัลยกรรม (อ้างอิงข้อมูลจากเอกสารอ้างอิง 19)

สรุปคำแนะนำ	คุณภาพหลักฐาน	น้ำหนักคำแนะนำ
ไม่แนะนำให้ใช้ melatonin ในการป้องกันภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยศัลยกรรม	B	II
ไม่แนะนำให้ใช้ ramelteon ในการป้องกันภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยศัลยกรรม	B	II
ไม่แนะนำให้ใช้ haloperidol ในการป้องกันภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยศัลยกรรม	A	I
ไม่แนะนำให้ใช้ atypical antipsychotics ในการป้องกันภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยศัลยกรรม	B	II
แนะนำให้ใช้ dexmedetomidine ในการป้องกันภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยศัลยกรรม	B	II

Dexmedetomidine

Dexmedetomidine ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 1999 ข้อบ่งใช้²⁰⁻²¹ คือ การทำให้สงบ สำหรับผู้ป่วยที่กำลังจะได้รับการใส่ท่อหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจในหอผู้ป่วยภาวะวิกฤต และการทำให้สงบก่อนการทำการหัตถการอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่ไม่ใส่ท่อหายใจในระยะก่อนและหรือระหว่างผ่าตัดและหัตถการอื่น ๆ โดยให้บริหารยาต่อเนื่องไม่เกิน 24 ชั่วโมง เนื่องจาก dexmedetomidine มีค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาสั้นประมาณ 1.8–3.1 ชั่วโมง²² หากใช้ยาอย่างต่อเนื่องทำให้ต้องเพิ่มขนาดยาและเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยามากขึ้น ได้แก่ หัวใจเต้นช้า และ ความดันโลหิตต่ำ นอกจากนี้เมื่อหยุดยาทันทีที่เกิดอาการถอนยาอาการแสดง ได้แก่ กระสับกระส่าย ปวดศีรษะ โดยเกิดขึ้นพร้อมกับหรือตามมาด้วยความดันโลหิตสูงขึ้นอย่างรวดเร็วและ catecholamine ในเลือดสูงขึ้น

กลไกการออกฤทธิ์ของ dexmedetomidine ในการป้องกันภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด

Dexmedetomidine เป็นยากระตุ้นตัวรับ alpha 2 adrenergic receptor โดยที่ตัวรับการกระตุ้นประเภท adrenergic ในร่างกายนั้นแบ่งออกเป็นตัวรับ alpha และตัวรับ beta ตัวรับแต่ละชนิดจะอยู่ในตำแหน่งในร่างกายและมีหน้าที่แตกต่างกัน ตัวรับ alpha 2 adrenergic พบที่ presynaptic region ของเซลล์ประสาทกล้ามเนื้อเรียบ เมื่อมีการกระตุ้นการทำงานของตัวรับ alpha 2 adrenergic จะเกิดการยับยั้งการการส่งสัญญาณของ noradrenergic neuron บริเวณ locus coeruleus ที่มี norepinephrine เป็นสารสื่อประสาทส่งผลต่อภาวะตื่นตัว (arousal) จึงเกิดฤทธิ์ทำให้สงบ อีกทั้งมีผลลดการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกที่มีหน้าที่ตอบสนองต่อสิ่งเร้าตัวกระตุ้น และเพิ่มการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเทติกซึ่งทำงานในสภาวะพักของร่างกาย ทำให้ความดันโลหิตต่ำและหัวใจเต้นช้าลง แต่ก็สามารถทำให้เกิดความดันโลหิตสูงได้หากบริหารยาแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำภายในระยะเวลาสั้น ๆ²³⁻²⁴ นอกจากนี้ยังพบว่า dexmedetomidine ลดระดับ IL-6 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา

ระงับความรู้สึกเข้าทางหลอดเลือดดำ มีกลไกผ่านการทำยับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติก และมีรายงานว่าผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพในการลดระดับ cortisol, CRP, TNF-alpha และ IL อื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น IL-1 beta ที่ 1 และ 24 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด¹²

การบริหารยา dexmedetomidine

ขนาดยาเริ่มต้นที่ทำให้ได้ความเข้มข้นของยาถึงระดับการรักษา (loading dose; LD) คือ 1 mcg/kg ให้มากกว่า 10 นาที แล้วตามด้วยการหยดอย่างต่อเนื่อง (maintenance dose; MD) ในขนาด 0.2-0.7 mcg/kg/hr และสามารถให้เพิ่มขึ้นจนได้ระดับการระงับประสาทตามต้องการ^{22,25}

การศึกษาวิจัยทางคลินิกของ dexmedetomidine

จากการทบทวนวรรณกรรม พบรายงานการศึกษาวิจัยทางคลินิกซึ่งได้รวบรวมมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2020 และสรุปรวมในตารางที่ 2

อภิปรายการศึกษาวิจัยทางคลินิกของ dexmedetomidine

งานวิจัยที่แสดงในตารางที่ 2 ทำการประเมินภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัดตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 5 ทำการศึกษาในผู้สูงอายุเป็นส่วนใหญ่ ผลการศึกษามีความสอดคล้องกันคือ การให้ยา dexmedetomidine ระหว่างการผ่าตัด สามารถลดอุบัติการณ์ของ POD ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งการเปรียบเทียบกับ propofol และ normal saline solution อีกทั้งยังสามารถลดระดับ cytokines ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบที่เป็นหนึ่งในปัจจัยกระตุ้นให้เกิด POD ได้แก่ IL-6 และ TNF-alpha ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในด้านความปลอดภัย ถึงแม้กลไกของ dexmedetomidine ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำและหัวใจเต้นช้าลงจากการเพิ่มการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเทติก แต่เมื่อทำการศึกษาในผู้ป่วย ผลการศึกษพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ dexmedetomidine เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ propofol หรือ normal saline solution ความดันโลหิตและอัตราการเต้น

ตารางที่ 2 การศึกษาทางคลินิกของการให้ dexmedetomidine (DEX) กับภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด (postoperative delirium; POD)

