



## นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

- บทบาทเภสัชกรกับการจัดการปัญหาทางยาในคลินิกโรคมะเร็งชนิดก้อนของโรงพยาบาลศูนย์แห่งหนึ่ง .....121  
ปกรณ์ วรสินธุ์, สุธาร จันทะวงศ์, จินตนา ตั้งสิขณกุล
- การพัฒนาระบบเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาความเสี่ยงสูงแบบมีส่วนร่วม  
ณ แผนกผู้ป่วยใน ของโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง .....132  
อรอุมา บัวเบิก, รุจาภา โสมาบุตร
- การปรับปรุงระบบจ่ายยาผู้ป่วยในเพื่อลดความคลาดเคลื่อนด้านยา ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิแห่งหนึ่ง .....143  
เสริมสุข ละอองสุวรรณ, ขวัญชัย บุญรักษัย, กุสุมา แจ่มศักดิ์, ฐาปนัท นาคครุฑ

## รายงานผู้ป่วย (Case Report)

- กรณีศึกษาภาวะถอนยาจากเฟินทานิลในผู้ป่วยวิกฤตเด็ก .....155  
ณัฐธินิชา ศุภลักษณ์บันลือ, จุฑาทักษิณ เดชเกษม

## พิษวิทยา (Toxicology)

- ภาวะพิษจาก Digoxin .....165  
ฐิติพล เขาวลัักษณ์

## ข้อมูลยา (Drug Monograph)

- Fostemsavir: ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม gp120-directed attachment inhibitor .....176  
จุฑาภรณ์ โรจนรัตน์นางกูร
- Letermovir: ยาต้านไวรัสสำหรับป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส  
ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น .....185  
วรรณฉพร ผดุงพวง
- Follitropin delta: ยาในกลุ่ม recombinant human follicle stimulating hormone  
สำหรับผู้หญิงที่ใช้เทคโนโลยีช่วยเจริญพันธุ์ .....201  
สรารุฑ กิตติเกษมสุข

## (ต่อ... ปกหลัง)



# Thai Journal of Hospital Pharmacy

## วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล



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

### วัตถุประสงค์

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

### ที่ปรึกษา

#### (Consultants)

- รศ. ภญ. ธิดา นิงสานนท์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
ภญ. มยุระรี องค์กรเจริญ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
ภก. อำนวย พฤกษ์ภาคภูมิ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

### บรรณาธิการ

#### (Editor in Chief)

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

### รองบรรณาธิการ

#### (Associate Editors)

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

### กองบรรณาธิการ

#### (Editorial Board)

รศ.ดร.ภก. จีรพงศ์ สุขศิริวรพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ผศ.ภญ.เจนนิษฐ์ มีนวัฒนา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ผศ.ภญ. ศยามล สุขชา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ผศ.ภก. ศุภทัต ชุมนุมวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ศ.ภญ. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
รศ.ดร.ภก. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ผศ.ดร.ภญ. สิริพรรณ พัฒนาฤดี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ศ.ดร.ภญ. นฤมล เจริญศิริพรกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
รศ.ดร.ภก. เชิดชัย สุนทรภาส คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

รศ.ดร.ภก. ชีระ ฤทธิรอด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
รศ.ดร.ภญ. วีรวรรณ อุชายภิชาติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
รศ.ดร.ภญ. พัทธวีภา สุวรรณพรหม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
รศ.ดร.ภญ. ศิริตรี สุทธิจิตต์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
ผศ.ดร.ภญ. ภูขวัญ อรุณมานะกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
ผศ.ภญ. เรวดี เจนร่วมจิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
ผศ.ภก. ทวนธน บุญลือ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี  
ผศ.ภก. พีรวัฒน์ จินาทองไทย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี  
ผศ.ดร.ภก. แสวง วัชรชนกิจ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี  
รศ.ดร.ภญ. จุราพร พงศ์เวชรักษ์ 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. นวภรณ์ วิมลสาระวงศ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี  
ภญ. มณวรรตน์ เลหาจิรพันธ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช  
ภญ. อัมพร อยู่บาง สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

**ผู้จัดการวารสาร**  
(TJHP Manager)      ภญ. ปรานี ภิญญวัฒน์ยการ

**ฝ่ายศิลป์**  
(Graphic & Design)      ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ

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

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

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

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

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

# Thai Journal of Hospital Pharmacy

## วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 พ.ค. - ส.ค. 2567

Vol 34 No 2 May - Aug 2024

### นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

บทบาทเภสัชกรกับการจัดการปัญหาทางยาในคลินิกโรคเมะเร็งชนิดก้อนของโรงพยาบาลศูนย์แห่งหนึ่ง ..... 121	121
ปกรณ วรสินธุ์, สุธาร จันทะวงศ์, จินตนา ตั้งสิขณกุล	
การพัฒนากระบวนการเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาความเสี่ยงสูงแบบมีส่วนร่วม ณ แผนกผู้ป่วยใน ของโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง ..... 132	132
อรอุมา บัวเบิก, รุจาภา โสมมาบุตร	
การปรับปรุงระบบจ่ายยาผู้ป่วยในเพื่อลดความคลาดเคลื่อนด้านยา ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิแห่งหนึ่ง ..... 143	143
เสริมสุข ละอองสุวรรณ, ขวัญชัย บุญรักชัย, กุสุมา แจ่มศักดิ์, ฐาปนัท นาคครุฑ	

### รายงานผู้ป่วย (Case Report)

กรณีศึกษาภาวะถอนยาจากเฟินทานิลในผู้ป่วยวิกฤตเด็ก ..... 155	155
ณัฐธินิชา ศุภลักษณ์บันลือ, จุฑาลักษณ์ เดชเกษม	

### พิษวิทยา (Toxicology)

ภาวะพิษจาก Digoxin ..... 165	165
ฐิติพล เขียวลักษณ์	

### ข้อมูลยา (Drug Monograph)

Fostemsavir: ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม gp120-directed attachment inhibitor ..... 176	176
จุฑาภรณ์ โรจนรัตน์นางกูร	
Letemovir: ยาต้านไวรัสสำหรับป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น ..... 185	185
วรรณพร ผดุงพวง	
Follitropin delta: ยาในกลุ่ม recombinant human follicle stimulating hormone สำหรับผู้หญิงที่ใช้เทคโนโลยีช่วยเจริญพันธุ์ ..... 201	201
สรารุช กิตติเกษมสุข	

### บทความปริทัศน์ (Review Article)

Rezafungin: ทางเลือกใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบบูรณาการ ..... 218	218
สุวิชา สเวกกุลชล	
ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มกระตุ้นตัวรับเพปไทด์ตัวเหมือนกลูคาگونชนิดที่ 1 และ กลุ่มยับยั้งโซเดียมกลูโคสโคทรานสปอร์ตเตอร์ชนิดที่ 2 ..... 229	229
ธนาพร คุ่มสว่าง	
ประสิทธิภาพของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในการลดน้ำหนักสำหรับผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ร่วมด้วย ..... 244	244
กันต์กนก ชัยผดุง	

### การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

Ritlecitinib: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคผมร่วงเป็นหย่อม ..... 261	261
สุวิชา สเวกกุลชล	

## บทบรรณาธิการ

วารสารฉบับที่ 2 ของปี พ.ศ. 2567 มีบทความน่าอ่านน่าติดตาม จำนวน 12 เรื่อง

กลุ่มบทความประเภทนิพนธ์ต้นฉบับ จำนวน 3 บทความ ล้วนแสดงถึงการปฏิบัติการของเภสัชกรเพื่อแก้ปัญหาเชิงระบบทำให้เกิดความปลอดภัยแก่ผู้ป่วย ได้แก่ 1) บทบาทเภสัชกรกับการจัดการปัญหาทางยาในคลินิกโรคมะเร็งชนิดก้อนของโรงพยาบาลศูนย์แห่งหนึ่ง 2) การพัฒนาระบบเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาความเสี่ยงสูงแบบมีส่วนร่วม แผนกผู้ป่วยใน โรงพยาบาลแห่งหนึ่ง และ 3) การปรับปรุงระบบจ่ายยาผู้ป่วยในเพื่อลดความคลาดเคลื่อนด้านยาในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิแห่งหนึ่ง

ลำดับต่อมาเป็นบทความรายงานผู้ป่วย เรื่อง กรณีศึกษาภาวะถอนยาจากเฟนทานิลในผู้ป่วยวิกฤตเด็ก บทความนี้ทำให้ทราบว่าต้องระมัดระวังการใช้ยากลุ่มโอปิออยด์เพื่อมิให้เกิดภาวะถอนยาและหากเกิดขึ้นแล้วจะแก้ปัญหาอย่างไร

การใช้ digoxin ในผู้ป่วย ต้องให้ความระมัดระวังเพราะมีดัชนีการรักษาแคบ มีโอกาสเกิดพิษได้มาก ดังปรากฏในบทความพิษวิทยาพร้อมทั้งรายงานอาการและการดูแลผู้ป่วยในบทความเรื่อง ภาวะพิษจาก Digoxin

บทความข้อมูลยา 3 บทความ ล้วนเป็นยาใหม่ ได้แก่ 1) Fostemsavir: ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม gp120-directed attachment inhibitor 2) Letemovir: ยาด้านไวรัสสำหรับป้องกันและรักษาการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น 3) Follitropin delta: ยาในกลุ่ม recombinant human follicle stimulating hormone สำหรับผู้หญิงที่ใช้เทคโนโลยีช่วยเจริญพันธุ์

บทความปริทัศน์อีก 3 บทความ 1) Rezafungin: ทางเลือกใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน 2) ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มกระตุ้นตัวรับเพปไทด์ตัวเหมือนกลูคากอนชนิดที่ 1 และ กลุ่มยับยั้งโซเดียมกลูโคสโคทรานสปอร์ตเตอร์ ชนิดที่ 2 และ 3) ประสิทธิภาพของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในการลดน้ำหนักสำหรับผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ร่วมด้วย

สุดท้าย บทความการศึกษาต่อเนื่อง เรื่อง Ritlecitinib: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคผมร่วงเป็นหย่อม จำนวน 2.5 หน่วยกิต

รองศาสตราจารย์ ดร. เภสัชกรหญิง บุษบา จินดาวิจักษณ์  
บรรณาธิการ

## บทบาทเภสัชกรกับการจัดการปัญหาทางยาในคลินิกโรคมะเร็งชนิดก้อน ของโรงพยาบาลศูนย์แห่งหนึ่ง

### The Pharmacist's Role in Drug-Related Problem Management at a Cancer Clinic in a Tertiary Care Hospital

ปกรณ์ วรสินธุ์, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม),  
ป. บัณฑิตชั้นสูง (เภสัชบำบัด)  
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น  
ผู้เขียนหลัก e-mail: Pakornv11@gmail.com

Pakorn Vorasin, PharmD,  
Higher Grad. Dip. (Pharmacotherapy)  
Pharmacy Department, Khon Kaen Hospital  
Corresponding author e-mail: Pakornv11@gmail.com

สุธาร จันทะวงศ์, ภ.บ., วท. (เภสัชบำบัด)  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
e-mail: suthch@kku.ac.th

Suthan Chanthawong, B.Sc. (Pharm), BCP.  
Faculty of Pharmacy, Khon Kaen University  
e-mail: suthch@kku.ac.th

จินตนา ตั้งสีชมนกุล, ภ.บ., วท.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)  
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น  
e-mail: tanakulkae@gmail.com

Jintana Tangsitchanakul, B.Sc. (Pharm),  
M.Sc. (Clinical Pharmacy)  
Pharmacy Department, Khon Kaen Hospital  
e-mail: tanakulkae@gmail.com

#### บทคัดย่อ

**บทนำ:** เภสัชกรมีบทบาทสำคัญในการบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยมะเร็งร่วมกับทีมสหวิชาชีพ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพและเกิดความปลอดภัยมากที่สุด

**วัตถุประสงค์:** เพื่อวิเคราะห์ชนิดของปัญหาทางยา สาเหตุของปัญหา การจัดการปัญหาทางยาโดยเภสัชกร อัตราการยอมรับจากแพทย์ และความมีนัยสำคัญทางคลินิกต่อการจัดการปัญหาทางยาของเภสัชกร

**วิธีการวิจัย:** ศึกษาย้อนหลังโดยสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยที่เข้ารับยารักษา มะเร็ง ณ อาคารรังสีรักษา โรงพยาบาลขอนแก่นซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์แห่งหนึ่ง ตั้งแต่วันที่ 1 พฤษภาคม 2564 ถึง 30 เมษายน 2565 ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ชนิดของปัญหาทางยา การแก้ไขปัญหาโดยเภสัชกร การยอมรับจากแพทย์และความมีนัยสำคัญทางคลินิก วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและนำเสนอเป็น ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

#### Abstract

**Background:** Pharmacists have a crucial role in providing pharmaceutical care to cancer patients, working alongside the multidisciplinary professional team to ensure that patients receive the safest and most efficient therapy.

**Objective:** This study aims to analyze the types of drug-related problems (DRPs), their causes, the role of pharmacists in their resolution, the rate of physician acceptance of these recommendations by pharmacists, and their clinical significance.