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	ขนาดยาที่ใช้	วิธีการคัดกรอง POD	ผลการศึกษา
Choovongkomol และคณะ ²⁷ ปี ค.ศ. 2024 รูปแบบ RCT	- ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่ได้รับการผ่าตัดสะโพก - จำนวน 200 ราย (DEX 100 ราย และ normal saline solution (NSS) 100 ราย)	- DEX 0.3-0.5 mcg/kg - ศึกษาเทียบกับ NSS ขนาดยาเท่ากัน	The Confusion Assessment Method (CAM) หรือ CAM-ICU ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับคัดกรองด้วยเครื่องมือ CAM ที่ห้องให้การดูแลหลังการให้ยาระงับความรู้สึก (post anaesthesia. care unit; PACU) ที่ 24, 48 และ 72 ชั่วโมง หลังการผ่าตัด ยกเว้นผู้ป่วย 5 รายที่จำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจที่ 24-48 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด จะได้รับการคัดกรองด้วยเครื่องมือ CAM-ICU	-อุบัติการณ์เกิด POD ในกลุ่มที่ได้รับ DEX น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ NSS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งจุดเวลา 24, 48 และ 72 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด (ร้อยละ 18 และ 40 ตามลำดับ) (relative risk (RR) 0.45; 95% CI, 0.28-0.73; p-value <0.001) -เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของสภาวะของการไหลเวียนโลหิตก่อนการผ่าตัดกับจุดเวลาต่าง ๆ ได้แก่ อัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate; HR) พบว่า ระหว่างการผ่าตัดกลุ่มที่ได้รับ DEX มี HR ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ NSS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.015) และ ความดันโลหิต systolic blood pressure (SBP) พบว่า ที่ PACU กลุ่มที่ได้รับ DEX มี SBP น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ NSS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.029) -ด้านความปลอดภัย hypotension และ bradycardia ของทั้งกลุ่มไม่แตกต่างกัน
Shin และคณะ ²⁸ ปี ค.ศ. 2023 รูปแบบ RCT	- ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่ได้รับการผ่าตัดกระดูก - จำนวน 683 ราย (DEX 342 รายและ propofol 341 ราย)	- DEX LD 1 mcg/kg 10 นาที ตามด้วย MD 0.1-0.5 mcg/kg/hr - ศึกษาเทียบกับ propofol 1-2 mcg/mL	CAM ที่ PACU 3 วันหลังจากผ่าตัด	-อุบัติการณ์เกิด POD ในกลุ่มที่ได้รับ DEX น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ propofol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 3 และร้อยละ 6.6 ตามลำดับ) (odds ratio 0.42; 95% CI, 0.201-0.86; p-value = 0.036) -เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของสภาวะการไหลเวียนโลหิตก่อนการผ่าตัดกับช่วงเวลาต่าง ๆ ได้แก่ ก่อนการให้ยาระงับความรู้สึก ระหว่างการให้ยา และที่ PACU ศึกษาผลลัพธ์ mean arterial pressure (MAP) หรือค่าความดันโลหิตเฉลี่ยในหลอดเลือดและ HR พบว่ากลุ่มที่ได้รับ DEX มีค่า MAP ที่ PACU ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ propofol (p-value < 0.001) เช่นเดียวกับ HR ที่ต่ำกว่าในกลุ่ม DEX ทั้งระหว่างการให้ยาระงับความรู้สึกและที่ PACU เมื่อเปรียบเทียบกัน propofol (p-value < 0.001) -ด้านความปลอดภัย hypotension และ bradycardia ของทั้งกลุ่มไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 2 การศึกษาทางคลินิกของการให้ dexmedetomidine (DEX) กับภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด (postoperative delirium; POD) (ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	ขนาดยาที่ใช้	วิธีการคัดกรอง POD	ผลการศึกษา
Hu และคณะ ²⁹ ปี ค.ศ. 2021 รูปแบบ RCT	- ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปที่ได้รับการผ่าตัดหลอดเลือด-อาหารผ่านแผลทางช่องพรวงอก - จำนวน 177 ราย (DEX- total intravenous anaesthesia (TIVA); DEX-TIVA 90 ราย และ TIVA 87 ราย)	- DEX LD 0.4 mL/kg infuse 15 นาที ตามด้วย infusion rate 0.1 mL/kg/hr as MD (DEX diluted in NSS to 1 mcg/mL) - ศึกษาเทียบกับ NSS (TIVA) infusion rate เท่ากับ DEX-TIVA	CAM ที่ PACU 4 วัน หลังจากผ่าตัด	- อุบัติการณ์เกิด POD ภายใน 4 วันแรกหลังการผ่าตัดของกลุ่ม DEX-TIVA น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ TIVA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 42.7 ต่ำกว่า) (RR 0.45; 95% CI, 0.26-0.78; p-value = 0.0036) - ความเข้มข้นของระดับ IL-6 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนผ่าตัด พบว่าระดับ IL-6 ทั้งสองกลุ่มเพิ่มขึ้นหลังการผ่าตัด (p-value < 0.0001) แต่กลุ่มที่ได้รับ DEX-TIVA มีระดับ IL-6 ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ TIVA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.0009) - ด้านความปลอดภัย กลุ่มที่ได้รับ DEX-TIVA มีภาวะหนาวสั่นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ TIVA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.0359) แต่ hypotension และ bradycardia ของทั้งกลุ่มไม่แตกต่างกัน
van Norden และคณะ ³⁰ ปี ค.ศ. 2021 รูปแบบ RCT	- ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปที่ได้รับการผ่าตัดทางหัวใจที่มีหลอดเลือดหัวใจตีบ - การปรับตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่า 30% (14 ราย) หรือการผ่าตัดใหญ่ทางช่องท้อง (46 ราย) - จำนวน 60 ราย (DEX 28 ราย และ NSS 32 ราย)	- DEX 0.7 mcg/kg/hr - ศึกษาเทียบกับ NSS ขนาดยาเท่ากับ DEX	CAM ที่หอผู้ป่วย หรือ CAM-ICU ที่ ICU 5 วันหลังผ่าตัด	- อุบัติการณ์เกิด POD ภายใน 5 วันแรกหลังการผ่าตัดของกลุ่ม DEX น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ NSS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 18 และร้อยละ 44 ตามลำดับ p-value = 0.031) - ด้านสถานะการไหลเวียนโลหิต HR ระหว่างการผ่าตัดของกลุ่มที่ได้รับ DEX มีการเปลี่ยนแปลงน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ NSS แต่กลุ่มที่ได้รับ DEX มี HR ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ NSS

ตารางที่ 2 การศึกษาทางคลินิกของการให้ dexmedetomidine (DEX) กับภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด (postoperative delirium; POD) (ต่อ)

การศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	ขนาดยาที่ใช้	วิธีการคัดกรอง POD	ผลการศึกษา
Zhang และคณะ ³¹ ปี ค.ศ. 2020 รูปแบบ RCT	- ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่ได้รับการผ่าตัดสะโพก - จำนวน 240 ราย (DEX 120 รายและ NSS 120 ราย)	- DEX 0.5 mcg/kg/hr ก่อนเริ่มให้ยากระตุ้นความรู้สึก และให้ต่อ-เนื่องด้วย infusion rate 0.3 mcg/kg/hr ระหว่างการผ่าตัด - ศึกษาเทียบกับ NSS	CAM 3 วันหลังการผ่าตัด	-อุบัติการณ์เกิด POD ในวันแรก กลุ่มที่ได้รับ DEX ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ NSS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 13.3 และ 25.8 ตามลำดับ p-value = 0.015) และภายใน 3 วันหลังผ่าตัด กลุ่มที่ได้รับ DEX ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ NSS เช่นเดียวกัน (ร้อยละ 16.7 และ 30 ตามลำดับ p-value = 0.015) -ตัวบ่งชี้ของการอักเสบ (pro-inflammatory markers) ได้แก่ IL-1 beta, IL-6 และ TNF-alpha ผลการศึกษาพบว่า pro-inflammatory markers ทั้ง 3 ตัวจะเพิ่มขึ้นในวันที่ 1 หลังการผ่าตัด และลดลงในวันที่ 3 ของการผ่าตัดเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการผ่าตัด ระดับ IL-1 beta ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันทางสถิติ แต่ทั้งระดับ IL-6 และ TNF-alpha ของกลุ่มที่ได้รับ DEX มีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ NSS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.001 และ 0.003 ตามลำดับ) -ด้านความปลอดภัยระหว่างการใช้ การเปลี่ยนแปลงของสภาวะการไหลเวียนโลหิตทั้งความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน

CAM = confusion assessment method

ICU = intensive care unit

LD = loading dose

MD = maintenance dose

NSS = normal saline solution

PACU = post anaesthesia care unit

RCT = randomized controlled trial

ของหัวใจไม่แตกต่างกันทางสถิติ

บทสรุป

ในปัจจุบันมีกลุ่มยาเพื่อการป้องกันภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัดหลายกลุ่ม เนื่องจากกลไกการเกิด POD มีฤทธิ์หลายกลไกและยังไม่สามารถสรุปกลไกที่แน่ชัดได้ กลุ่มยาที่มีการศึกษา ได้แก่ melatonin และ melatonin receptors agonists, dexamethasone ขนาดสูง กลุ่มยา atypical antipsychotics และ dexmedetomidine แต่กลุ่มยา 3 กลุ่มแรกนั้น ผลลัพธ์ทางคลินิกด้านประสิทธิภาพยังไม่สามารถสรุปได้ว่าสามารถป้องกัน POD ได้ และมีปัญหาด้านความปลอดภัย พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยา จึงไม่แนะนำให้ใช้เพื่อป้องกัน POD ทางคลินิก

ในปี ค.ศ. 2022 โรงพยาบาลศิริราชจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและการดูแลภาวะซึมสับสนเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลศิริราช แนะนำให้ใช้ dexmedetomidine ในการป้องกันภาวะซึมสับสนเฉียบพลันในผู้ป่วยศัลยกรรม คุณภาพหลักฐาน B และน้ำหนักคำแนะนำ II ข้อดีของ dexme-

detomidine ได้แก่ เป็นยาที่มีฤทธิ์สงบประสาทโดยไม่มีผลกดการหายใจและมีผลข้างเคียงค่อนข้างน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับยาสงบประสาทชนิดอื่น ๆ แนะนำให้บริหารยาต่อเนื่องไม่เกิน 24 ชั่วโมง เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาสั้น หากใช้ยาอย่างต่อเนื่องทำให้ต้องเพิ่มขนาดยาและเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยามากขึ้น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ hypotension และ bradycardia และทำให้เกิดอาการนอนยาหากใช้ต่อเนื่องและหยุดยาในทันที ในปัจจุบันมีการศึกษา dexmedetomidine เพื่อป้องกัน POD ทั้งการผ่าตัดหัวใจและการผ่าตัดบริเวณอื่นที่ไม่ใช่หัวใจ โดยศึกษาในผู้สูงอายุเป็นส่วนใหญ่ เพราะอายุที่มากขึ้นเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของ POD จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกต่าง ๆ ผลลัพธ์การศึกษาพบว่า dexmedetomidine สามารถลดอุบัติการณ์ของ POD ได้ในช่วง 1-5 วันหลังการผ่าตัด และยังสามารถลด cytokines ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบได้อีกด้วย แต่อย่างไรก็ตามการป้องกันการเกิด POD ควรป้องกันโดยวิธีไม่ใช่ยาเป็นหลักและหรือควบคู่ไปกับการป้องกันการเกิดภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัด

เอกสารอ้างอิง

1. นิตยา จันทบุตร, ครองสินธุ์ เขียนชานาญ. ภาวะสับสนเฉียบพลันในผู้สูงอายุ: ความท้าทายของการพยาบาล. วารสารวิทยาศาสตร์สุขภาพ วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีสรรพสิทธิประสงค์ [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 20 มิ.ย. 2566]; 4(2):20-39. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/bcns/article/view/240613>
2. เอมภา ปรีชาธิศาสตร์. ภาวะสับสนเฉียบพลันหลังผ่าตัดในผู้สูงอายุ: การพยาบาลเพื่อป้องกันตามหลักฐานเชิงประจักษ์. วารสารผู้สูงอายุและเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [สืบค้นเมื่อ 20 มิ.ย. 2566]; 20(1):11-22. สืบค้นจาก: <https://journalggm.org/view-article-57/>
3. Mossie A, Regasa T, Neme D, Awoke Z, Zemedkun A, Hailu S. Evidence-based guideline on management of postoperative delirium in older people for low resource setting: systematic review article. Int J Gen Med. 2022;15:4053-65. doi: 10.2147/IJGM.S349232.
4. กนกกาญจน์ กองพิธิ, ดาราวรรณ อักษรวรรณ, วาสัญญ์ เศษวงศ์, ณัฐวดี บุญเรือง, พลากร สุรกุลประภา. อุบัติการณ์และปัจจัยทำนายภาวะสับสนเฉียบพลันในผู้สูงอายุหลังผ่าตัด. ศรีนครินทร์เวชสาร [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 25 มิ.ค. 2567]; 35(2):193-8. สืบค้นจาก: <https://thaidj.org/index.php/smnj/article/view/8781>
5. Pipanmekaporn T, Punjasawadwong Y, Wongpakaran N, Wongpakaran T, Suwannacha K, Chittawatanarat K, et al. Risk factors and adverse clinical outcomes of postoperative delirium in Thai elderly patients: a prospective cohort study. Perspect Psychiatr Care. 2021;57(3):1073-82. doi: 10.1111/ppc.12658.

6. Iamaroon A, Wongviriyawong T, Sura-arunsumrit P, Wiwatnodom N, Rewuri N, Chaiwat O. Incidence of and risk factors for postoperative delirium in older adult patients undergoing noncardiac surgery: a prospective study. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):40. doi: 10.1186/s12877-020-1449-8.
7. Chaiwat O, Chanidnuan M, Pancharoen W, Vijit-mala K, Danpornprasert P, Toaditthep P, et al. Postoperative delirium in critically ill surgical patients: incidence, risk factors, and predictive scores. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):39. doi: 10.1186/s12871-019-0694-x.
8. Chen H, Mo L, Hu H, Ou Y, Luo J. Risk factors of postoperative delirium after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):113. doi: 10.1186/s13019-021-01496-w.
9. Jin Z, Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br J Anaesth*. 2020;125(4):492-504. doi: 10.1016/j.bja.2020.06.063.
10. ศันสนีย์ แสงวณิช. Cerebral small vessel disease (SVD). วารสารสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [สืบค้นเมื่อ 25 มี.ค. 2567];16(2):27-35. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/jtss/article/view/172092>
11. นิสารัตน์ ยุวพัฒน์วงศ์, ลัดดา เหลืองรัตนมาศ. การประเมินและแนวทางการดูแลผู้สูงอายุที่มีภาวะสับสนเฉียบพลันภายหลังการผ่าตัด. วารสารอิเล็กทรอนิกส์ Veridian มหาวิทยาลัยศิลปากร สาขาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [สืบค้นเมื่อ 1 ก.ค. 2566];3(6):101-12. สืบค้นจาก: <https://ph01.tci-thaijo.org/index.php/VESTSU/article/view/75836>
12. Fondeur J, Escudero Mendez L, Srinivasan M, Hamouda RK, Ambedkar B, Arzoun H, et al. Dexmedetomidine in prevention of postoperative delirium: a systematic review. *Cureus*. 2022;14(6):e25639. doi: 10.7759/cureus.25639.
13. สวลี ลีอนภา, พูลสุข หิรัญสาย, ทิปทัศน์ ชินดาปัญญากุล, ศิวพันธ์ ยุทธแสน, สุภาพร ทองพันธ์, จุไรพร หมานมา, และคณะ. ผลของโปรแกรมการจัดการและป้องกันภาวะสับสนเฉียบพลันโดยไม่ใช้ยาในผู้ป่วยวิกฤตศัลยกรรม. วารสารพยาบาลทหารบก [อินเทอร์เน็ต]. 2565 [สืบค้นเมื่อ 23 มิ.ย. 2566]; 23(3):305-13. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JRTAN/article/view/258441>
14. อัญชนา สุรอมรรัตน์, วราลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ. เมลาโท-นินกับภาวะซึมเศร้าเฉียบพลัน. เวชบัณฑิตศิริราช [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [สืบค้นเมื่อ 23 มิ.ย. 2566];14(2):37-53. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/simedbull/article/view/247032>
15. Tao R, Wang XW, Pang LJ, Cheng J, Wang YM, Gao GQ, et al. Pharmacologic prevention of postoperative delirium after on-pump cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(43):e12771. doi: 10.1097/MD.00000000000012771.
16. ภควัต วิวัฒน์วรเศรษฐ์. การใช้ยาทางจิตเวชอย่างสมเหตุสม-ผล (rational drug use in psychiatry) [อินเทอร์เน็ต]. สงขลา: คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; มปป [สืบค้นเมื่อ 3 ก.ค. 2566]. สืบค้นจาก: <http://med-info2.psu.ac.th/psychiatry/elearning/document/undergrade/doc5/doc%20rational%20drug%20use.pdf>
17. Ng KT, Shubash C, Chong JS. The effect of dexmedetomidine on delirium and agitation in patients in intensive care: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2019;74(3):380-92. doi: 10.1111/anae.14472.
18. ภัทวัฒน์ เปล่งพานิช, พิมพ์ภัสร์ รุ่งวิวัฒน์ศิลป์, ศิริกุล มินสัน-เทียะ, พิระพงษ์ สังข์สูงเนิน, ศรีณญา จันทะวงศ์. ประสิทธิภาพของยา dexmedetomidine ทางหลอดเลือดดำร่วมกับ morphine PCA เปรียบเทียบกับ morphine PCA อย่างเดียวเพื่อระงับปวดในผู้ป่วยหลังผ่าตัดลิ้นหัวใจ. วิสัญญีสาร [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 23 มิ.ย. 2566];46(1):20-5. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/anesthai/article/view/228087>
19. คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล. แนว-ทางเวชปฏิบัติการป้องกันและการดูแลภาวะซึมเศร้าเฉียบพลันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลศิริราช. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: เรือนแก้วการพิมพ์; 2565.
20. Ungarian J, Rankin JA, Then KL. Delirium in the intensive care unit: is dexmedetomidine effective?. *Crit Care Nurse*. 2019;39(4):e8-21. doi: 10.4037/

- ccn2019591.
21. Hospira Inc. Precedex® [Package insert]. Bangkok (Thailand): Pfizer (Thailand); 2023.
22. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263-306. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
23. จันทร์จิรา ศักดิ์อรุณชัย, สุภัทรา ปุณณนรินทร์. ยากระตุ้นตัวรับแอดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา-2 กับการรักษาภาวะสับสนเฉียบพลัน. *วารสารโรงพยาบาลชลบุรี [อินเทอร์เน็ต]*. 2566 [สืบค้นเมื่อ 21 มี.ค. 2567];48(1):67-78. สืบค้นจาก: <https://thaidj.org/index.php/CHJ/article/view/11125>
24. ดาวชมพู พัฒนประภาพันธุ์. Interesting topic norepinephrine in depression [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; 2543 [สืบค้นเมื่อ 21 มี.ค. 2567]. สืบค้นจาก: <https://www.rama.mahidol.ac.th/ramamental/sites/default/files/public/pdf/Norepinephrine%20in%20depression.pdf>
25. Reel B. Dexmedetomidine [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 25]. Available from: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/20424>
26. Choovongkomol C, Sinchai S, Choovongkomol K. Effect of a single-dose dexmedetomidine on postoperative delirium and intraoperative hemodynamic outcomes in elderly hip surgery: a randomized controlled trial dexmedetomidine for postoperative delirium. *Siriraj Med J*. 2024;76(2):80-9. doi: 10.33192/smj.v76i2.266653.
27. Shin HJ, Woo Nam S, Kim H, Yim S, Han SH, Hwang JW, et al. Postoperative delirium after dexmedetomidine versus propofol sedation in healthy older adults undergoing orthopedic lower limb surgery with spinal anesthesia: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2023;138(2):164-71. doi: 10.1097/ALN.0000000000004438.
28. Hu J, Zhu M, Gao Z, Zhao S, Feng X, Chen J, et al. Dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium in older adults undergoing oesophagectomy with total intravenous anaesthesia: a double-blind, randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2021;38(Suppl1):S9-17. doi: 10.1097/EJA.0000000000001382.
29. van Norden J, Spies CD, Borchers F, Mertens M, Kurth J, Heidgen J, et al. The effect of peri-operative dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in cardiac and non-cardiac surgical patients: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Anaesthesia*. 2021;76(10):1342-51. doi: 10.1111/anae.15469.
30. Zhang W, Wang T, Wang G, Yang M, Zhou Y, Yuan Y. Effects of dexmedetomidine on postoperative delirium and expression of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in elderly patients after hip fracture operation. *Front Pharmacol*. 2020;11:678. doi: 10.3389/fphar.2020.00678.