**Methods:** A retrospective study was conducted. Data from electronic databases of patients receiving anti-cancer drugs at the radiotherapy building at Khon Kaen Hospital, a tertiary care hospital, from May 1, 2022, to April 30, 2023, were included. Data on patient demo-

รับบทความ: 11 กรกฎาคม 2566

แก้ไข: 25 มิถุนายน 2567

ตอบรับ: 29 มิถุนายน 2567

**ผลการศึกษา:** พบปัญหาทางยาอย่างน้อย 1 ครั้ง ในผู้ป่วย 590 ราย จำนวน 909 ครั้ง ปัญหาด้านความปลอดภัยเป็นปัญหาหลักที่พบ (ร้อยละ 96.6) โดยส่วนใหญ่เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการออกฤทธิ์ของยา (ร้อยละ 82.2) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ปลายประสาทอักเสบ (ร้อยละ 17.7) อาการมือและเท้าผิปกติ (ร้อยละ 15.1) และภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (ร้อยละ 8.4) เภสัชกรให้คำปรึกษากับผู้ป่วยร้อยละ 80.5 จัดการอาการไม่พึงประสงค์ร่วมกับแพทย์ร้อยละ 15.2 ปัญหาด้านประสิทธิผลการรักษาทำให้ผลการรักษาไม่เป็นไปตามเป้าหมาย (ร้อยละ 1.8) เกิดจากการรับประทานยาน้อยกว่าปกติ ไม่รับประทานยาหรือได้รับคำแนะนำข้อมูลไม่ครบถ้วน โดยรวม เภสัชกรให้คำแนะนำและปรับเปลี่ยนฉลากยา โดยทำงานร่วมกับแพทย์ การแก้ไขปัญหามีการยอมรับจากแพทย์ร้อยละ 94.7 และสามารถป้องกันพิษต่ออวัยวะสำคัญได้ (ร้อยละ 79.6)

**สรุป:** เภสัชกรมีหน้าที่ติดตาม ป้องกัน และแก้ไขปัญหาด้านความปลอดภัยจากยาเคมีบำบัด การให้ข้อมูล ทบทวนรายการยา และคำแนะนำเกี่ยวกับยาเคมีบำบัด จึงถือเป็นบทบาทที่สำคัญอีกอย่างหนึ่ง เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด

graphics, types of drug problems, pharmacists' interventions, and physician acceptance rates with clinical significance were collected. All data were analyzed with descriptive statistics and presented as frequency, percentage, mean, and standard deviation.

**Results:** A total of 590 patients who reported at least one episode of a drug-related problem (DRP) were included in the study. A total of 909 DRPs were reported. The primary type of DRPs was safety-related (96.6%), mainly concerning adverse effects from drug mechanisms of action (82.2%). Common adverse effects included neuropathy (17.7%), hand-foot syndrome (15.1%), and neutropenia (8.4%). Pharmacists provided medication counseling to 80.5% of patients and collaborated with physicians to resolve adverse effects in 15.2% of cases. There were 1.8% of cases that did not achieve the intended treatment efficacy level, attributed to lower drug intake, medication omissions, and inadequate instructions or prescription information. Overall, pharmacists provided instructions and changed labels in cooperation with physicians, and 94.7% of these interventions were accepted, resulting in the prevention of chemotherapy toxicity to organs (79.6%).

**Conclusion:** Pharmacists play a crucial role in monitoring, preventing, and resolving adverse effects caused by chemotherapy. Providing information, reviewing drug lists, and giving recommendations on chemotherapy are thus essential roles of pharmacists in helping patients receive effective and safe drug therapy.

**คำสำคัญ:** ปัญหาทางยา; ยารักษามะเร็ง; บทบาทของเภสัชกร; คลินิกโรคมะเร็ง

**Keyword:** drug-related problems (DRPs); chemotherapy; pharmacist role; cancer clinic

**การอ้างอิงบทความ:**

ปกรณ วรสินธุ์, สุธาร จันทะวงศ์, จินตนา ตั้งสิขมณกุล. บทบาทเภสัชกรกับการจัดการปัญหาทางยาในคลินิกโรคมะเร็งชนิดก้อนของโรงพยาบาลศูนย์แห่งหนึ่ง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(2):121-31.

**Citation:**

Vorasin P, Chanthawong S, Tangsitchanakul J. The pharmacist's role in drug-related problem management at a cancer clinic in a tertiary care hospital. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(2):121-31.

**บทนำ**

ปัจจุบันโรคมะเร็งถือเป็นหนึ่งในปัญหาสำคัญของประเทศไทยเนื่องจากส่งผลกระทบต่อชีวิตของประชากรและเศรษฐกิจทั้งทางตรงและทางอ้อมของประเทศ จากสถิติปี พ.ศ. 2563 จากสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นโดยมีผู้ป่วยใหม่ที่เข้ารับบริการจำนวน 9,842 คน พบว่าเป็นผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 2,890 คน (ร้อยละ 29.4) โดยโรคมะเร็งที่พบบ่อย 5 อันดับ ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งตับและท่อน้ำดี มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม และมะเร็งปากมดลูก ตามลำดับ<sup>1</sup> โดยการรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยมะเร็ง ได้แก่ การรักษาด้วยการผ่าตัด รังสีรักษา ยาเคมีบำบัด ยาฮอร์โมนบำบัด หรือการรักษาด้วยยาแบบมุ่งเป้า เป็นต้น<sup>2</sup>

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาหลักหรือใช้ร่วมกับการรักษาอื่น ซึ่งยาเคมีบำบัดจัดเป็นกลุ่มยาที่มีความเสี่ยงสูง และออกฤทธิ์ทำลายเซลล์ของร่างกายที่แบ่งตัวปกติได้ ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง นอกจากนี้ยาเคมีบำบัดยังมีดัชนีในการรักษาแคบ และวิธีการบริหารยาที่ค่อนข้างซับซ้อน จึงมีโอกาสเกิดปัญหาจากการใช้ยาได้ง่าย<sup>1-3</sup>

เภสัชกรมีบทบาทสำคัญในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งด้านการใช้ยาเคมีบำบัด ในกระบวนการสั่งจ่ายยา การเตรียมผสมยา การบริหารยา และติดตามผลการรักษาและอาการหลังรับยาเคมีบำบัด เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพและเกิดความปลอดภัยสูงสุด นอกจากนี้เภสัชกรยังมีบทบาทในการร่วมวางแผนการ

รักษากับทีมสหวิชาชีพ การให้ข้อมูลและคำแนะนำด้านยาแก่ผู้ป่วยและทีมสหวิชาชีพ และการบริหารทางเภสัชกรรม<sup>3-5</sup> ปัจจุบันการบริหารทางเภสัชกรรมในคลินิกผู้ป่วยโรคมะเร็งได้มีการเปลี่ยนแปลงไปจากแต่ก่อนโดยเฉพาะหลังการระบาดของเชื้อไวรัสโควิด-19<sup>6,7</sup> รวมไปถึงการค้นพบยาใหม่เพิ่มขึ้น แนวทางการรักษาในต่างประเทศมีการเปลี่ยนแปลง โดยเริ่มมีการใช้ยาเคมีบำบัดชนิดรับประทานและยามุ่งเป้า<sup>8,9</sup> ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงรุนแรงและหากผู้ป่วยไม่สามารถสื่อสารกับบุคลากรทางการแพทย์ถึงอาการข้างเคียงนั้นได้อาจทำให้เกิดปัญหาทางยาและส่งผลกระทบต่อการรักษาได้<sup>10,11</sup> ดังนั้นบทบาทของเภสัชกรที่ดูแลผู้ป่วยมะเร็งในการให้คำแนะนำและจัดการปัญหาทางยาอาจเปลี่ยนแปลงไป จึงควรมีการวิเคราะห์บทบาทเภสัชกรด้านการแก้ไขปัญหาทางยาในผู้ป่วยโรคมะเร็ง เพื่อให้ทราบถึงบทบาทของเภสัชกรที่ดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งในปัจจุบัน

**วัตถุประสงค์**

เพื่อวิเคราะห์ชนิดของปัญหาทางยา สาเหตุของปัญหาและการจัดการปัญหาทางยาโดยเภสัชกร รวมทั้งอัตราการยอมรับจากแพทย์ และความมีนัยสำคัญทางคลินิกต่อการจัดการปัญหาทางยาของเภสัชกรที่คลินิกโรคมะเร็ง

**วิธีวิจัย**

การวิจัยเป็นเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง วิเคราะห์

บทบาทของเภสัชกรต่อการจัดการปัญหาทางยาในคลินิกโรคมะเร็งในโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น ทำการศึกษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น ที่เข้ารับการรักษาช่วงเดือนพฤษภาคม 2564 – เดือนเมษายน 2565 (12 เดือน) จากการประมาณการว่าตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษามีผู้ป่วยเข้ารับการรักษา 8376 ราย จึงสามารถคำนวณกลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 382 ราย<sup>12</sup> และเป็นกลุ่มที่ให้ข้อมูลได้สมบูรณ์ กรณีข้อมูลไม่ครบถ้วนและได้กลุ่มตัวอย่างน้อยกว่า 382 ราย ต้องเก็บตัวอย่างเพิ่มร้อยละ 10 หากเป็นผู้ป่วยรายเดิม แต่มีการติดตามโดยเภสัชกรมากกว่า 1 ครั้งจะบันทึกเป็นการเกิดปัญหาด้านยาใหม่ทุกครั้ง โดยมีเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออกดังนี้

#### เกณฑ์การคัดเข้า

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งชนิดก้อน (solid tumor) ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ยาด้านมะเร็งแบบมุ่งเป้า หรือยาฮอร์โมนบำบัดทุกรายในอาคารรังสีรักษาโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น ในช่วงเดือนพฤษภาคม 2564 – เดือนเมษายน 2565 (12 เดือน)

#### เกณฑ์การคัดออก

1. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถค้นหาประวัติการรักษาได้
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยา

3. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสืบค้นข้อมูลการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยาหรืออาการไม่พึงประสงค์ได้

เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน แพ้มประวัติการรักษา และบันทึกข้อมูลลงโปรแกรมคอมพิวเตอร์เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ โดยข้อมูลที่ได้เป็นการประเมินของเภสัชกรในคลินิกโรคมะเร็ง และทำการเก็บข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกรหัสผู้ป่วยซึ่งจัดทำรหัสอาสาสมัครเพื่อใช้แทนหมายเลขโรงพยาบาล (hospital number; HN) ในการเก็บข้อมูล ประกอบด้วย

- ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง การวินิจฉัยโรคมะเร็งและระยะ สูตรยาเคมีบำบัด โรคประจำตัว ประวัติแพ้ยา และยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับรวม

- ส่วนที่ 2 ชนิดและสาเหตุของปัญหาทางยา
- ส่วนที่ 3 การแก้ไขปัญหาโดยเภสัชกร (intervention)
- ส่วนที่ 4 การยอมรับจากแพทย์ในการแก้ไขปัญหาโดยเภสัชกรและความมีนัยสำคัญทางคลินิก

#### สถิติที่ใช้และวิธีวิเคราะห์

ใช้โปรแกรม Microsoft Excel ในการเก็บบันทึกข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลเชิงประชากรศาสตร์ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย การแก้ไขปัญหาโดยเภสัชกร ผลการแก้ไขปัญหาและการยอมรับจากแพทย์ โดยใช้สถิติพรรณนา แจกแจงข้อมูลเชิงลำดับ นำเสนอในรูปแบบค่าเฉลี่ย ร้อยละ และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากการแจกแจงข้อมูลไม่ปกติจะนำเสนอในรูปแบบค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด และค่าสูงสุด

#### คำนิยามในการวิจัย

**การบริบาลทางเภสัชกรรม** (pharmaceutical care)<sup>13</sup> หมายถึง หน้าที่ความรับผิดชอบของเภสัชกรในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกี่ยวข้องกับยาโดยตรง เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ในการรักษา คือ การช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น ผ่านการทำงานร่วมกันทั้งผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ในการออกแบบ ดำเนินการ และติดตามแผนการรักษาที่จะได้ผลลัพธ์การรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

**ปัญหาทางยา** (drug-related problems; DRPs)<sup>14</sup> หมายถึง เหตุการณ์หรือปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยยาที่ส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ทางการรักษาของผู้ป่วยตามเกณฑ์ของ Pharmaceutical Care Network Europe version 9

**อาการไม่พึงประสงค์ทางยา** (adverse drug reactions; ADRs)<sup>15,16</sup> หมายถึง การตอบสนองของร่างกายต่อยาที่เป็นพิษ เช่น การบาดเจ็บ ความเจ็บปวดหรืออันตราย โดยเกิดขึ้นจากการใช้ยาในขนาดปกติในมนุษย์สำหรับป้องกัน วินิจฉัย หรือรักษาโรค โดยในการศึกษานี้แบ่งเป็น 2 ประเภทคือ type A เป็นอาการที่เกิดจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา สัมพันธ์กับขนาดของยาที่ใช้

หรืออัตราเร็วในการบริหารยา มีรายงานในขั้นตอนวิจัยทดลองยา สามารถพบได้บ่อยเมื่อมีการใช้ยา และ type B เป็นอาการที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้ ไม่สัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ไม่พบรายงานในขั้นตอนวิจัยทดลองยา พบได้น้อย

**การแก้ไข้ปัญหา** (intervention)<sup>17</sup> หมายถึง คำแนะนำของเภสัชกรที่เกิดขึ้นเพื่อแก้ไข้ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาในผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ในทุกขั้นตอนของกระบวนการทางยา