Asciminib: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์

Asciminib: A New Approach for Chronic Myeloid Leukemia



การศึกษาต่อเนื่อง

สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-04-2567

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 เมษายน 2567

วันที่หมดอายุ : 31 มีนาคม 2568

สุวิชา สเวกกุลชล, ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

e-mail: dsb35833@gmail.com

Suwitcha Sawekkulchol, B.Sc. in Pharm.

Pharmacy Department,

King Chulalongkorn Memorial Hospital

e-mail: dsb35833@gmail.com

บทคัดย่อ

Asciminib เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม ABL1 kinase inhibitor ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ในวันที่ 29 ตุลาคม ค.ศ. 2021 สำหรับการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์ระยะเรื้อรังในผู้ป่วยที่ผ่านการรักษาด้วยยากลุ่ม tyrosine kinase inhibitor มาแล้วอย่างน้อย 2 ชนิดและเป็นผู้ป่วยที่พบ T315I mutation กลไกการออกฤทธิ์คือ ยาจะไปยับยั้ง ABL1 kinase โดยไปจับกับ myristol pocket ซึ่งจากการศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่า ยามีผลต่อโปรตีน wild-type BCR-ABL1 และโปรตีนชนิดที่มีการกลายพันธุ์ต่าง ๆ รวมถึง T315I mutation จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดีและยามีข้อมูลความปลอดภัยสูง สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ การติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน ปวดกล้ามเนื้อ และกระดูก อ่อนล้า คลื่นไส้ ผื่นขึ้น และท้องเสีย ส่วนผลผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่พบบ่อย ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของระดับ triglyceride, creatine kinase, alanine aminotransferase, lipase และ amylase รวมทั้งมีการลดลงของ hemoglobin จำนวน platelet และจำนวน neutrophils

Abstract

Asciminib is the first ABL1 kinase inhibitor being registered by the U.S. Food and Drug Administration on October 29, 2021, for the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase. This treatment is intended for patients who have previously been treated with at least two other tyrosine kinase inhibitors, as well as patients who exhibit the T315I mutation. Mechanism of action is inhibiting the ABL1 kinase through its binding to the myristoyl pocket. Both in vitro and animal studies have demonstrated the drug effectiveness against the wild-type BCR-ABL1 protein and various mutated proteins, including the T315I mutation. Systematic review show that the drug is well-tolerated by patients and has a high safety profile. The most commonly reported adverse events include upper respiratory tract infections, musculoskeletal pain, fatigue, nausea, rash, and diarrhea. Additionally, there are increases in levels of triglyceride, creatine kinase, alanine aminotransferase,

รับบทความ: 2 กันยายน 2566

แก้ไข: 4 มีนาคม 2567

ตอบรับ: 7 เมษายน 2567

<i>lipase, and amylase, as well as decreases in levels of hemoglobin, platelet count, and the number of neutrophils.</i>	
คำสำคัญ: asciminib; ABL1 kinase inhibitor; โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์ในระยะเรื้อรัง	Keyword: asciminib; ABL1 kinase inhibitor; chronic myeloid leukemia
การอ้างอิงบทความ: สุวิชา สเวกุลชล. Asciminib: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(1):110-9.	Citation: Sawekkulchol S. Asciminib: a new approach for chronic myeloid leukemia. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(1):110-9.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับ asciminib ในด้านเภสัชวิทยาและด้านการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิก
2. นำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยได้

บทนำ

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์ (chronic myeloid leukemia; CML) พบประมาณร้อยละ 15 ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในผู้ใหญ่¹ มีลักษณะเฉพาะคือพบความผิดปกติของสารพันธุกรรมซึ่งเป็นผลจากการสลับตำแหน่งของยีนระหว่างโครโมโซมคู่ที่ 9 และ 22 เกิดเป็นโครโมโซมที่เรียกว่าฟิลาเดลเฟียโครโมโซม (Philadelphia (Ph) chromosome) ทำให้เกิดการรวมตัวของยีน BCR-ABL ขึ้น และส่งผลให้เกิดการสร้างสารกระตุ้นการผลิตเม็ดเลือดที่ผิดปกติไปจากเดิม

CML มีอุบัติการณ์การเกิดโรค 1-2 รายต่อประชากร 100,000 คน² ในประเทศแถบตะวันตกผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยเมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค CML ประมาณ 57 ปี โดยผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 20 มีอายุมากกว่า 70 ปี ส่วนจำนวนผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นมีจำนวนน้อยกว่าร้อยละ 5 ในขณะที่ประเทศแถบเอเชียและแอฟริกา มีอายุเฉลี่ยเมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค CML น้อยกว่า 50 ปี ซึ่งน้อยกว่าประเทศแถบตะวันตก ทั้งนี้ อายุของผู้ป่วยถือเป็นปัจจัยสำคัญในการเลือกการรักษาที่เหมาะสม เนื่องจากส่งผลต่อระยะเวลารอดชีพ (overall survival; OS) โรคร่วมของผู้ป่วย และภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ของผู้ป่วย ส่วนเป้าหมายหลักในการรักษาผู้ป่วยคือ ผู้ป่วย

มีการตอบสนองระดับโมเลกุลที่คงที่โดยไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนยา กลุ่ม tyrosine kinase inhibitor (TKI) ในการรักษาให้เข้าสู่ภาวะ treatment-free remission (TFR) โดยผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่านั้นจะมีโอกาสที่จะมี TFR ที่ดีกว่า³

CML จะแบ่งเป็น 3 phase^{1,4} ได้แก่ chronic phase (CP), accelerated phase (AP) และ blastic phase (BP) ผู้ป่วย CML ที่อยู่ในระยะแรกหรือ chronic phase หากไม่ได้รับการรักษาจะเปลี่ยนเป็นระยะที่รุนแรงมากขึ้นเป็น accelerated phase ซึ่งเป็นระยะระหว่างกลาง และในที่สุดจะเปลี่ยนเป็น blastic phase แต่จะมีผู้ป่วยบางรายมาพบแพทย์เมื่อโรคอยู่ในระยะที่รุนแรงเลยได้เช่นกัน การจะวินิจฉัยว่าเป็น CML ในระยะใดนั้นต้องอาศัยการตรวจร่างกาย ผลการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) และผลการตรวจเซลล์ในไขกระดูกมาประกอบการวินิจฉัย¹

แนวทางการรักษาปัจจุบัน^{1, 4-5} ได้แก่

1. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (allogeneic stem cell transplantation) เป็นวิธีที่ทำให้หายขาดจากโรคได้แต่มีข้อจำกัดในเรื่องของผู้บริจาคต้องเป็น matcher donor และต้องพิจารณาอายุของผู้ป่วย รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาที่อาจทำให้เสียชีวิตได้

2. การรักษาด้วยยา ยากลุ่ม TKI ได้แก่ imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib และ ponatinib โดยยาในกลุ่ม TKI จะไปจับกับเอนไซม์ BCR-ABL tyrosine kinase ส่งผลยับยั้งการสร้างเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว

จากแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษา CML ของ NCCN (National Comprehensive Cancer Network) และ ESMO (European Society for Medical Oncology)⁶ ได้แนะนำไปในทางเดียวกันคือให้เริ่มใช้ imatinib, nilotinib, dasatinib และ bosutinib เป็น first-line therapy แต่ในกรณีเกิดการดื้อยาแล้วไม่สามารถใช้ยาดังกล่าวได้ หรือมีการตรวจพบยีนกลายพันธุ์ชนิด T315I แนะนำให้ใช้ยา ponatinib รวมทั้งการใช้ยากลุ่มใหม่คือ asciminib ซึ่งเป็นยาตัวแรกในกลุ่ม ABL1 kinase inhibitor⁶