**อัตราการยอมรับจากแพทย์** (physician acceptance rate)<sup>17</sup> หมายถึง ร้อยละของการดำเนินการของแพทย์อายุรกรรมมะเร็งจากการแก้ไข้ปัญหาทางยาของเภสัชกร

**ความมีนัยสำคัญทางคลินิกของเภสัชกรในการบริหารทางเภสัชกรรม** (clinically significant) หมายถึง การปฏิบัติหน้าที่ของเภสัชกรในการประเมินความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา รวมทั้งการที่เภสัชกรช่วยแก้ไข้หรือป้องกันปัญหาด้านยา เพื่อป้องกันการเกิดปัญหาทางยา แบ่งเป็น 5 ระดับซึ่งดัดแปลงจาก clinical pharmacy services in oncology clinics (Wong SW, Gray ES)<sup>18</sup> ดังนี้

**ระดับ 1** มีนัยสำคัญอย่างมาก (potentially life-saving) หมายถึง การให้การแก้ไข้ปัญหาของเภสัชกรสามารถป้องกันการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้

**ระดับ 2** มีนัยสำคัญมาก (very significant) หมายถึง การให้การแก้ไข้ปัญหาของเภสัชกรสามารถป้องกันพิษหรือป้องกันการทำลายอวัยวะสำคัญของผู้ป่วยได้

**ระดับ 3** มีนัยสำคัญ (significant) หมายถึง การแก้ไข้ปัญหาของเภสัชกรสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหรือทำให้การรักษาเป็นไปตามมาตรฐานการรักษา

**ระดับ 4** อาจจะมีนัยสำคัญทางคลินิก (minor significant) การแก้ไข้ปัญหาของเภสัชกรอาจจะมีหรืออาจจะไม่ทำให้ผลการรักษาผู้ป่วยดีขึ้น

**ระดับ 5** ไม่มีนัยสำคัญ (no effect) หมายถึง แม้ว่าจะเภสัชกรจะให้การแก้ไข้ปัญหาแต่ไม่มีผลต่อการรักษาผู้ป่วย

## ผลการวิจัย

จากการวิเคราะห์บทบาทเภสัชกรด้านการจัดการปัญหาทางยาในคลินิกโรคมะเร็งในโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่นตั้งแต่เดือนพฤษภาคม 2564 ถึงเดือนเมษายน 2565 ผู้ป่วยผ่านเกณฑ์การคัดเข้าและสามารถวิเคราะห์ปัญหาทางยาโดยเภสัชกร มีจำนวน 590 ราย (ร้อยละ 66.8) จากผู้ป่วยทั้งหมด 833 คน แบ่งผลการศึกษาออกเป็น 5 ส่วน ดังนี้

### ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่สามารถวิเคราะห์ปัญหาทางยาได้

ผู้ป่วยที่เกิดปัญหาทางยาจำนวน 590 ราย อายุเฉลี่ย 56.9±11.4 ปี เป็นผู้ป่วยหญิง ร้อยละ 58.0 ผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก 153 (ร้อยละ 25.9) และ 437 (ร้อยละ 74.1) ราย ตามลำดับ ชนิดของมะเร็งที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยมากที่สุด 5 อันดับแรก ได้แก่ มะเร็งลำไส้ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งรังไข่และท่อนำไข่ และมะเร็งตับและท่อน้ำดี ตามลำดับ สูตรยาเคมีบำบัดที่มีการใช้มากที่สุดได้แก่ capecitabine/oxaliplatin (CAPEOX), capecitabine monotherapy และ paclitaxel/carboplatin สูตรยาอื่น ๆ เช่น ยาเคมีบำบัดสูตรเดี่ยว ยามุ่งเป้าชนิดรับประทานและฉีด immunotherapy เป็นต้น ดังแสดงในตารางที่ 1

### ส่วนที่ 2 ชนิดและสาเหตุของปัญหาทางยา

พบปัญหาทางยาจำนวน 909 ครั้ง ซึ่งสามารถจำแนกชนิดของปัญหาทางยา สาเหตุของปัญหาทางยา และการแก้ไข้ปัญหาทางยาที่เกิดขึ้น ดังนี้

**ปัญหาด้านความปลอดภัย** (treatment safety) พบมากที่สุด จำนวน 878 ครั้ง (ร้อยละ 96.6) โดยผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากกลไกการออกฤทธิ์ของยา (ชนิด A) 747 ครั้ง (ร้อยละ 82.2) และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้และไม่เกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของยา (ชนิด B) 131 ครั้ง (ร้อยละ 14.4)

**ปัญหาด้านประสิทธิผลของการรักษา** (treatment effective) พบจำนวน 31 ครั้ง (ร้อยละ 3.4) ส่วนใหญ่อาจทำผลการรักษาด้วยยาไม่ได้ตามเป้าหมาย

ทั้งหมด 16 ครั้ง (ร้อยละ 1.8) รองลงมาคือปัญหาที่เกิดจากยาไม่มีประสิทธิผลแม้จะมีการใช้ที่ถูกต้อง 11 ครั้ง (ร้อยละ 1.2) และผู้ป่วยมีอาการและไม่ได้รับยาที่มีข้อบ่งใช้ 4 ครั้ง (ร้อยละ 0.4) ดังแสดงใน **ตารางที่ 2**

การเกิดปัญหาทางยาเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ ซึ่งผู้วิเคราะห์เลือกสาเหตุได้มากที่สุดไม่เกิน 3 ข้อ จากปัญหาทางยาทั้งหมด 909 ครั้งพบส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับยา (ร้อยละ 96.6)

โดยสูตรยาเคมีบำบัดที่พบอาการไม่พึงประสงค์มากที่สุด ได้แก่ CAPEOX, capecitabine monotherapy, FOLFOX คิดเป็นร้อยละ 20.3, 10.5, และ 9.0 ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์ชนิด A ที่พบมากที่สุด ได้แก่ ปลายประสาทอักเสบ (neuropathy) กลุ่มอาการมือและเท้าผิดปกติ (hand-foot syndrome) ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) คิดเป็นร้อยละ 17.7, 15.1, และ 8.4 ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์ชนิด B ได้แก่ ผื่นแพ้

**ตารางที่ 1** ลักษณะกลุ่มตัวอย่างที่สามารถวิเคราะห์ปัญหาทางยาได้ (จำนวน 590 ราย)

ลักษณะกลุ่มตัวอย่าง	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
อายุเฉลี่ย ± (S.D.), ปี	56.9 ± 11.4	
เพศชาย	248	42.0
เพศหญิง	342	58.0
ผู้ป่วยใน	153	25.9
ผู้ป่วยนอก	437	74.1
ชนิดของมะเร็ง		
มะเร็งลำไส้	201	34.0
มะเร็งเต้านม	109	18.5
มะเร็งปอด	89	15.1
มะเร็งรังไข่และท่อนำไข่	40	6.8
มะเร็งตับและท่อน้ำดี	35	6.0
มะเร็งปากมดลูก	18	3.0
มะเร็งชนิดอื่น ๆ	98	16.6
สูตรยาเคมีบำบัด		
Capecitabine/oxaliplatin (CAPEOX)	95	16.1
Capecitabine monotherapy	65	11.0
Paclitaxel/carboplatin	55	9.3
Paclitaxel monotherapy	44	7.5
Folinic acid/fluorouracil/oxaliplatin (FOLFOX)	31	5.3
Cisplatin/5-FU	30	5.1
อื่น ๆ	270	45.8

## ตารางที่ 2 ชนิดของปัญหาทางยา

ปัญหาทางยา	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
P 1 ด้านประสิทธิผลของการรักษา	31	3.4
P 1.1 ไม่ได้ผลจากการรักษาแม้จะมีการใช้ยาอย่างถูกต้อง	11	1.2
P 1.2 ผลการรักษาด้วยยาไม่ได้ตามเป้าหมาย	16	1.8
P 1.3 มีอาการหรือข้อบ่งชี้ที่ไม่ได้รับการรักษา	4	0.4
P 2 ด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา		
P 2.1 เกิด/อาจเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับยา	878	96.6
<b>รวม</b>	<b>909</b>	<b>100</b>

ยา (skin rash) โดยผู้ป่วยเกิดผื่นหลังจากได้รับยาและผื่นเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับยาซ้ำร้อยละ 10.1 และภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ซึ่งเกิดขณะผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดชนิดฉีดทางหลอดเลือดร้อยละ 4.3

ปัญหาด้านประสิทธิผลของการรักษาซึ่งทำให้ผลการรักษาไม่เป็นไปตามเป้าหมายส่วนใหญ่เกิดจากรับประทานยาน้อยกว่าปกติหรือไม่รับประทานยาเลย (ร้อยละ 1.2) นอกจากนี้การได้รับคำแนะนำหรือข้อมูลยาไม่ครบถ้วน (ร้อยละ 0.6) ยังส่งผลต่อการรับประทานยาของผู้ป่วยได้ดังแสดงในตารางที่ 3

### ส่วนที่ 3 การแก้ไขปัญหาโดยเภสัชกร

เภสัชกรได้มีส่วนร่วมในการแก้ไขปัญหาทางยาทั้งหมด 909 ครั้ง โดยวิธีแก้ไขปัญหาที่ใช้มากที่สุดคือการแก้ไขปัญหากับผู้ป่วย ให้คำปรึกษา การสังเกตและปฏิบัติตัวเมื่อมีอาการไม่พึงประสงค์กับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด 732 ครั้ง (ร้อยละ 80.5) รองลงมาคือการแก้ไขปัญหากับแพทย์ผู้สั่งใช้ยา 172 ครั้ง (ร้อยละ 18.9) โดยการร่วมพิจารณาแก้ไขปัญหาด้านยากับผู้สั่งยา 138 ครั้ง (ร้อยละ 15.2) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการร่วมพิจารณาการแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์ชนิด B 131 ครั้ง (ร้อยละ 14.4) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 4

### ส่วนที่ 4 การยอมรับจากแพทย์ในการแก้ไขปัญหาโดยเภสัชกรและความมีนัยสำคัญทางคลินิก

เภสัชกรทำการแก้ไขหรือป้องกันปัญหาทางยาที่

อาจจะเกิดขึ้นกับแพทย์ผู้สั่งใช้ยาทั้งหมด 172 ครั้งระดับความมีนัยสำคัญทางคลินิกที่สำคัญมาก การแก้ไขปัญหาโดยเภสัชกรสามารถป้องกันพิษหรือป้องกันการทำลายอวัยวะสำคัญของผู้ป่วยได้ 137 ครั้ง (ร้อยละ 79.6) ซึ่งแพทย์ให้การยอมรับ 163 ครั้ง (ร้อยละ 94.7) ในส่วนที่แพทย์ไม่ยอมรับเนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่นนอกเหนือจากที่เภสัชกรเสนอให้แก้ไขปัญหาทางยา ดังแสดงในตารางที่ 5

### อภิปรายผล

จากการวิเคราะห์บทบาทของเภสัชกรในการจัดการปัญหาที่คลินิกโรคเมเร็งก้อนหลังเป็นระยะเวลา 1 ปี พบปัญหาทางยาในผู้ป่วยโรคเมเร็ง 590 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่พบปัญหาด้านยาเป็นผู้ป่วยนอกร้อยละ 74.1 ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่รับยารักษาโรคเมเร็งทางหลอดเลือดดำไม่เกิน 1 วันหรือยารักษาเมเร็งชนิดเม็ดไปรับประทานที่บ้านโดยเป็นไปตามแนวทางการรักษาช่วงการระบาดของเชื้อไวรัสโควิด-19 และนโยบายลดความแออัดของผู้ป่วยในโรงพยาบาลซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า<sup>6,7</sup> ปัญหาทางยาพบจำนวน 909 ครั้ง ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้าที่พบปัญหาทางยา 1,348 ครั้ง<sup>4</sup> อาจเกิดจากกระบวนการติดตามปัญหาด้านยา ระยะเวลาการศึกษา และขนาดโรงพยาบาลที่แตกต่างกัน จึงทำให้จำนวนของปัญหาทางยาแตกต่างกันได้

ชนิดของปัญหาทางยาพบมากที่สุดคือปัญหาด้าน  
ความปลอดภัยซึ่งอาจเกิดจากอาการไม่พึงประสงค์ของ  
ยาร้อยละ 96.6 มากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบปัญหา

ทางยาจากอาการไม่พึงประสงค์เพียงร้อยละ 78.14 ทั้งนี้  
อาจเป็นเพราะการศึกษาก่อนหน้านี้เป็นการศึกษาเฉพาะ  
ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดแบบฉีด แต่การศึกษานี้

**ตารางที่ 3** สาเหตุการเกิดปัญหาด้านยา

สาเหตุของปัญหาด้านยา	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
C 1 การเลือกใช้ยา		
C 1.3 อันตรกิริยาระหว่างยากับยา	2	0.2
C 1.5 ไม่ได้รับยาหรือได้รับยาไม่ครบแม้จะมีการใช้ยาที่ถูกต้อง	4	0.4
C 3 การเลือกขนาดยา		
C 3.1 ต่ำเกินไปหรือสูงเกินไป	2	0.2
C 3.5 คำสั่งของระยะเวลาการให้ยาไม่ถูกต้อง ไม่ชัดเจนหรือขาดหาย	7	0.8
C 5 การจ่ายยา		
C 5.2 ไม่ได้ข้อมูลที่เป็นหรือได้รับคำแนะนำการใช้ยาไม่ครบถ้วน	5	0.6
C 7 สาเหตุจากผู้ป่วย		
C 7.1 ผู้ป่วยรับประทานยาน้อยกว่าปกติหรือไม่รับประทานยาเลย	11	1.2
C 9 อื่น ๆ		
C 9.2 เกิด/อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับยา	878	96.6
<b>รวม</b>	<b>909</b>	<b>100</b>