สำหรับประเทศไทยนั้นตามแนวทางการรักษามะเร็งโลหิตวิทยาในผู้ใหญ่ พ.ศ. 2561 ยากลุ่ม TKI ที่แนะนำให้ใช้ในการรักษา CML ได้แก่ imatinib, nilotinib และ dasatinib กรณีพบ mutation T315I ยังแนะนำให้ใช้ hydroxyuria⁷

เนื่องจากการตอบสนองระดับโมเลกุล (molecular response) ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นต่อการรักษาด้วย TKI ช่วยเพิ่มโอกาสความสำเร็จของ deep molecular response และช่วยเพิ่ม OS และ ระยะเวลาที่ปลอดโรค (progression-free survival, PFS) ของผู้ป่วย CML⁶ ดังนั้นการพิจารณาการรักษาด้วยวิธีทดสอบ leukemic burden และความจำเพาะต่อเป้าหมายของ molecular response จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง และแม้ว่านิยามของการตอบสนองที่เหมาะสมและการรักษาที่ล้มเหลวจะไม่สามารถสอดคล้องกันในแต่ละคำแนะนำ แต่โดยทั่วไปการพิจารณาว่าการดื้อต่อยากลุ่ม TKI จะพิจารณาจากระดับ BCR-ABL1 transcript ต้องมากกว่าร้อยละ 1 ในระยะเวลาการรักษา 12 เดือน ถ้าพบว่าการรักษาล้มเหลวจะต้องมีการวิเคราะห์การกลายพันธุ์ของ BCR-ABL1 kinase domain และเปลี่ยนแผนการรักษาเป็นยากลุ่ม TKI ตัวอื่นแทน หรือพิจารณาการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแทน โดย European Leukemia Net (ELN)³ แนะนำให้

พิจารณาเปลี่ยนแผนการรักษาเมื่อรักษาไปแล้วเป็นระยะเวลา 36 ถึง 48 เดือน แล้วพบว่าระดับ BCR-ABL1 transcript น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 0.1 ซึ่งหมายถึงการรักษาไม่ประสบความสำเร็จ

การเปลี่ยนแผนการรักษาในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วย first-line therapy เนื่องจากเกิดการดื้อยากลุ่ม TKI มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง ควรมีการประเมินการกลายพันธุ์ของ BCR-ABL1 kinase domain ร่วมกับความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยและอันตรายระหว่างยา และควรมีการเปลี่ยนยากลุ่ม TKI เมื่อพบการกลายพันธุ์โดยการพิจารณาการรักษาจะขึ้นอยู่กับประวัติการกลายพันธุ์ของ BCR-ABL1 kinase domain ยากลุ่ม TKI ที่เป็น first-line therapy คือ imatinib และเมื่อผู้ป่วยดื้อต่อยา imatinib แล้วจะใช้ยากลุ่ม TKI ตัวอื่น ๆ ได้แก่ nilotinib, dasatinib และ bosutinib เป็น second-line therapy ในกรณีที่ไม่มีอาการกลายพันธุ์อย่างเฉพาะเจาะจงของ kinase domain ทาง ELN³ แนะนำให้ใช้ ponatinib ซึ่งเป็น third-line therapy โดยการเลือกยาที่ห้ามใช้ในการรักษา CML ที่มีการกลายพันธุ์ของ BCR-ABL1 kinase domain และการตอบสนองต่อ TKI มีรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2

กลไกการออกฤทธิ์ของยา

ในผู้ป่วย CML การกระตุ้น tyrosine kinase อย่างต่อเนื่องเป็นสาเหตุทำให้เกิดโปรตีน BCR-ABL1 และทำให้สูญเสียการควบคุมในส่วน N-terminus ของ ABL1 ยากลุ่ม TKI รุ่นเก่าจะแย่งจับกับ ATP (adenosine 5'-triphosphate) ในส่วนของ active kinase domain หรือ inactive conformations ของ kinase domain การทำงานของ kinase จะถูกกดโดย inhibitors ที่ไปจับ allosteric manner ของ ABL1 ซึ่งเป็น ATP-binding site ในขณะที่ asciminib เป็น allosteric inhibitor ที่จำเพาะต่อโปรตีน BCR-ABL1 โดยเลือกจับกับ myristoyl pocket ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการสร้างโปรตีน BCR-ABL1 ที่ถูกกระตุ้นโดย myristate-binding site ที่ต่อกับ N-terminus ของ ABL1 ภายใต้อาณัติ และ

ยับยั้งการทำงานของ ABL1 ส่งผลยับยั้งการสร้างเซลล์
มะเร็งเม็ดเลือดขาว ดังแสดงในรูปที่ 1

ยาในกลุ่ม TKI รุ่นเก่ามีการจับกับเป้าหมายอย่างไม่
เฉพาะเจาะจงเนื่องจากไม่ได้จับกับโปรตีน BCR-ABL1

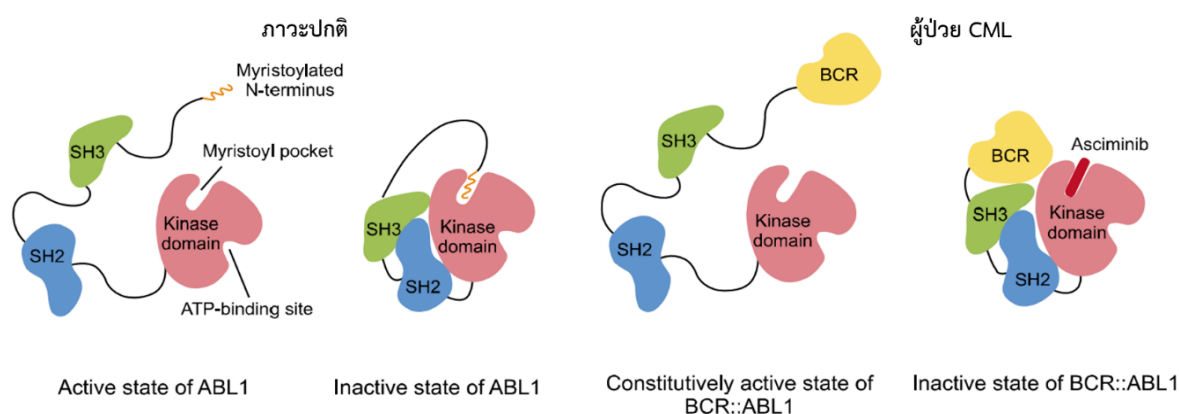
ตารางที่ 1 ยาที่ห้ามใช้รักษา CML ที่มีการกลายพันธุ์ของ BCR-ABL1 kinase domain⁶

ยาที่ใช้รักษา	การกลายพันธุ์ที่ห้ามใช้ยารักษา
Dasatinib	T315I/A, F317L/V/I/C หรือ V299L
Nilotinib	T315I, Y253H, E255K/V หรือ F359V/C/I
Bosutinib	T315I, V299L, G250E หรือ F317L
Asciminib	A337T หรือ P465S
Ponatinib	ไม่มี

ตารางที่ 2 การกลายพันธุ์ของ BCR-ABL1 kinase domain และการตอบสนองต่อยาในกลุ่ม TKI⁶

ยาที่ห้ามใช้ รักษา	BCR-ABL1 mutations	Bosutinib	Dasatinib		Nilotinib		Ponatinib
		MCyR	CCyR	MCyR	CCyR	MCyR	MCyR
Bosutinib	G250E	0/5 (0%)	20/60 (33%)	29/60 (48%)	3/5 (60%)	3/5 (60%)	8/12 (67%)
Bosutinib และ dasatinib	F317L	1/7 (14%)	1/14 (7%)	2/14 (14%)	-	-	13/29 (45%)
	V299L	0/2 (0%)	-	-	-	-	3/8 (38%)
Nilotinib	E255K	-	6/16 (38%)	9/16 (56%)	0/7 (0%)	3/7 (43%)	8/13 (62%)
	E255V	-	4/11 (36%)	4/11 (36%)	-	-	1/4 (25%)
	F359C	1/2 (50%)	3/5 (60%)	3/5 (60%)	0/11 (0%)	1/11 (9%)	1/7 (14%)
	F359V	2/3 (67%)	14/27 (52%)	17/27 (63%)	-	-	11/20 (55%)
	F359I	2/2 (100%)	7/12 (58%)	10/12 (83%)	-	-	3/4 (75%)
	Y253H	5/6 (83%)	14/23 (61%)	15/23 (65%)	0/8 (0%)	1/8 (13%)	1/2 (50%)

CCyR = complete cytogenetic response; MCyR = major cytogenetic response



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของ asciminib (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิง 6)

อย่างเฉพาะเจาะจงแต่ไปจับกับ tyrosine kinase อื่น ๆ รวมทั้ง PDGFR, c-KIT, CSF1R และ the Src family ในขณะที่ asciminib มีการจับอย่างไม่เฉพาะเจาะจงน้อยกว่าเนื่องจาก tyrosine kinase ที่มี myristate-binding site มีจำนวนจำกัด⁶ รวมทั้งเมื่อประเมินความหลากหลายในส่วน of human cancer cell lines, asciminib จะยับยั้งการแสดงออกของโปรตีน BCR-ABL1 อย่างเฉพาะเจาะจง แต่จะมีผลน้อยมากหรือไม่มีผลกับเซลล์อื่น ๆ ที่ไม่มีการแสดงออกของโปรตีน BCR-ABL1

เภสัชพลศาสตร์

ความสัมพันธ์ของการตอบสนองกับขนาดยาที่ได้รับ (exposure-response relationships)⁸

การให้ asciminib ในขนาดที่มากกว่า 10 ถึง 200 mg วันละ 2 ครั้ง ซึ่งเป็น 0.25 ถึง 5 เท่า ของขนาดที่แนะนำ (80 mg วันละ 1 ครั้ง) พบว่าขนาดที่ได้รับน้อยกว่าจะมีความเกี่ยวข้องกับการลดลงของระดับ BCR-ABL1 และ major molecular response (MMR) ที่น้อยกว่า

การให้ asciminib ในขนาดที่มากกว่า 10 ถึง 280 mg วันละ 2 ครั้ง ซึ่งเป็น 0.25 ถึง 7 เท่า ของขนาดที่แนะนำ (80 mg วันละ 1 ครั้ง) พบว่าขนาดที่ได้รับมากกว่าจะมีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มากกว่า ยกตัวอย่าง เช่น การเพิ่มขึ้นของระดับ lipase ≥ 3 การลดลงของระดับ hemoglobin ≥ 3 การเพิ่มขึ้นของระดับ ALT ≥ 2 การเพิ่มขึ้นของระดับ bilirubin ≥ 2 รวมทั้งการเพิ่มขึ้นของระดับ lipase ในทุกระดับ

ผลต่อสรีระวิทยาไฟฟ้าหัวใจ⁸

Asciminib ไม่ทำให้เกิดค่าเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้นของ QTc interval มาก (> 20 msec) ที่ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำทางคลินิกคือ 200 mg วันละ 2 ครั้ง แต่จากข้อมูลการทดลองทางคลินิกพบว่าค่าเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้นของ QTc interval เล็กน้อย (< 10 msec)

เภสัชจลนศาสตร์⁸

เมื่อให้ขนาดระหว่าง 10 ถึง 200 mg วันละ 1 ถึง

2 ครั้ง (ขนาดเป็น 0.25 ถึง 5 เท่า ของขนาดที่แนะนำคือ 80 mg วันละ 1 ครั้ง) จะได้รับระดับ asciminib ในเลือดที่ steady-state (แสดงด้วยค่า AUC และ Cmax) เพิ่มขึ้นไม่เป็นสัดส่วนกับขนาดที่เพิ่มขึ้น แต่เป็นค่าที่มากกว่าขนาดตามสัดส่วนเล็กน้อย

การดูดซึม⁸

ค่าเฉลี่ยของ Tmax คือ 2.5 ชั่วโมง (2-3 ชั่วโมง)

ผลของอาหารต่อยา⁸

AUC และ Cmax ของ asciminib จะลดลงร้อยละ 62 และ 68 ตามลำดับ เมื่อรับประทานยาร่วมกับมื้ออาหารที่มีไขมันสูง (1,000 แคลอรี ไขมันร้อยละ 50) แต่ AUC และ Cmax ของ asciminib จะลดลงร้อยละ 30 และ 35 ตามลำดับ เมื่อรับประทานยาร่วมกับมื้ออาหารที่มีไขมันต่ำ (400 แคลอรี ไขมันร้อยละ 25) ซึ่งเปรียบเทียบกับ การรับประทาน asciminib ในสภาวะอดอาหาร

ปริมาตรกระจายตัว (Volume of distribution; Vd)

Vd ที่ steady-state มีค่า 151 ลิตร (135%CV) และพบว่าร้อยละ 93 ของ asciminib ที่ให้จะไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือด

จากการศึกษาในหลอดทดลอง asciminib มีค่า protein binding ร้อยละ 97

การกำจัดยา⁸

ที่ขนาด 40 mg วันละ 2 ครั้ง และที่ขนาด 80 mg วันละ 1 ครั้ง ค่าการกำจัดยาอยู่ที่ 6.7 ลิตรต่อชั่วโมง (48%CV) ที่ขนาด 200 mg วันละ 2 ครั้ง ค่าการกำจัดยาอยู่ที่ 4.1 ลิตรต่อชั่วโมง (38%CV) ส่วนที่ขนาด 40 mg วันละ 2 ครั้ง และที่ขนาด 80 mg วันละ 1 ครั้ง ค่าครึ่งชีวิต (half-life; $t_{1/2}$) ของยาอยู่ที่ 5.5 ชั่วโมง (38%CV) ที่ขนาด 200 mg วันละ 2 ครั้ง ค่า $t_{1/2}$ ของยาอยู่ที่ 9.0 ชั่วโมง (33%CV)

การเปลี่ยนแปลงสภาพยา⁸

ยาถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดย CYP3A4-mediated oxidation, UGT2B17-mediated glucuronidation

การขจัดยา⁸

จากการศึกษาการให้ยาที่ขนาด 80 mg ครั้งเดียว

ของ radio-labeled asciminib พบว่าร้อยละ 80 (เป็นร้อยละ 57 ที่ไม่เปลี่ยนรูป) และร้อยละ 11 (เป็นร้อยละ 2.5 ที่ไม่เปลี่ยนรูป) ของขนาดยาที่ให้ ถูกพบในอุจจาระและปัสสาวะตามลำดับในอาสาสมัครสุขภาพดี นอกจากนี้ยังพบว่า ยาถูกขจัดออกโดยการหลั่งน้ำดีผ่านทาง breast cancer-resistant protein (BCRP)

อันตรกิริยาระหว่างยา⁸

ผลของยาอื่นต่อระดับของ asciminib ในเลือด

เนื่องจาก asciminib เป็น CYP3A4 substrate ดังนั้นการให้ยาร่วมกับ strong CYP3A4 inhibitor เช่น clarithromycin จะเพิ่มระดับของ AUC และ Cmax ของ asciminib ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้

แต่ itraconazole ไม่มีผลต่อระดับของ AUC และ Cmax ของ asciminib ยกเว้น itraconazole ในรูปแบบยาน้ำรับประทานที่มีส่วนประกอบของ hydroxypropyl- β -cyclodextrin พบว่าสารนี้เป็น strong CYP3A4 inducer ดังนั้นเมื่อให้ร่วมกับ asciminib สารนี้จะมีผลทำให้ระดับของ AUC และ Cmax ของ asciminib ลดลงซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของยาได้ ดังนั้นให้หลีกเลี่ยงการให้ร่วมกับ asciminib

ผลของ asciminib ต่อระดับของยาอื่นในเลือด

Asciminib เป็น CYP3A4 inhibitor, CYP2C9 inhibitor และ P-gp inhibitor ดังนั้นการให้ร่วมกับยาอื่นจะทำให้ AUC และ Cmax ของยาอื่นที่เป็น substrate ของ CYP3A4 (เช่น midazolam), CYP2C9 (เช่น warfarin) และ P-gp เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาอื่นได้

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาในเฟส 1

มีการศึกษาที่ปรับเพิ่มขนาดยา (dose escalation study) ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย CP CML จำนวน 141 รายและผู้ป่วย AP CML จำนวน 9 ราย ที่ดื้อต่อยาหรือเกิดผลข้างเคียงที่ไม่สามารถให้ยาต่อได้จากการใช้ยาในกลุ่ม

TKI อย่างน้อย 2 ชนิด รวมทั้งผู้ป่วยที่พบ T315I mutation ซึ่งได้รับยาในกลุ่ม TKI อย่างน้อย 1 ชนิด⁹ แล้วไม่มีการรักษาอื่นที่มีประสิทธิผล ส่วนอีกกลุ่มคือผู้ป่วย CP/AP CML ที่กลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา และเริ่ม combination therapy ด้วยยา asciminib และ imatinib, nilotinib, dasatinib หรือ ponatinib และผู้ป่วย BP CML ที่กลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือผู้ป่วยที่พบโครโมโซม Ph+ แบบเฉียบพลันและรุนแรง