**ตารางที่ 4** การแก้ไขปัญหาโดยเภสัชกร

การแก้ไขปัญหาโดยเภสัชกร	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
I 1 การแก้ไขที่แพทย์ผู้สั่งใช้ยา	172	18.9
I 1.1 แจ้งให้ผู้สั่งยาทราบ	13	1.4
I 1.2 ผู้สั่งยาสอบถามข้อมูลเพิ่มเติม	11	1.2
I 1.3 เสนอการแก้ไขต่อผู้สั่งยา	10	1.1
I 1.4 ร่วมพิจารณาแก้ไขกับผู้สั่งยา	138	15.2
I 2 การแก้ไขที่ผู้ป่วย	732	80.5
I 2.1 ให้คำปรึกษาและสังเกตและปฏิบัติตัวเมื่อมีอาการไม่พึงประสงค์	732	80.5
I 3 การแก้ไขที่ตัวยาหรือฉลากยา	5	0.6
I 3.4 ปรับเปลี่ยนคำแนะนำการใช้ยาให้ชัดเจน	5	0.6
<b>รวม</b>	<b>909</b>	<b>100</b>

**ตารางที่ 5** การยอมรับจากแพทย์ในการแก้ไขปัญหาโดยเภสัชกรและความมีนัยสำคัญทางคลินิก

ความมีนัยสำคัญทางคลินิก	จำนวน	การยอมรับ (ร้อยละ)
ระดับ 1: มีนัยสำคัญอย่างมาก	1	1 (100)
ระดับ 2: มีนัยสำคัญมาก	137	133 (97)
ระดับ 3: มีนัยสำคัญ	34	29 (85.3)
ระดับ 4: อาจจะมีนัยสำคัญ	0	0
ระดับ 5: ไม่มีนัยสำคัญ	0	0
รวม	172	163 (94.7)

ศึกษาทั้งสูตรยาเคมีบำบัดแบบฉีดและรับประทานยารักษาแบบมุ่งเป้า และ immunotherapy แต่อย่างไรก็ตาม การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยายังคงเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดปัญหาทางยากับผู้ป่วยโรคมะเร็งในการศึกษา และการศึกษาก่อนหน้า อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็งส่วนใหญ่เกิดจากการออกฤทธิ์ของยา ร้อยละ 85.1 โดยพบมากในสูตรยา capecitabine/oxaliplatin ร้อยละ 20.3 ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด ซึ่งยาสูตรนี้สัมพันธ์กับการเกิดปลายประสาทอักเสบ กลุ่มอาการมือเท้าและภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เป็นไปตามรายงานการศึกษาการใช้ยาสูตรนี้ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้<sup>18</sup> แต่เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้รายงานระดับความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จึงทำให้การแก้ไขเกิดขึ้นที่ตัวผู้ป่วยเป็นหลักเนื่องจากสูตรยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่ในปัจจุบันประกอบด้วยยาเคมีบำบัดชนิดรับประทานทำให้ผู้ป่วยต้องบริหารยาเอง การให้คำปรึกษา การสังเกตและปฏิบัติตัวเมื่อพบอาการไม่พึงประสงค์จากยา จะทำให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากการใช้ยา และลดการใช้ยาที่ไม่ถูกต้องได้<sup>9</sup> โดยเฉพาะยารักษาโรคมะเร็งชนิดรับประทานที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องนำไปบริหารเองที่บ้าน<sup>20</sup> จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้หรือการแพ้ยาร้อยละ 14.9 ประกอบด้วยผื่นแพ้ยาและภาวะภูมิไวเกิน เกิดร้อยละ 10.1 และ 4.8 ซึ่งน่าจะมีสาเหตุมาจากสูตรยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่ประกอบด้วยยากลุ่ม taxanes และ

platinum compounds โดยตามการศึกษาก่อนหน้า พบการเกิดภาวะภูมิไวเกินร้อยละ 30.0 แต่เมื่อมีการให้ยาป้องกันอาการก่อนให้ยาเคมีบำบัด (premedication) พบว่าภาวะดังกล่าวลดน้อยลงเหลือเพียงร้อยละ 5.0 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษานี้ เภสัชกรมีส่วนร่วมพิจารณาแก้ไขปัญหาเกี่ยวกับแพทย์ทั้งหมดในการแนะนำการให้ยาป้องกันหรือการบรรเทาอาการ รวมไปถึงการ challenge เมื่อแพทย์ต้องการจะให้ยาผู้ป่วยอีกครั้ง ความมีนัยสำคัญทางคลินิกอยู่ในระดับ 1-2 โดยพบการยอมรับจากแพทย์ร้อยละ 97 ในส่วนที่แพทย์ไม่ยอมรับเนื่องจากอาจจะมีแนวทางการแก้ไขอื่นนอกเหนือจากที่เภสัชกรนำเสนอ<sup>21</sup>

สำหรับปัญหาด้านประสิทธิผลของการรักษาพบร้อยละ 3.4 น้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้าที่พบความคลาดเคลื่อนทางยาที่ส่งผลกระทบต่อการรักษาร้อยละ 9.2<sup>4</sup> ปัญหาที่ทำให้ผลการรักษาไม่เป็นไปตามเป้าหมายเกิดจากการรับประทานยาน้อยหรือไม่รับประทานยาเลยของผู้ป่วย ร้อยละ 1.2 พบน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้าที่พบปัญหาทางยาจากผู้ป่วยร้อยละ 28.4<sup>22</sup> ซึ่งอาจจะมาจากความหลากหลายของยารักษาโรคมะเร็งชนิดรับประทานที่แตกต่างกัน เกิดจากความไม่เข้าใจในข้อมูลและคำแนะนำในการรับประทานยา รวมไปถึงผลจากยาที่อาจจะทำให้ผู้ป่วยเข้าใจคลาดเคลื่อนเกี่ยวกับวิธีการบริหารยา เภสัชกรทำการแก้ไขโดยการปรับเปลี่ยนผลทำให้ชัดเจน มีฉลากช่วยในกรณีทีสูตรยาที่มีความซับซ้อน การให้คำ

แนะนำการใช้ยาโดยเภสัชกรที่ชัดเจนและเป็นมาตรฐานในการศึกษานี้ได้พบทวนรายการยาทำให้พบอันตรกิริยาระหว่างยาร้อยละ 0.2 ซึ่งไม่พบในการศึกษาก่อนหน้า<sup>4</sup> แม้จะมีนัยสำคัญที่ระดับ 3 แต่การรายงานให้แพทย์ทราบก็สามารถช่วยลดโอกาสที่ทำให้ผลการรักษาไม่เป็นไปตามเป้าหมายหรือเกิดอันตรายจากยากับผู้ป่วยได้

## สรุป

จากการวิเคราะห์หีบห่อของเภสัชกรในการจัด

การปัญหาที่คลินิกโรคมะเร็งพบว่า เภสัชกรมีหน้าที่ป้องกัน ค้นหาและแก้ไขปัญหาด้านความปลอดภัยซึ่งเกิดจากอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งส่วนใหญ่สัมพันธ์กับสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ นอกจากนี้การให้ข้อมูล ทบทวนรายการยา และคำแนะนำเกี่ยวกับยาในการรักษาโรคมะเร็งถูกต้องและชัดเจนแก่ผู้ป่วย โดยเฉพาะยาเคมีบำบัดชนิดรับประทานซึ่งในปัจจุบันมีการใช้ยาชนิดนี้มากขึ้น หากให้คำแนะนำไม่ครบถ้วนหรือไม่ถูกต้องอาจทำให้เกิดปัญหาด้านยากับผู้ป่วยได้

## เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2563. พิมพ์ครั้งที่ 36 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: กลุ่มงานดิจิทัลการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2564 [สืบค้นเมื่อ 14 เม.ย. 2566]. สืบค้นจาก: [https://www.nci.go.th/e\\_book/hosbased\\_2563/files/main.pdf](https://www.nci.go.th/e_book/hosbased_2563/files/main.pdf)
2. สุภัทสร สุภกช, มานิตย์ แซ่เตียว, และสุธาร จันทวงค์. เภสัชกรรมปฏิบัติในโรคมะเร็ง (oncology pharmacy practice). พิมพ์ครั้งที่ 3. ขอนแก่น: ชมรมเภสัชกรโรคมะเร็งภาคพื้นเอเชียแปซิฟิก (ประเทศไทย); 2560.
3. สมพร ศักดิ์ชินบุตร. ผลของการให้ความรู้และคำปรึกษาโดยเภสัชกรคลินิกแก่ผู้ป่วยนอกโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด [วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพมหานคร: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2545.
4. สันติ ทวีเกียรติกานต์, พัชฎาพร เสาทอง, มนชีกาญจน์ หอ-สุดีสมา, รังสฤษดิ์ ไชยพรรค. บทบาทของเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง. วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์ [อินเทอร์เน็ต]. 2558 [สืบค้นเมื่อ 14 เม.ย. 2566];30(2):121-33. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/MJSSBH/article/view/120391>
5. จันทิมา ชูรัมย์. ความคลาดเคลื่อนทางยาและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด. วารสารเภสัชกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [สืบค้นเมื่อ 14 เม.ย. 2566]; 11(4):743-53. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/193867>
6. Alexander M, Jupp J, Chazan G, O'Connor S, Chan A. Global oncology pharmacy response to COVID-19 pandemic: medication access and safety. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(5):1225-9. doi: 10.1177/1078155220927450.
7. Alshamrani M, AlHarbi A, Alkhudair N, AlNajjar F, Khan M, Obaid AB, et al. Practical strategies to manage cancer patients during the COVID-19 pandemic: Saudi Oncology Pharmacy Assembly Experts recommendations. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(6):1429-40. doi: 10.1177/1078155220935564.
8. Cortiula F, Pettke A, Bartoletti M, Puglisi F, Helleday T. Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect. *Ann Oncol.* 2020;31(5):553-5. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.286.
9. Oliveira CS, Silva MP, Miranda ÍKSPB, Calumby RT, De Araújo-Calumby RF. Impact of clinical pharmacy in oncology and hematology centers: a systematic review. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(3):679-92. doi: 10.1177/1078155220976801.
10. Roger S, Edeline J, Campillo-Gimenez B, Ventrux E, Rouge-Bugat ME, Chapron A. Adverse events of targeted therapies reported by patients with cancer treated in primary care. *Eur J Gen Pract.* 2020;26(1):202-9. doi: 10.1080/13814788.2020.1846713.
11. Du R, Wang X, Ma L, Larcher LM, Tang H, Zhou H, et al. Adverse reactions of targeted therapy in cancer patients: a retrospective study of hospital medical data in China. *BMC cancer.* 2021;21(1):206. doi: 10.1186/s12885-021-07946-x

12. Yamane T. *Statistics: an introductory analysis*. 3rd edition. New York: HarperCollins Publishers; 1973.
13. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(3):533-43. PMID: 2316538.
14. Schindler E, Richling I, Rose O. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) drug-related problem classification version 9.00: German translation and validation. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(3):726-30. doi: 10.1007/s11096-020-01150-w
15. World Health Organization. Safety of medicines, a guide to detecting and reporting adverse drug reactions [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2002 [cited 2023 Apr 14]. Available from: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67378/WHO\\_EDM\\_QSM\\_2002.2.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67378/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf?sequence=1)
16. โปยม วงศ์ภูวรักษ์. ความหมาย ประเภท และกลไกการเกิด ADR. ใน: ธิดา นิงสานนท์, จันทิมา โยธาพิทักษ์, บรรณาธิการ. *ตรงประเด็นเรื่อง adverse drug reaction*. กรุงเทพมหานคร: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); 2549. หน้า 2-6.
17. Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, de Las Aguas Robustillo-Cortés M. A new pharmaceutical care concept: more capable, motivated, and timely. *Hosp Pharm*. 2019;54(6):348-50. doi: 10.1177/0018578719867657.
18. Wong SW, Gray ES. Clinical pharmacy services in oncology clinics. *J Oncol Pharm Pract*. 1999;5(1):49-54. doi: 10.1177/107815529900500104.
19. Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):102-9. doi: 10.1200/JCO.2006.08.1075.
20. Ribed A, Romero-Jiménez RM, Escudero-Vilaplana V, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Codina C, et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):280-8. doi: 10.1007/s11096-015-0235-8.
21. Galateanu B, Puscasu AI, Tircol SA, Tanase BC, Hudita A, Negrei C, et al. Allergy in cancer care: antineoplastic therapy-induced hypersensitivity reactions. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3886. doi: 10.3390/ijms24043886.
22. Schlichtig K, Dürr P, Dörje F, Fromm MF. Medication errors during treatment with new oral anti-cancer agents: consequences for clinical practice based on the AMBORA study. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(4):1075-86. doi: 10.1002/cpt.2338.

# การพัฒนาระบบเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาความเสี่ยงสูงแบบมีส่วนร่วม ณ แผนกผู้ป่วยใน ของโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง

## Development of Participatory Monitoring System for High Alert Drugs at the In-Patient Departments of a Hospital

อรอุมา บัวเบิก, ภ.บ.  
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลโสธร  
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: onuma.buaberg@gmail.com

Onuma Buaberg, B.Sc. in Pharm.

Pharmacy Department, Yasothon Hospital

Corresponding author e-mail: onuma.buaberg@gmail.com

รุจภา โสมาบุตร, ภ.บ.  
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลโสธร  
e-mail: rujapha51@hotmail.com

Ruchapha Somabut, B.Sc. in Pharm.

Pharmacy Department, Yasothon Hospital

e-mail: rujapha51@hotmail.com

### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา:** ระบบการเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาความเสี่ยงสูงที่ดำเนินการในปัจจุบันยังไม่ประสบผลสำเร็จเท่าที่ควร หากนำการพัฒนาแบบมีส่วนร่วมมาใช้ อาจช่วยพัฒนาระบบการเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาความเสี่ยงสูงได้

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาสถานการณ์ปัจจุบัน และพัฒนาระบบการเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาความเสี่ยงสูงแบบมีส่วนร่วมในแผนกผู้ป่วยใน

**วิธีวิจัย:** การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการในหอผู้ป่วยเป้าหมายจำนวน 3 หอที่มีการใช้ยาความเสี่ยงสูง 5 รายการในปริมาณสูง โดยมีขั้นตอนการดำเนินงาน 4 ขั้นตอนคือ (1) การศึกษาสถานการณ์ปัญหาและแนวทางการพัฒนาระบบฯ (2) การออกแบบระบบแบบมีส่วนร่วมและเตรียมพร้อมการนำระบบที่พัฒนาขึ้นไปใช้ (3) การนำระบบที่พัฒนาขึ้นไปใช้ และ (4) การประเมินผลการใช้งานระบบที่พัฒนาขึ้นโดยประเมินความรู้และความพึงพอใจของผู้ใช้ระบบที่พัฒนาขึ้น

**ผลการวิจัย:** จากการสัมภาษณ์พยาบาลในหอผู้ป่วยจำนวน 9 คนเพื่อศึกษาสถานการณ์ปัจจุบัน ได้ข้อ

### Abstract

**Background:** The current monitoring system for high alert drugs (HAD) is not effective. However, implementing a participatory monitoring system may enhance the monitoring system of high alert drugs.

**Objective:** To study the current situation and design a participatory monitoring system for high alert drugs in the in-patient departments.

**Methods:** This study was an action research conducted in three in-patient wards where five high alert drugs were frequently used. Four steps were implemented: (1) Studying problem situations and developing system guidelines, (2) Designing the participatory monitoring system and preparing for its implementation, (3) Implementing the developed system, and (4) Evaluating the system's use by assessing users' knowledge and satisfaction.

**Results:** Interviews with nine nurses about

รับบทความ: 24 กันยายน 2566

แก้ไข: 27 พฤษภาคม 2567

ตอบรับ: 6 กรกฎาคม 2567

สรุปว่าพยาบาลต้องการเครื่องมือแสดงรายการตรวจ-  
สอบ ใส่ลงในกรงบันทึกทางการแพทย์ จากนั้นทำ  
การพัฒนาแบบมีส่วนร่วม โดยมีพยาบาลที่เป็นกลุ่ม  
ตัวอย่างทั้งหมด 35 คน ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงร้อยละ  
94.29 อายุเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน  $37.20 \pm 10.30$   
ปี ระยะเวลาการทำงานเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน  
 $14.37 \pm 11.33$  ปี มีผู้เข้าร่วมอบรมความรู้เกี่ยวกับยาความ  
เสี่ยงสูงเป็นพยาบาลวิชาชีพจำนวน 32 คน คิดเป็นร้อย-  
ละ 91.43 ผลการประเมินความรู้ก่อนใช้ระบบ หลังอบรม  
ให้ความรู้ทันที และ หลังการนำระบบไปใช้ 1 เดือน ผู้-  
เข้าร่วมอบรมมีคะแนนค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน  
เท่ากับ  $6.13 \pm 3.30$ ,  $13.13 \pm 1.10$  และ  $12.75 \pm 1.93$   
คะแนน ตามลำดับ พบว่าดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  
เมื่อเทียบกับก่อนใช้ระบบ ( $p$ -value $<0.001$ ) เมื่อเปรียบ  
เทียบหลังอบรมให้ความรู้กับหลังการนำระบบไปใช้ 1  
เดือนคะแนนไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  
( $p$ -value=0.255) เมื่อประเมินความพึงพอใจของการใช้  
เครื่องมือรายการตรวจสอบ จำนวนผู้ตอบแบบสอบถาม  
ทั้งสิ้น 34 คน จาก 35 คน คิดเป็นร้อยละ 97.14 พบว่า  
ระดับคะแนนความพึงพอใจในระดับมากขึ้นไป (คะแนน  
เฉลี่ย  $\geq 4$ ) คิดเป็นร้อยละ 85.71

**สรุปผล:** ระบบการเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยา  
แบบมีส่วนร่วม ช่วยให้ความรู้ของพยาบาลในเรื่องเกี่ยว-  
กับยาความเสี่ยงสูงเพิ่มมากขึ้น พยาบาลส่วนใหญ่มีความ  
พึงพอใจต่อเครื่องมือรายการตรวจสอบที่พัฒนาขึ้นใน  
ระดับมากขึ้นไป

**คำสำคัญ:** ยาความเสี่ยงสูง; อาการไม่พึงประสงค์; เหตุ-  
การณ์ไม่พึงประสงค์; ระบบเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยา  
ความเสี่ยงสูง; เครื่องมือรายการตรวจสอบ

#### การอ้างอิงบทความ:

อรอุมา บัวเบิก, รุจภา โสมาบุตร. การพัฒนาระบบเฝ้าระวังและ  
ติดตามการใช้ยาความเสี่ยงสูงแบบมีส่วนร่วม ณ แผนกผู้ป่วยใน  
ของโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;  
34(2):132-42.

the current situation revealed that nurses  
needed a HAD checklist to be included in nursing  
records. The participatory monitoring system  
was developed with 35 enrolled nurses. Most  
were female (94.29%), with an average age of  
 $37.20 \pm 10.30$  years and an average working  
period of  $14.37 \pm 11.33$  years. Among 35 nurses,  
32 were registered nurses, representing 91.43%.  
The education scores before using the system  
(pre-test), after the training program (post-test  
1), and after implementing the system for one  
month (post-test 2) were  $6.13 \pm 3.30$ ,  $13.13 \pm 1.10$ ,  
and  $12.75 \pm 1.93$  points, respectively. There was  
a significant improvement when comparing the  
post-test 1 and the pre-test ( $p$ -value $<0.001$ ), but  
no significant improvement between post-test  
2 and post-test 1 ( $p$ -value=0.255). The satisfac-  
tion with using the HAD checklist was evaluated  
among 35 nurses, with responses from 34 nurses  
(97.14%). The average satisfaction score for the  
HAD checklist, at a high level  $\geq 4$ , was 85.71%.

**Conclusion:** The participatory monitoring  
system improved nurses' knowledge of high  
alert drugs. Most nurses were highly satisfied  
with the developed HAD checklist.

**Keyword:** high alert drugs; adverse drug reac-  
tions; adverse drug events; surveillance and  
monitoring system for high alert drug use; HAD  
checklist

#### Citation:

Buaberg O, Somabut R. Development of a participatory  
monitoring system for high alert drugs at the in-pa-  
tient departments of a hospital. Thai J Hosp Pharm.  
2024;34(2):132-42.

## บทนำ

ความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นเป้าหมายสำคัญในการบริการสุขภาพและเป็นหนึ่งในเป้าหมายหลักของการประกันคุณภาพโรงพยาบาลและการพัฒนาระบบและคุณภาพอย่างต่อเนื่อง การใช้ยาอาจเกิดปัญหาจากอาการข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ โดยเฉพาะยาที่มีดัชนีการรักษาแคบหรือมีผลข้างเคียงร้ายแรงต่ออวัยวะสำคัญ เช่น สมอ่ง หัวใจ ไต ตลอดจนยาที่มีความเสี่ยงสูงที่จำเป็นต้องมีการใช้อย่างระมัดระวังเป็นพิเศษ หรือเรียกว่า high alert drug (HAD) โดยต้องมีการเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์หลังการใช้ยา<sup>1-3</sup>

จากปัญหาด้านความปลอดภัยในการใช้ยา ความเสี่ยงสูงของโรงพยาบาลมีการนำแนวคิดและระบบการทำงานที่เกี่ยวข้องมาใช้หาแนวทางในการแก้ไขปัญหาและพัฒนางานได้แก่ (1) การแก้ปัญหาและพัฒนางานเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย จำเป็นต้องทบทวนกระบวนการ ปรับปรุง และแก้ไข แต่ละกระบวนการให้ได้มาตรฐาน (2) การค้นหาและระบุความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น จะทำให้สามารถออกแบบมาตรการเพื่อช่วยป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้ (3) ยาความเสี่ยงสูงเป็นยาที่อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง การที่ผู้ปฏิบัติงานมีความรู้เรื่องยาความเสี่ยงสูงและมีกระบวนการจัดการยาความเสี่ยงสูงที่เหมาะสม จะช่วยให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยจากการใช้ยา และ (4) การแก้ปัญหาโดยการนำแนวคิดกระบวนการวิจัยเชิงปฏิบัติการแบบมีส่วนร่วม ที่ให้ผู้ปฏิบัติงานได้ร่วมกันวิเคราะห์ปัญหา ศึกษาหาแนวทางในการแก้ไขปัญหา วางแผนและดำเนินการแก้ไข ปัญหา ปรับปรุงระบบงานจนดีขึ้นร่วมกัน<sup>4</sup>

การวิจัยนี้ดำเนินการในโรงพยาบาลโยธธซึ่งยังขาดการอบรมให้ความรู้แก่บุคลากรที่เกี่ยวข้องและการมีส่วนร่วมของผู้ที่เกี่ยวข้องในการออกแบบเครื่องมือในการเฝ้าระวังการใช้ยาความเสี่ยงสูง จากการดำเนินงานในปีงบประมาณ พ.ศ. 2563 และ 2564 พบรายงาน adverse drug event (ADE) จากยาความเสี่ยงสูงเพียงปีละ 1 ครั้ง และในปีงบประมาณ พ.ศ. 2565 ไม่พบการราย-

งาน ADE ซึ่งอาจจะเกิดจากไม่มีปัญหา ADE จากยาความเสี่ยงสูงจริงหรือมีปัญหาเกิดขึ้นแต่ไม่มีการรายงานตามแนวทางที่กำหนดไว้ เนื่องจากแนวทางในการปฏิบัติงานเดิมออกแบบโดยเภสัชกรเพียงวิชาชีพเดียวขาดการมีส่วนร่วมของวิชาชีพอื่น ทั้งในขั้นตอนการคิดวิเคราะห์ปัญหา การร่วมหาแนวทางในการแก้ไขปัญหา และการร่วมประเมินผลการดำเนินงาน ส่งผลให้การดำเนินงานที่ผ่านมาไม่ประสบผลสำเร็จเท่าที่ควร การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า หากมีการพัฒนารูปแบบการจัดการทางโรงพยาบาลเพื่อความปลอดภัยจากการบริหารยาความเสี่ยงสูงจะสามารถลดอุบัติการณ์ความคลาดเคลื่อนทางยาได้<sup>5</sup> และหากมีการพัฒนาเครื่องมือสำหรับเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการบริหารยาความเสี่ยงสูงให้เหมาะสมจะทำให้ผู้ปฏิบัติงานมีความพึงพอใจ และสามารถนำไปประยุกต์ใช้จริง<sup>6</sup> จึงเป็นที่มาของการพัฒนาเครื่องมือ HAD checklist ผู้วิจัยจึงได้นำแนวคิดการพัฒนาแบบมีส่วนร่วมมาใช้ โดยคาดหวังว่ากระบวนการมีส่วนร่วมนี้จะช่วยให้ผู้ปฏิบัติงานมีความรู้และทัศนคติที่ดีต่อการเฝ้าระวังและติดตามยาความเสี่ยงสูง มีความพึงพอใจต่อแนวทางใหม่ที่ได้พัฒนาร่วมกัน มีการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาความเสี่ยงสูงเพิ่มขึ้น และที่สำคัญที่สุดผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยจากการใช้ยาความเสี่ยงสูง

## วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาสถานการณ์ปัจจุบัน และพัฒนาระบบเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาความเสี่ยงสูงแบบมีส่วนร่วม ณ แผนกผู้ป่วยใน โรงพยาบาลโยธธ

## วัสดุและวิธีการศึกษา

### รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงปฏิบัติการ (action research)

### เครื่องมือวิจัย

1. แนวคำถามในการสัมภาษณ์และการประชุมกลุ่ม ที่ครอบคลุมประเด็น ความเกี่ยวข้องของผู้ให้ข้อมูลกับระบบยาความเสี่ยงสูง ระบบปัจจุบัน ข้อดี-ข้อเสีย