การหาขนาดยาที่เหมาะสมและประสิทธิภาพของยา

การศึกษาให้ asciminib วันละ 2 ครั้ง ที่ขนาดยา 7 ระดับ (10, 20, 40, 80, 150, 160 และ 200 mg) และขนาดที่ให้วันละ 1 ครั้ง ที่ขนาดยา 3 ระดับ (80, 120 และ 200 mg) พบว่า ขนาดยาที่สูงขึ้นจะมีความเกี่ยวข้องกับการจำกัดขนาดยาที่ทำให้เกิดความเป็นพิษตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไป (grade ≥ 3 dose limiting toxicities) ที่มากขึ้น และ AUC และ Cmax จะเป็นสัดส่วนกับขนาดยาของ asciminib ที่ให้ จากการศึกษา preclinical xenograft model แสดงให้เห็นว่าการให้ยาที่ขนาด 40 mg วันละ 2 ครั้ง หรือ 80 mg วันละ 1 ครั้ง นั้นมีค่าเกิน IC_{90} จากผลการศึกษานี้จึงนำไปสู่การคาดการณ์ทางเภสัชวิทยาว่าการให้ยาที่ขนาด 40 mg วันละ 2 ครั้ง จะรักษา IC_{90} ได้ในผู้ป่วยที่ไม่พบ T315I mutation

การตอบสนองทางระบบเลือดที่สมบูรณ์ (complete hematologic response) พบในผู้ป่วย CP CML ร้อยละ 92 ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีผลเลือดแสดงว่ามีการกลับมาเป็นซ้ำ และผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่พบ T315I mutation โดยพบผู้ป่วยที่มี complete cytogenetic response (CCyR) ร้อยละ 54 ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา โดยมี CCyR ที่ค่ามัธยฐานอยู่ที่ 24 สัปดาห์ และผู้ป่วยที่มี MMR และ BCR-ABL1 น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 0.1 ในเดือนที่ 6 และ 12 ร้อยละ 37 และ 48 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่มีค่า BCR-ABL1 ต่ำกว่าในการศึกษามีโอกาสที่มี MMR มากกว่าในผู้ป่วยที่ดื้อยาหรือมีอาการข้างเคียงที่ไม่สามารถใช้ ponatinib ต่อได้ พบว่า มี MMR ที่ 12 เดือนร้อยละ 57

(8 ใน 14 รายที่ไม่เคยได้รับ ponatinib มาก่อน) รวมทั้งพบผู้ป่วยหยุดยา asciminib จำนวน 17 ราย จากทั้งหมด 141 ราย เนื่องจากอาการของโรครุนแรงขึ้น แต่มีผู้ป่วยเพียง 4 รายที่มีการบันทึกว่า มีการตอบสนองเริ่มต้นต่อ asciminib (มีการลดลงของ BCR-ABL1 transcripts น้อยกว่า 1-log) และได้ถอนตัวออกจากการศึกษา โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการตรวจพบ baseline kinase domain mutations และมีผู้ป่วย 6 ราย พบ T315I mutation และอีก 2 ราย พบ kinase domain mutations อื่น ๆ¹⁰

การศึกษาในเฟส 3

การศึกษา ASCEMBL ทำการเปรียบเทียบ asciminib กับ bosutinib¹¹ ในผู้ป่วย CP CML ที่ได้รับยา กลุ่ม TKI รุ่นเก่าตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป และรักษาล้มเหลวหรือไม่สามารถทนต่อยาได้ โดยมีระดับ BCR-ABL1 transcripts มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1 ในช่วงเวลาที่คัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษาซึ่งภายหลังปรับเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยใหม่ โดยในการศึกษาจะรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยาและมี BCR-ABL1 transcripts มากกว่าร้อยละ 0.1 ด้วย การพบ T315I หรือ V299L mutation ในผู้ป่วย อาจไม่เหมาะสมในการศึกษานี้เนื่องจาก bosutinib ไม่ใช่ทางเลือกที่มีประสิทธิภาพเพียงพอสำหรับผู้ป่วย ผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มรับยาในอัตราส่วน 2 : 1 สำหรับการให้ asciminib 40 mg วันละ 2 ครั้ง (n = 157) หรือ bosutinib 500 mg วันละ 1 ครั้ง (n = 76) โดยพิจารณาจากการตอบสนองระดับเซลล์ที่ค่าพื้นฐาน การประเมินการกลายพันธุ์ที่ค่าพื้นฐานในผู้ป่วย 30 รายที่พบ kinase domain mutations ซึ่งรวมถึงผู้ป่วย 4 รายที่มี T315I mutation และผู้ป่วย 1 รายที่มี V299L mutation โดยจากเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทำให้ผู้ป่วย 5 รายหยุดเข้าร่วมการศึกษารั้งนี้ ในการศึกษาพบว่า อัตราประสบความสำเร็จของ MMR ที่ 24 สัปดาห์ของการรักษาของ asciminib และ bosutinib ได้แก่ ร้อยละ 25.5 และ 13.2 ตามลำดับ¹¹ ซึ่งอัตรานี้จะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 29.3 และ 13.2 ในการศึกษาที่ 48 สัปดาห์ของกลุ่มที่ได้รับ asciminib และ bosutinib ตามลำดับ¹² นอกจากนั้นผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์ในการตอบสนองระดับเซลล์ที่สมบูรณ์

(CCyR) พบว่า ที่ 48 สัปดาห์ อัตรา CCyR (เทียบเท่ากับ BCR-ABL1 transcripts น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1) ของ asciminib (ร้อยละ 50.8) จะมากกว่า bosutinib (ร้อยละ 33.7)¹¹ อัตราการตอบสนองระดับโมเลกุล MR4 (BCR-ABL1 น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 0.01) ที่ 48 สัปดาห์ของ asciminib (ร้อยละ 14) จะมากกว่า bosutinib (ร้อยละ 6.6) พบผู้ป่วยที่ล้มเหลวในการรักษาที่ระยะเวลา 48 สัปดาห์ตามนิยามของ ELN ในผู้ป่วยที่ได้รับ asciminib (ร้อยละ 48.4) น้อยกว่า bosutinib (ร้อยละ 80.3) และพบว่า ผู้ป่วยมีความทนต่อ asciminib ได้ดีกว่า และมีระดับความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าหรือเท่ากับ 3 น้อยกว่า bosutinib (ร้อยละ 54.5 เปรียบเทียบกับร้อยละ 67.1) รวมทั้งมีผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาเนื่องจากเกิดความเป็นพิษจาก asciminib (ร้อยละ 7.1) น้อยกว่า bosutinib (ร้อยละ 25)¹¹

การศึกษาความเป็นพิษของ asciminib

จากการศึกษาย้อนหลังแบบ multicenter ของ Pérez-Lamas และคณะ¹³ พบว่า ในผู้ป่วย CML จำนวน 77 ราย ที่ล้มเหลวจากการใช้ยาในกลุ่ม TKI รุ่นที่ 2 แล้วได้รับ asciminib พบว่า ค่าเฉลี่ยในการตรวจติดตามผล คือ 13.7 เดือน มีผู้ป่วย 22 ราย (ร้อยละ 28.5) หยุดการรักษา โดยผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 32) ไม่สามารถทนต่อยาได้ และผู้ป่วย 10 ราย (ร้อยละ 45) เกิดการดื้อยา ผู้ป่วยร้อยละ 55 มีรายงานว่าพบอาการไม่พึงประสงค์จาก asciminib และร้อยละ 18 อยู่ในระดับ 3-4 อาการที่พบบ่อยได้แก่ อ่อนเพลีย (ร้อยละ 18) thrombocytopenia (ร้อยละ 17) โลหิตจาง (ร้อยละ 12) และปวดข้อ (ร้อยละ 12) แต่ไม่พบอาการที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดหัวใจหรือการเกิดโรคหลอดเลือดอุดตัน (จากผู้ป่วยทั้งหมด 77 ราย) นอกจากนั้นพบว่ามีผู้ป่วยที่ต้องปรับขนาดยาหยุดยาชั่วคราว และหยุดใช้ยา คิดเป็นร้อยละ 26, 25 และ 9 ตามลำดับ¹² เมื่อพิจารณาความเป็นพิษของ asciminib พบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่ายาในกลุ่ม TKI ในเรื่อง โลหิตจาง อาการที่เกี่ยวข้องกับหัวใจและหลอดเลือด ภาวะน้ำท่วมปอด ท้องเสียและอาการบวม สำหรับความเสี่ยงในการเกิด cross-toxicity พบว่า thrombocytopenia, neu-

tropenia โลหิตจาง อ่อนเพลีย คลื่นไส้ และตับอ่อนอักเสบ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี *p*-value เท่ากับการให้ asciminib ร่วมกับยาตัวอื่น (combination therapy)

เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของ asciminib คือ การยับยั้งการทำงานของโปรตีน BCR-ABL1 โดยสามารถให้ร่วมกับยากกลุ่ม TKI รุ่นเดิมได้ ซึ่งจากการประเมินการใช้ยาในการศึกษาเฟส 1 เพื่อพิจารณาให้ asciminib คู่กับยากกลุ่ม TKI อาจช่วยเพิ่มการตอบสนองระดับโมเลกุลได้ จากข้อมูลการศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่า asciminib ช่วยเพิ่มการยับยั้ง BCR-ABL1 เมื่อให้ร่วมกับ imatinib, nilotinib หรือ dasatinib¹⁴ ในการศึกษาไม่พบ myristoyl-site mutation หรือ kinase domain mutation ในหลอดทดลองเมื่อให้ asciminib ร่วมกับ nilotinib และอีกการศึกษาพบว่า การให้ asciminib ร่วมกับ ponatinib ในหลอดทดลองที่เป็น murine models¹⁵ สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มี T315I mutation ซึ่งมีการกลายพันธุ์มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ตำแหน่ง

ข้อบ่งใช้ผู้ป่วยผู้ใหญ่⁸

ผู้ป่วยที่มี Ph+ CML ใน chronic phase ซึ่งก่อนหน้านี้ได้รับยากกลุ่ม TKI มาอย่างน้อย 2 ชนิด

ผู้ป่วยที่มี Ph+ CML ใน chronic phase และพบ T315I mutation

ขนาดยา⁸

ผู้ป่วยที่มี Ph+ CML ใน chronic phase ซึ่งก่อนหน้านี้ได้รับยากกลุ่ม TKI มาอย่างน้อย 2 ชนิด

ขนาดที่แนะนำคือ 80 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง ในเวลาเดียวกันของทุกวัน หรือ 40 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง ห่างกันทุก 12 ชั่วโมง แนะนำให้รับประทานยากับอาหาร โดยรับประทานยาก่อนรับประทานอาหาร 2 ชั่วโมง หรือ หลังอาหาร 1 ชั่วโมง

กรณีลดขนาดยาเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ขนาดที่แนะนำครั้งแรกคือ 40 mg รับประทานวันละ

1 ครั้ง หรือ 20 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง แล้วใช้จนกว่าผู้ป่วยจะไม่สามารถทนต่อยาได้จึงหยุดยา

ผู้ป่วยที่มี Ph+ CML ใน chronic phase และพบ T315I mutation

ขนาดที่แนะนำคือ 200 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง ห่างกันทุก 12 ชั่วโมง แนะนำให้รับประทานยากับอาหารโดยรับประทานยาก่อนรับประทานอาหาร 2 ชั่วโมง หรือ หลังอาหาร 1 ชั่วโมง

กรณีลดขนาดยาเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ขนาดที่แนะนำครั้งแรกคือ 160 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง แล้วใช้จนกว่าผู้ป่วยจะไม่สามารถทนต่อยาได้จึงหยุดยา

คำเตือนและข้อแนะนำในการใช้ยา⁸

1. การกดไขกระดูก อาจพบ thrombocytopenia และ neutropenia อย่างรุนแรงได้
2. ความเป็นพิษต่อดับอ่อน
3. ความดันโลหิตสูง
4. ภาวะภูมิไวเกิน
5. ความเป็นพิษต่อหัวใจ
6. ความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์ ยาทำให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ ดังนั้นควรแนะนำให้คุมกำเนิด

อาการไม่พึงประสงค์⁸

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 ได้แก่ การติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน การปวดเมื่อยกระดูกและกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย ผื่นขึ้น และท้องเสีย

ส่วนค่าความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่พบบ่อยมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 ได้แก่ จำนวน platelet, neutrophils และ lymphocyte ลดลง hemoglobin ลดลง triglyceride เพิ่มขึ้น creatine kinase เพิ่มขึ้น ALT เพิ่มขึ้น และ uric acid เพิ่มขึ้น

ข้อห้ามใช้ยา⁸

ไม่มี

การติดตามการใช้ยา⁸

1. การตรวจติดตาม CBC อย่างสม่ำเสมอ
2. การตรวจติดตามค่า lipase และ amylase และควรประเมินตับอ่อนอักเสบเมื่อมีการเพิ่มขึ้นของ lipase ร่วมกับอาการเกี่ยวกับทางเดินอาหาร
3. การตรวจติดตามความดันโลหิตอย่างสม่ำเสมอ
4. การตรวจติดตามสัญญาณและอาการเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดหัวใจ

สรุป

Asciminib ออกฤทธิ์จับกับ ABL myristoyl pocket อย่างเฉพาะเจาะจง ซึ่งแตกต่างกับยาในกลุ่ม TKI ที่ออกฤทธิ์จับที่ ATP binding-site ของ BCR-ABL จึงทำให้ asciminib มีประสิทธิภาพโดยรวมดีกว่า สามารถใช้

รักษาผู้ป่วย CML ที่เกิดการดื้อยาในกลุ่ม TKI และผู้ป่วยที่พบ T315I mutation ได้ รวมทั้งมีอาการไม่พึงประสงค์ที่น้อยกว่าด้วย asciminib สามารถใช้ได้ทั้ง monotherapy และ combination therapy อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยและควรมีการติดตามอย่างใกล้ชิดคือภาวะการกดไขกระดูก ความเป็นพิษต่อดับอ่อน และความดันโลหิตสูง นอกจากนั้นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงอีกเรื่องคือ อันตรกิริยาระหว่าง asciminib กับยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยใช้อยู่ เนื่องจากยาเปลี่ยนสภาพที่ตับและมีอันตรกิริยากับยาหลายตัว สำหรับประเทศไทยยาดังนี้ยังไม่ได้มีการขึ้นทะเบียนโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ดังนั้น asciminib จึงอาจเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษา CML ในอนาคตเมื่อยาได้รับการรับรองให้นำมาใช้ในประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

1. แสงสุรีย์ จูฑา, อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์, ชีรยา พัววิไล, ต้นตัญญี นำเบญจพล, วีระศักดิ์ นาวารวงศ์, อานูภาพ เลชะกุล, และคณะ. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ พ.ศ. 2554 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย; 2554 [สืบค้นเมื่อ 1 ก.ย. 2566]. สืบค้นจาก http://www.tsh.or.th/files_news/newsFile_20110509164226.pdf
2. เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธารัง. โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย; 2562 [สืบค้นเมื่อ 1 ก.ย. 2566]. สืบค้นจาก: <http://www.tsh.or.th/Knowledge/Details/67>
3. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-84. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
4. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv41-51. doi: 10.1093/annonc/mdx219.
5. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatta R, Bhatnagar B, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18(10):1385-415. doi: 10.6004/jnccn.2020.0047.
6. Choi EJ. Asciminib: the first-in-class allosteric inhibitor of BCR::ABL1 kinase. *Blood Res*. 2023;58(S1):S29-36. doi: 10.5045/br.2023.2023017.
7. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานสนับสนุนคุณภาพและมาตรฐานหน่วยบริการ. คู่มือแนวทางการรักษาโรคมะเร็งโลหิตวิทยาในผู้ใหญ่พ.ศ.2561เพื่อขอรับค่าบริการสาธารณสุขในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ; 2561 [สืบค้นเมื่อ 1 ก.ย. 2566]. สืบค้นจาก https://www.nhso.go.th/storage/files/shares/PDF/Protocol_UC02.pdf
8. Novartis Pharmaceuticals Corporation. SCEMBLIX® (asciminib) tablets, for oral use [Internet]. East Hanover (New Jersey): Novartis Pharmaceuticals Cor-

- poration; 2021 [cited 2023 Sep 1]. Available from: https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/scemblx.pdf
9. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2315-26. doi: 10.1056/NEJMoa1902328.
 10. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
 11. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021;138(21):2031-41. doi: 10.1182/blood.2020009984.
 12. Mauro MJ, Minami Y, Rea D, Hochhaus A, Lomaia E, Voloshin S, et al. Efficacy and safety results from assembl, a multicenter, open-label, phase 3 study of asciminib, a first-in-class STAMP inhibitor, vs bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after ≥ 2 prior tyrosine kinase inhibitors: update after 48 weeks. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):310. doi: 10.1182/blood-2021-152561.
 13. Pérez-Lamas L, Luna A, Boque C, Xicoy B, Giraldo P, Pérez López R, et al. Toxicity of asciminib in real clinical practice: analysis of side effects and cross-toxicity with tyrosine kinase inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1045. doi: 10.3390/cancers15041045.
 14. Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, Cowan-Jacob SW, Loo A, Furet P, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature*. 2017;543(7647):733-7. doi: 10.1038/nature21702.
 15. Eide CA, Zabriskie MS, Savage Stevens SL, Antelope O, Vellore NA, Than H, et al. Combining the allosteric inhibitor asciminib with ponatinib suppresses emergence of and restores efficacy against highly resistant BCR-ABL1 mutants. *Cancer Cell*. 2019;36(4):431-43: e5. doi: 10.1016/j.ccell.2019.08.004.

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

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 ม.ค. - เม.ย. 2567

Vol 34 No 1 Jan - Apr 2024