ปัญหาและอุปสรรคที่พบ แนวทางการปรับปรุงแก้ไข และข้อเสนอแนะ

แบบประเมิน/แบบสอบถาม ประกอบด้วย แบบเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง แบบสอบถามความรู้เกี่ยวกับยาความเสี่ยงสูง แบบสอบถามความคิดเห็นและความพึงพอใจต่อเครื่องมือ HAD checklist ที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นจากการวิเคราะห์ปัญหาที่พบจากการปฏิบัติงานโดยแบบประเมิน/แบบสอบถามนี้ได้ผ่านการตรวจสอบความตรงเชิงเนื้อหา (content validity) จากผู้ทรงคุณวุฒิ ประกอบด้วย อาจารย์ประจำคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม จำนวน 3 ท่าน จากนั้นปรับปรุงแบบประเมิน/แบบสอบถามให้มีความเหมาะสมตามคำแนะนำ และประเมินค่าดัชนีความสอดคล้องด้านเนื้อหา (index of item-objective congruence; IOC) เท่ากับ 1 ซึ่งถือว่าข้อมูลมีความสอดคล้อง

แบบประเมินความพึงพอใจของผู้ใช้ระบบเพื่อเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูงแบบมีส่วนร่วม ใช้มาตรวัดระดับความพึงพอใจเป็น 5 ระดับ แบบ Likert scale ได้แก่ 5=มากที่สุด 4=มาก 3=ปานกลาง 2=น้อย 1=น้อยที่สุด นำคะแนนในแต่ละข้อคำถามมารวมกันแล้วหาค่าเฉลี่ย คะแนนเฉลี่ยที่มากกว่าหรือเท่ากับ 4.00 ขึ้นไปถือว่าอยู่ในระดับพึงพอใจมากขึ้นไป

2. แบบบันทึกข้อมูลการใช้ยาความเสี่ยงสูง โดยเก็บรวบรวมจากระบบฯ ที่พัฒนาขึ้น เปรียบเทียบกับข้อมูลการใช้ยาความเสี่ยงสูงจากโปรแกรม HOSxP

3. แบบบันทึกข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาความเสี่ยงสูง

#### กลุ่มประชากร

พยาบาลทุกคนที่ประจำหอผู้ป่วยจำนวน 3 หอที่ใช้ HAD 5 รายการในปริมาณมาก (หอผู้ป่วยเป้าหมาย) จำนวน 35 คน

#### นิยามศัพท์ที่ใช้ในการวิจัย

**ยาที่มีความเสี่ยงสูง** (high alert drugs; HAD) หมายถึง ยาที่มีโอกาสสูงที่จะเกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยเพราะมีดัชนีการรักษาแคบ หรือมีผลข้างเคียงร้ายแรงต่ออวัยวะสำคัญ เช่น สมอง หัวใจ ไต ซึ่งยาในกลุ่มนี้ต้องมีการ

ระมัดระวังในการใช้ยาเป็นพิเศษ ทั้งแพทย์ผู้สั่งใช้ พยาบาล เภสัชกร และเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องทุกคน<sup>1</sup>

**อาการไม่พึงประสงค์/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์** ตามคำนิยามของ WHO (องค์การอนามัยโลก) ให้คำนิยามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ด้านยาว่า “adverse drug event (ADE) ประกอบด้วย adverse drug reaction (ADR) ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยาตามปกติ และอันตรายใด ๆ ที่เป็นผลจากความคลาดเคลื่อนทางยา ไม่ว่าจะมีความคลาดเคลื่อนที่ผู้ป่วยได้รับยาหรือไม่ได้รับยาที่ควรได้รับ”<sup>7</sup>

**ระบบเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาความเสี่ยงสูง** หมายถึง ระบบที่สร้างขึ้นมาเพื่อให้การใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูงในการรักษาผู้ป่วยของโรงพยาบาลยโสธรมีความปลอดภัย มีประสิทธิภาพ<sup>5</sup>

**ผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย** หมายถึง ผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการจัดการยาความเสี่ยงสูงและระบบการเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาความเสี่ยงสูง โดยประกอบด้วย คณะกรรมการระบบยาความเสี่ยงสูง เภสัชกร และพยาบาล

#### ขั้นตอนการดำเนินงาน

1. ขั้นตอนการพัฒนาการศึกษาสถานการณ์ปัญหาและแนวทางการพัฒนาระบบฯ

##### 1.1 ขั้นตอนการพัฒนาระบบงาน

ส่วนนี้เป็นการศึกษาข้อมูลของระบบปัจจุบัน เพื่อให้ทราบสถานการณ์ ปัญหาที่พบ และแนวทางการปรับปรุงแก้ไขและพัฒนาระบบ ในมุมมองของผู้เกี่ยวข้องหรือผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย เก็บข้อมูลโดยใช้วิธีการสัมภาษณ์เชิงลึกหรือการสนทนากับผู้มีส่วนได้ส่วนเสียรายบุคคล จำนวน 3 คนต่อหอผู้ป่วย รวมทั้งหมด 9 คน แต่ละหอผู้ป่วยประกอบด้วย หัวหน้างาน 1 คน รองหัวหน้างาน 1 คน และผู้ปฏิบัติงาน 1 คน เพื่อสะท้อนความคิดเห็นของผู้ปฏิบัติงานที่หลากหลายและครอบคลุมทุกระดับในหน่วยงาน จากนั้นจัดประชุมกลุ่มเพื่อสรุปข้อมูลร่วมกัน ทำรายงานสถานการณ์ปัญหาและแนวทางการพัฒนาระบบตามประเด็นที่ศึกษา

1.2 การออกแบบระบบแบบมีส่วนร่วม และเตรียมพร้อมการนำระบบที่พัฒนาขึ้นไปใช้

การออกแบบระบบจะทำตามแนวทางที่สรุปไว้ในส่วนแรก ทำการพัฒนาาระบบใหม่ ซึ่งประกอบด้วยขั้นตอน แบบฟอร์ม ผู้ดำเนินการและระบบการบริหารจัดการที่ตกลงร่วมกันระหว่างผู้มีส่วนได้ส่วนเสียสำคัญและแนวทางการเตรียมความพร้อมเพื่อนำระบบที่พัฒนาขึ้นไปใช้ วิธีการดำเนินการโดยทีมผู้รับผิดชอบงานระบบยาความเสี่ยงสูง จัดทำร่างระบบ version 1 ส่งให้ผู้ที่เกี่ยวข้องพิจารณาและให้ความเห็นเบื้องต้น ประกอบด้วยแพทย์ เภสัชกรและพยาบาล ตำแหน่งละ 1 คน จากนั้นปรับปรุงร่างระบบ version 2 และจัดประชุมกลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย เพื่อนำเสนอร่างระบบรับฟังความคิดเห็นและหาข้อสรุปในการปรับปรุงร่างระบบรอบสุดท้าย (final version)

1.3 จัดเตรียมความพร้อมการนำระบบที่พัฒนาขึ้นไปใช้

โดยเตรียมข้อมูล ระบบขั้นตอน แบบฟอร์ม เอกสาร และคำอธิบาย พร้อมทั้งเตรียมการอบรมทำความเข้าใจระบบและอบรมให้ความรู้เกี่ยวกับยาความเสี่ยงสูง รายการที่มีการใช้มากในหอผู้ป่วย 3 หอที่ทำการวิจัย (หอผู้ป่วยเป้าหมาย) ได้แก่ nicardipine injection, potassium chloride injection, morphine injection, nor-epinephrine injection และ phenytoin injection เก็บรวบรวมข้อมูลและสรุปประเด็นที่ได้จากการประชุมกลุ่ม ระบบที่พัฒนาขึ้น และชุดเตรียมความพร้อมสำหรับการนำระบบที่พัฒนาขึ้นไปใช้

## 2. การนำระบบฯ ที่พัฒนาขึ้นไปใช้

โดยเริ่มต้นจากการประชุมชี้แจงและอบรมเกี่ยวกับระบบเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูงที่พัฒนาขึ้นและการอบรมให้ความรู้เกี่ยวกับยาความเสี่ยงสูง สรุปรายงานการจัดอบรม จำนวนผู้เข้าร่วม ความรู้และความเข้าใจต่อระบบและรายการยาความเสี่ยงสูงเป้าหมายจำนวน 5 รายการ นำระบบที่พัฒนาขึ้นไปใช้บนหอผู้ป่วย เป็นระยะเวลา 1 เดือน

3. การประเมินผลการใช้งานระบบฯ ที่พัฒนาขึ้น  
ทำการประเมินผล 4 ประเด็น ดังนี้

3.1 ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับระบบงานและ

การใช้ยาความเสี่ยงสูงของบุคลากรผู้ปฏิบัติงาน โดยทำแบบทดสอบวัดระดับความรู้เกี่ยวกับระบบงานและการใช้ยาความเสี่ยงสูง

3.2 รายงานการเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาความเสี่ยงสูงตามระบบที่พัฒนาขึ้น ประเมินเป็นร้อยละของการใช้เครื่องมือ HAD checklist เพื่อเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาความเสี่ยงสูงต่อจำนวนครั้งการใช้ยาความเสี่ยงสูงเป้าหมายทั้งหมด

3.3 ความพึงพอใจของบุคลากรผู้ปฏิบัติงานในหอผู้ป่วยเป้าหมาย 3 หอต่อระบบฯ ที่พัฒนาขึ้น ประเมินระดับความพึงพอใจโดยใช้แบบสอบถามความพึงพอใจ

3.4 ความคิดเห็นและข้อเสนอแนะของบุคลากรผู้ปฏิบัติงาน เก็บข้อมูลโดยใช้แบบสอบถามความคิดเห็น โดยเก็บรวบรวมจากบุคลากรผู้ปฏิบัติงาน/ใช้งานระบบฯ และจากการประชุมกลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสียเพื่อสรุประบบ อภิปรายและให้ข้อเสนอแนะ โดยการสรุปบันทึกการประชุม

## การวิเคราะห์ทางสถิติ

จากการทดสอบการกระจายตัวของข้อมูล (Shapiro-Wilk test) พบว่าการกระจายตัวเป็นโค้งปกติ (ยกเว้น คะแนนความพึงพอใจ) การวิเคราะห์ข้อมูล สำหรับข้อมูลที่กระจายตัวแบบโค้งปกติใช้สถิติเชิงพรรณนา แสดงผลเป็น จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดยเปรียบเทียบค่าคะแนนรวมเฉลี่ยระหว่าง pre-test และ post-test ด้วยสถิติ paired t-test ส่วนข้อมูลที่กระจายตัวแบบไม่ปกติแสดงผลด้วย ค่ามัธยฐาน พิสัยระหว่างควอไทล์

## การรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดยโสธร เลขที่ HE 6632 และได้รับอนุญาตให้เก็บข้อมูลจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลยโสธร

## ผลการวิจัย

แสดงผลการวิจัยเป็น 7 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานส่วนบุคคล

กลุ่มตัวอย่าง 35 คน เป็นเพศหญิงร้อยละ 94.29 อายุเฉลี่ย 37.20 ปี ระยะเวลาการทำงานเฉลี่ย 14.37 ปี ส่วนใหญ่อยู่ในระดับผู้ปฏิบัติงาน (ร้อยละ 82.86) ตำแหน่งงานส่วนใหญ่อยู่ในระดับพยาบาลวิชาชีพชำนาญการ (ร้อยละ 60) และส่วนใหญ่มีระดับการศึกษาสูงสุดคือปริญญาตรี (ร้อยละ 94.29) ดังแสดงใน**ตารางที่ 1**

## ส่วนที่ 2 ผลการศึกษาสถานการณ์ปัจจุบัน ในประเด็นระบบงาน ปัญหาอุปสรรค และแนวทางการพัฒนา

จากการสัมภาษณ์พยาบาลจำนวน 9 คน แต่ละหอผู้ป่วยประกอบด้วย หัวหน้างาน รองหัวหน้างาน และผู้ปฏิบัติงาน ตำแหน่งละ 1 คน ได้ข้อสรุปว่า พยาบาลต้องการเครื่องมือ HAD checklist ติดในบันทึกทางการแพทย์พยาบาลและต้องการการอบรมให้ความรู้เกี่ยวกับยา ความเสี่ยงสูง

## ส่วนที่ 3 ผลการออกแบบระบบเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาความเสี่ยงสูงแบบมีส่วนร่วม

นำข้อสรุปที่ได้ไปออกแบบระบบแบบมีส่วนร่วม โดยเภสัชกรและทีมผู้รับผิดชอบระบบยาความเสี่ยงสูง จัดทำร่างระบบงาน version 1 ส่งให้ผู้ที่เกี่ยวข้องพิจารณาและให้ความเห็นเบื้องต้น ประกอบด้วย แพทย์ เภสัชกร และพยาบาล ตำแหน่งละ 1 คน จากนั้นนำมาปรับปรุงร่างระบบเป็น version 2 และจัดประชุมกลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสีย คือพยาบาลที่ถูกสัมภาษณ์ 9 คน ปรับปรุงร่างระบบเป็นรอบสุดท้ายคือ version 3 หรือ final version

## ส่วนที่ 4 ผลการประเมินความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับระบบงานและการใช้ยาความเสี่ยงสูง

ผู้เข้ารับการอบรมเกี่ยวกับยาความเสี่ยงสูง เป็นพยาบาลจำนวน 32 คน (ร้อยละ 91.43) ผลการประเมินความรู้ครั้งแรก (pre-test) มีคะแนนรวมเฉลี่ยเท่ากับ  $6.13 \pm 3.30$  (คะแนนเต็ม 15 คะแนน) หลังจากนั้นเป็นการให้ความรู้โดยเภสัชกร และให้ทำแบบทดสอบอีกครั้ง (post-test 1) คะแนนรวมเฉลี่ยเท่ากับ  $13.13 \pm 1.10$  หลังการอบรมให้ความรู้และใช้ระบบที่พัฒนาขึ้น 1 เดือน ทำการประเมินความรู้พยาบาลอีกครั้ง (post-test

2) คะแนนรวมเฉลี่ยเท่ากับ  $12.75 \pm 1.93$  ดังแสดงใน**ตารางที่ 2**

เมื่อเปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยเป็นรายคู่ ระหว่างผลการทดสอบ pre-test กับ post-test ครั้งที่ 1 และ 2 ด้วยการวิเคราะห์ paired t-test พบว่า แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} < 0.001$ ) ส่วนคะแนนระหว่างการทดสอบ post-test ครั้งที่ 1 กับ post-test ครั้งที่ 2 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.255$ ) ดังแสดงใน**ตารางที่ 3**

## ส่วนที่ 5 ผลการเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยา ความเสี่ยงสูงตามระบบที่พัฒนาขึ้น

พบว่าร้อยละของการติดเครื่องมือ HAD checklist ของ morphine injection, norepinephrine injection, potassium chloride injection, phenytoin injection และ nicardipine injection เท่ากับ 78.70, 100, 67.60, 67.12 และ 80.75 ตามลำดับ เป้าหมายที่ตั้งไว้ไม่น้อยกว่าร้อยละ 80

พบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา ความเสี่ยงสูง potassium chloride injection 1 ครั้ง คือ อัตราการเต้นของหัวใจไม่อยู่ในช่วง 60-100 ครั้ง/นาที ซึ่งเมื่อประเมินโดยแพทย์และเภสัชกรพบว่าก่อนได้รับยา ผู้ป่วยมีอาการอัตราการเต้นของหัวใจที่มากกว่า 100 ครั้ง/นาที อยู่แล้ว จึงพิจารณาว่าไม่ได้เป็น ADE จากยา

## ส่วนที่ 6 ผลการประเมินความพึงพอใจของบุคลากรผู้ปฏิบัติงานต่อเครื่องมือ check list HAD

จากการประเมินความพึงพอใจในการใช้เครื่องมือ HAD checklist ผู้ตอบแบบสอบถาม 34 คน (ร้อยละ 97.14) พบว่าระดับคะแนนความพึงพอใจเฉลี่ยอยู่ในระดับพึงพอใจมากขึ้นไป (คะแนนเฉลี่ย  $\geq 4$ ) คิดเป็นร้อยละ 85.71 ดังแสดงใน**ตารางที่ 4**

## ส่วนที่ 7 ความคิดเห็นและข้อเสนอแนะของบุคลากรผู้ปฏิบัติงาน

พยาบาลที่เข้าร่วมการศึกษาเห็นว่า กระบวนการที่พัฒนาร่วมกันนั้นทำให้มีแนวทางปฏิบัติเป็นมาตรฐาน และถูกต้อง การอบรมให้ความรู้เกี่ยวกับยา ความเสี่ยงสูง ช่วยทำให้ผู้ปฏิบัติงานมั่นใจในการดูแลผู้ป่วยมากขึ้น

**ตารางที่ 1** การวิเคราะห์ค่าสถิติพื้นฐานของข้อมูลส่วนบุคคล (N = 35)

รายการ	จำนวน	ร้อยละ
<b>เพศ</b>		
ชาย	2	5.71
หญิง	33	94.29
<b>ช่วงอายุ (ปี)</b>		
20-30	11	31.43
31-40	11	31.43
41-50	8	22.86
51-60	5	14.28
อายุเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ปี)	37.20±10.30	
<b>ช่วงระยะเวลาในการทำงาน</b>		
อายุงานน้อยกว่า 5 ปี	10	28.57
อายุงาน 6-20 ปี	15	42.86
อายุงานมากกว่า 20 ปี	10	28.57
ระยะเวลาในการทำงานเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ปี)	14.37±11.33	
<b>สถานที่ปฏิบัติงาน</b>		
หอผู้ป่วยตา หู คอ จมูก และระบบประสาท	11	31.42
หอผู้ป่วยศัลยกรรมรวม	12	34.29
หอผู้ป่วยศัลยกรรมชาย	12	34.29
<b>ตำแหน่งงานประจำหอผู้ป่วย</b>		
หัวหน้าหอผู้ป่วย	3	8.57
รองหัวหน้าหอผู้ป่วย	3	8.57
ระดับปฏิบัติงาน	29	82.86
<b>ระดับของตำแหน่งงาน</b>		
พยาบาลวิชาชีพชำนาญการพิเศษ	1	2.86
พยาบาลวิชาชีพชำนาญการ	21	60.00
พยาบาลวิชาชีพปฏิบัติการ	13	37.14
<b>ระดับการศึกษาสูงสุด</b>		
ปริญญาตรี	33	94.29
ปริญญาโท	2	5.71

**ตารางที่ 2** คะแนนความรู้ของพยาบาลวิชาชีพที่เข้าร่วมการศึกษา (N = 32)

คำถาม	จำนวนคน (ร้อยละ) ที่ตอบถูก		
	pre-test	post-test 1	post-test 2
1. ความหมายของยาความเสี่ยงสูง	15 (46.88)	31 (96.88)	17 (53.13)
2. Nicardipine inj. ให้อัตราเร็วสูงสุดไม่เกินเท่าใด.....mg/hr	7 (21.88)	32 (100.00)	32 (100)
3. Nicardipine inj. ไม่สามารถผสมกับสารละลายใด ก) Sodium bicarbonate ข) D5S ค) NSS ง) Lactated Ringer's solution	5 (15.63)	20 (62.50)	25 (78.13)
4. Nicardipine inj. หากให้ยาทาง peripheral vein ควร เปลี่ยนตำแหน่งให้ยาทุกกี่ชั่วโมง เพื่อลดความเสี่ยงของการ ระคายเคืองหลอดเลือดดำ	6 (18.75)	25 (78.13)	23 (71.88)
5. Potassium chloride injection กรณีแพทย์สั่ง add KCl inj. ใน IV เดิมท่านจะปฏิบัติอย่างไรเพื่อให้ผู้ป่วยปลอดภัย ที่สุด	2 (6.25)	7 (21.88)	8 (25)
6. KCl IV drip ทาง peripheral line ควรให้ด้วยความเร็วไม่ เกิน.....mEq/hour และความเข้มข้นไม่เกิน.....mEq/L	6 (18.75)	30 (93.75)	26 (81.25)
7. หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก KCl IV เมื่อเกิด severe hyperkalemia ต้องให้ยาตัวใด	9 (28.13)	31 (96.88)	32 (100)
8. Morphine inj. หาก RR น้อยกว่า.....times/min หรือ HR น้อยกว่า.....beats/min ให้แจ้งแพทย์ทันที	10 (31.25)	29 (90.63)	30 (93.75)
9. Norepinephrine inj. ต้องเจือจางยาด้วยสารละลายที่ ประกอบด้วย.....เท่านั้น	25 (78.13)	30 (93.75)	32 (100)
10. Norepinephrine inj. กรณีจำเป็นต้องใช้ยาขนาดสูงหรือ ความเข้มข้นที่สูง ต้องบริหารยาทางใดเท่านั้น	25 (78.13)	32 (100.00)	32 (100)
11. Signs ของ extravasation และ vasoconstriction บริเวณที่ให้ยาจะมีลักษณะอย่างไร	14 (43.75)	32 (100.00)	32 (100)
12. Phenytoin inj. ผสมในตัวทำละลายใด	26 (81.25)	32 (100.00)	32 (100)
13. Phenytoin inj. ผสมแล้วต้องใช้ให้หมดภายในกี่ ชม.	16 (50.00)	30 (93.75)	29 (90.63)
14. Phenytoin inj. ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจ ควรให้ rate ช้าลงประมาณเท่าใดของผู้ใหญ่ที่มีสภาวะปกติ	8 (25.00)	28 (87.50)	26 (81.25)
15. Phenytoin inj. การบริหารยาในผู้ใหญ่ ให้รายงานแพทย์ เมื่อ HR น้อยกว่ากี่ครั้ง/นาที	22 (68.75)	31 (96.88)	32 (100)
คะแนนรวมเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	6.13±3.30	13.13±1.10	12.75±1.93

**ตารางที่ 3** ผลการทดสอบรายคู่ของคะแนนความรู้ของพยาบาลเกี่ยวกับยาความเสี่ยงสูง (N = 32)

เปรียบเทียบคะแนนทดสอบ	คะแนนรวมเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	p-value
คะแนนระหว่าง pre-test กับ post-test ครั้งที่ 1	6.13±3.30, 13.13±1.10	<0.001
คะแนนระหว่าง pre-test กับ post-test ครั้งที่ 2	6.13±3.30, 12.75±1.93	<0.001
คะแนนระหว่าง post-test ครั้งที่ 1 กับ post-test ครั้งที่ 2	13.13±1.10, 12.75±1.93	0.255

หมายเหตุ: p-value จากการทดสอบ paired t-test

**ตารางที่ 4** คะแนนความพึงพอใจในแต่ละข้อคำถาม (N = 34)

ข้อที่	ข้อคำถาม	ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์)
1	เนื้อหาถูกต้อง	5 (4-5)
2	เนื้อหาสั้น กระชับ	5 (4-5)
3	ขนาดของตัวอักษรมีความเหมาะสม	4 (4-5)
4	รูปแบบของตัวอักษรมีความเหมาะสม	5 (4-5)
5	ใช้งานง่าย สะดวก	5 (4-5)
6	ความพึงพอใจโดยรวม	5 (4-5)

จากการสนทนา/ประชุมกลุ่ม พบว่า ในหอผู้ป่วยที่ยังไม่ทดลองใช้ระบบ paperless ยังมีความต้องการใช้เครื่องมือ HAD checklist ต่อไป เพราะช่วยเพิ่มความสะดวกในการลงบันทึกทางการแพทย์ มีมาตรฐานที่เหมือนกัน ส่วนหอผู้ป่วย 1 แห่งที่นำร่องเข้าสู่ระบบ paperless เสนอให้พัฒนาเครื่องมือ HAD checklist เดิมเข้าไปในระบบ paperless เนื่องจากช่วยลดการพิมพ์ข้อความเพิ่มความสะดวกในการลงบันทึกทางการแพทย์ ในส่วนของป้ายแขวนยาความเสี่ยงสูงข้างเตียงผู้ป่วยพยาบาลมีความพึงพอใจเป็นอย่างมากเนื่องจากมีขนาดที่เหมาะสม ชัดเจน ถึงแม้ว่าต่อไปทุกหอผู้ป่วยจะเข้าสู่ paperless ส่วนเครื่องมือ HAD checklist แบบเดิมที่นำไปใส่ในซองหน้าป้ายแขวนยาความเสี่ยงสูงเมื่อสิ้นสุดการเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาจะนำมาติดลงในใบบันทึกทางการแพทย์ ผู้ปฏิบัติงานยังเห็นควรให้คงอยู่ แต่ให้

ปรับเปลี่ยนรูปแบบ

#### อภิปรายผล

การวิจัยและพัฒนาเป็นงานวิจัยที่มีจุดแข็งที่เน้นการมีส่วนร่วมของสหวิชาชีพที่เกี่ยวข้องอันเกิดจากการสะท้อนปัญหาของพยาบาลวิชาชีพผู้ปฏิบัติงานเช่นเดียวกับการวิจัยของธนพรรณ พุทธวงศ์<sup>๕</sup> ซึ่งต้องการเครื่องมือช่วยอำนวยความสะดวกในการเฝ้าระวังและติดตามเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่มีความเสี่ยงสูง โดยมีเนื้อหากระชับ ถูกต้องและตรงประเด็น ในการลงบันทึกทางการแพทย์เกี่ยวกับการเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาความเสี่ยงสูง อันจะทำให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ยามากยิ่งขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาของ ชนม์พัฒนโรจนวิภาต และคณะ<sup>๖</sup> และเพียงเพ็ญ ชนาเทพาพร<sup>๖</sup> เมื่อตรวจสอบความสมบูรณ์ของเวชระเบียน ในส่วนของการ

ลงบันทึกทางการแพทย์พบว่ายังมีการไม่บันทึกข้อมูล หรือไม่สรุปผลการเฝ้าระวังและติดตามหลังการใช้ยา ความเสี่ยงสูง มีการบันทึกข้อมูลในรูปแบบที่หลากหลาย ไม่ครบถ้วน ไม่ตรงประเด็นเป็นมาตรฐานเดียวกัน จึงเป็นที่มาของการพัฒนาเครื่องมือ HAD checklist

ดังนั้นผู้วิจัยออกแบบแบบสอบถามจำนวน 15 ข้อ โดยประเมินความรู้ของพยาบาลเกี่ยวกับยาความเสี่ยงสูง ด้วยการใช้แบบสอบถามแบบอัตนัยเป็นหลัก โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อประเมินความรู้ของพยาบาลผู้ปฏิบัติงานว่ามีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยาความเสี่ยงสูงอย่างแท้จริง ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัย ดังจะเห็นได้จากการศึกษาก่อนหน้าที่มีการจัดการอบรมให้ความรู้แก่พยาบาลเช่นกัน สอดคล้องกับสุรภีย์ อึ้งชัย<sup>10</sup> และ สุพัตรา เมฆพิรุณ<sup>11</sup>

จากผลการทดสอบความรู้เกี่ยวกับยาความเสี่ยงสูงของพยาบาลผู้ปฏิบัติงาน พบว่าความรู้ของพยาบาลผู้ปฏิบัติงานยังคงอยู่หลังจากได้รับความรู้ผ่านไป 1 เดือน การศึกษาของ สุพัตรา เมฆพิรุณ พบว่าความรู้ของพยาบาลหลังจากอบรมให้ความรู้เรื่องยาความเสี่ยงสูงยังคงอยู่ในการทดสอบซ้ำที่ 7 เดือน<sup>10</sup> เนื่องจากการบริหารยา ความเสี่ยงสูงมีความสำคัญ การให้และประเมินความรู้ อย่างต่อเนื่องเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่งในการลดความเสี่ยงจากการบริหารยาความเสี่ยงสูง

ในส่วนการปฏิบัติ แม้ว่าจะผ่านกระบวนการมีส่วนร่วมโดยสหวิชาชีพที่เกี่ยวข้องและผู้มีส่วนได้ส่วนเสียแล้วยังพบว่าพยาบาลผู้ปฏิบัติงานไม่ให้ความร่วมมือในการติดสติ๊กเกอร์หรือประทับตรา HAD หน้า chart ผู้ป่วย ดังนั้นจึงเห็นควรนำเข้าพิจารณาโดยคณะกรรมการยา ความเสี่ยงสูงของโรงพยาบาลว่า ควรจัดขั้นตอนนี้หรือไม่ โดยใช้ป้ายแขวนยาความเสี่ยงสูงรูปแบบมาตรฐานจากกลุ่มงานเภสัชกรรมเพื่อบ่งชี้ว่าผู้ป่วยใช้ยาความเสี่ยงสูง

ในส่วนผลลัพธ์เชิงปริมาณด้านการติดตามการใช้เครื่องมือ HAD checklist ของยา 5 รายการ พบว่าความร่วมมือในการติด HAD checklist ของยา 3 รายการ ต่ำกว่าค่าเป้าหมายร้อยละ 80 วิเคราะห์สาเหตุจากผู้ปฏิบัติ-

งานพบว่าเนื่องจากยามี้อัตรการใช้สูง ทำให้ภาระงานเพิ่มขึ้น ประกอบกับมีความไม่คุ้นชินกับเครื่องมือที่พัฒนาขึ้นใหม่ ทำให้ไม่สามารถติด HAD checklist ได้ทุกครั้ง อย่างไรก็ตามมีการลงบันทึกทางการแพทย์หลังสิ้นสุดการเฝ้าระวังยาความเสี่ยงสูงในแต่ละครั้งมากขึ้นกว่าระบบเดิม ขณะเดียวกันยาที่มีอัตราการใช้ต่ำจะได้รับความร่วมมือในการติดเครื่องมือร้อยละ 100 เนื่องจากพยาบาลผู้ปฏิบัติงานจะมีความตระหนักและระมัดระวังเป็นพิเศษ จากการศึกษาของ Asghar K Esfahani และคณะ<sup>12</sup> พบว่าการใช้ checklist ร่วมกับ clinical supervision จะเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยา high alert drugs ได้มากขึ้น ดังนั้นจึงควรมีการกระตุ้นโดยการนิเทศ กำกับจากทีมสหวิชาชีพเพื่อให้พยาบาลผู้ปฏิบัติงานได้ปฏิบัติตามแนวทางการให้ยาความเสี่ยงสูงได้อย่างมีมาตรฐานมากยิ่งขึ้น

ผลการประเมินความพึงพอใจพบว่ามีความพึงพอใจในระดับมากขึ้นไปร้อยละ 85.71 ดังนั้นโรงพยาบาลยโสธรควรนำเครื่องมือ HAD checklist ไปใช้ในการปฏิบัติงาน อย่างไรก็ตามในอนาคตโรงพยาบาลยโสธรจะเข้าสู่ IPD paperless จึงควรพัฒนาเครื่องมือนี้ลงในระบบ IPD paperless ต่อไป

### สรุปผลการวิจัย

การพัฒนาระบบเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยา ความเสี่ยงสูงแบบมีส่วนร่วม แผนกผู้ป่วยในโรงพยาบาล ยโสธร ช่วยให้พยาบาลมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยา ความเสี่ยงสูงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ช่วยเพิ่มความระมัดระวังในการลงบันทึกทางการแพทย์ และพยาบาลส่วนใหญ่มีความพึงพอใจระดับมากขึ้นไป

### ข้อเสนอแนะ

ควรเพิ่มกลุ่มตัวอย่างให้มากขึ้น ระยะเวลาในการศึกษาควรนานกว่านี้ ครอบคลุมกลุ่มยาความเสี่ยงสูง หลายกลุ่มมากขึ้น จะนำไปสู่การพัฒนาระบบแบบมีประสิทธิภาพและยั่งยืน

## เอกสารอ้างอิง

1. กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลโสธร. คู่มือยาความเสี่ยงสูง [อินเทอร์เน็ต]. โยโสธร: คณะกรรมการยาความเสี่ยงสูง โรงพยาบาลโสธร; 2564 [สืบค้นเมื่อ 30 ก.ย. 2566]. สืบค้นจาก: <http://yasohospital.moph.go.th/datacenter/file/60dd310a97b3a.pdf>
2. Rich DS. New JCAHO medication management standards for 2004. *Am J Health-Syst Pharm.* 2004; 61(13):1349-58. doi.org/10.1093/ajhp/61.13.1349.
3. Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hägg S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions – a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(3):e33236. doi: 10.1371/journal.pone.0033236.
4. คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด โรงพยาบาลศิริราช. คู่มือการใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูง High Alert Drug [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล; 2565 [สืบค้นเมื่อ 15 ก.ย. 2566]. สืบค้นจาก: <https://www2.si.mahidol.ac.th/km/cop/clinical/medicationsafety/highalertdrug/7684/>
5. ปฤษณา เปล่งอรมณี. การพัฒนารูปแบบการจัดการทางเภสัชวิทยาเพื่อความปลอดภัยจากการบริหารยาความเสี่ยงสูง โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมหาราช จังหวัดสุพรรณบุรี. วารสารแพทย์เขต 4-5 [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [สืบค้นเมื่อ 4 พ.ค. 2566]; 40(1):137-50. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/reg45/article/view/250088>
6. ชนม์พัฒน์ โรจนวิภาต, เกวลี สีนขจร, กรองกนก อมรพันธุ์ศักดิ์. การพัฒนาเครื่องมือเพื่อเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของยาที่มีความเสี่ยงสูงสำหรับพยาบาล ณ โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา [วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต]. ชลบุรี: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา; 2561.
7. จันทร์จารึก รัตนเดชสกุล, ภาสกร รัตนเดชสกุล. สร้างความปลอดภัยในระบบยาด้วยมาตรฐานสำคัญ: การจัดการ medication error & adverse drug event [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2564 [สืบค้นเมื่อ 12 ก.ย. 2566]. สืบค้นจาก: [https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article\\_detail&subpage=article\\_detail&id=1026](https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=1026)
8. เพียงเพ็ญ ชนาเทพพร. การพัฒนาระบบการติดตามและเฝ้าระวังการใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูงในโรงพยาบาลศรีนครินทร์. ศรีนครินทร์เวชสาร [อินเทอร์เน็ต]. 2558 [สืบค้นเมื่อ 6 พ.ค. 2566];30(1):46-56. สืบค้นจาก: <https://li01.tci-thaijo.org/index.php/SRIMEDJ/article/view/33581>
9. ธนพรธณ พุทวงค์, นิตยา เพ็ญศิริรักษา, พาณี สีดกะลิน. ผลของการพัฒนาแนวทางการปฏิบัติงานด้านการใช้ยาความเสี่ยงสูง แบบมีส่วนร่วมในโรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่งในจังหวัดพิษณุโลก. การประชุมเสนอผลงานวิจัยระดับชาติ มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมาธิราช ครั้งที่ 6; 25 พ.ย. 2559; มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมาธิราช. กรุงเทพมหานคร: 2559. หน้า 1-16.
10. สุรกิจ อึ้งชัย, อรวรรณ สมบูรณ์จันทร์, เมธารัตน์ เขาวะ. การพัฒนาแนวปฏิบัติกรพยาบาลในการบริหารยาที่มีความเสี่ยงสูงโรงพยาบาลสมุทรสาคร. วารสารกองการพยาบาล [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 24 เม.ย. 2566];47(1):25-38. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JND/article/view/242526>
11. สุพัตรา เมฆพิรุณ. การพัฒนาระบบการให้ยาที่มีความเสี่ยงสูงเพื่อความปลอดภัยในผู้ป่วย. วารสารเภสัชกรรมไทย [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [สืบค้นเมื่อ 27 เม.ย. 2566];5(1):24-42. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/169332>
12. Esfahani AK, Varzaneh FR, Changiz T. The effect of clinical supervision model on high alert medication safety in intensive care units nurses. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2016;21(5):482–6. doi: 10.4103/1735-9066.193394.

## การปรับปรุงระบบจ่ายยาผู้ป่วยในเพื่อลดความคลาดเคลื่อนด้านยา ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิแห่งหนึ่ง

### In-patient Dispensing System Development for Reduction of Medication Error at a Tertiary Care Hospital

เสริมสุข ละอองสุวรรณ, ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมคลินิก)

กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันประสาทวิทยา

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: sermsookpni@gmail.com

ขวัญชัย บุญรักชัย, ภ.บ.(บริบาลทางเภสัชกรรม),

ภ.ม.(เภสัชวิทยาและชีวโมเลกุล)

กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันประสาทวิทยา

e-mail: mee.kh94@gmail.com

กุสุมา แจ่มศักดิ์, ภ.บ., ภ.ม.(อาหารและเภสัชเคมี)

กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันประสาทวิทยา

e-mail: quesera150@gmail.com

ฐาปนัท นาคครุฑ, ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมชุมชน)

กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันประสาทวิทยา

e-mail: thapanat.nk@gmail.com

Sermsook La-onsuwan, B.Sc. in Pharm.,

M.Sc. in Pharm (Clinical Pharmacy)

Pharmacy Department,

Neurological Institute of Thailand

Corresponding author e-mail: sermsookpni@gmail.com

Kwanchai Bunrukchai,

Pharm.D. (Pharmaceutical Care), M.Sc. in Pharm.

(Pharmacology and Biomolecular Science)

Pharmacy Department,

Neurological Institute of Thailand

e-mail: mee.kh94@gmail.com

Kusuma Jaemsak, B. Pharm.,

M.Sc. in Pharm. (Food and Pharmaceutical Chemistry)

Pharmacy Department,

Neurological Institute of Thailand

e-mail: quesera150@gmail.com

Thapanat Nakkrut, B. Pharm.,

M. Pharm. (Community Pharmacy)

Pharmacy Department,

Neurological Institute of Thailand

e-mail: thapanat.nk@gmail.com

#### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา:** มาตรการหรือแนวทางที่เหมาะสมสามารถลดความคลาดเคลื่อนด้านยาได้

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาความคลาดเคลื่อนด้านยาภายหลังการปรับปรุงระบบการจ่ายยาผู้ป่วยใน

**วิธีวิจัย:** เป็นการศึกษามาตรการหรือแนวทางที่

#### Abstract

**Background:** The appropriate methods can decrease medication error.

**Objectives:** To measure the impact of the in-patient dispensing system on medication errors after the development of in-patient dispensing system

รับบทความ: 20 พฤศจิกายน 2566

แก้ไข: 19 สิงหาคม 2567

ตอบรับ: 25 สิงหาคม 2567

เหมาะสมกับบริบทของโรงพยาบาลมาปฏิบัติในกระบวนการจ่ายยาผู้ป่วยใน โดยทำการปรับปรุงระบบเริ่มตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2565 ทำการศึกษาความคลาดเคลื่อนด้านยาของผู้ป่วยในตั้งแต่ ตุลาคม พ.ศ. 2565 ถึง กันยายน พ.ศ. 2566 (ปีงบประมาณ 2566) เปรียบเทียบกับ ความคลาดเคลื่อนด้านยาของผู้ป่วยใน ตั้งแต่ ตุลาคม พ.ศ. 2564 ถึง กันยายน พ.ศ. 2565 (ปีงบประมาณ 2565) และวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา

**ผลการวิจัย:** ปริมาณงานในปีงบประมาณ 2566 เปรียบเทียบกับปีงบประมาณ 2565 พบว่าจำนวนใบสั่งยาเฉลี่ยต่อเดือน จำนวนรายการยาเฉลี่ยต่อเดือน และจำนวนใบสั่งยานอกเวลาเฉลี่ยต่อเดือน ไม่แตกต่างกัน แต่จำนวนใบสั่งยากลับบ้านในเวลาราชการเฉลี่ยต่อเดือน และจำนวนใบสั่งยาที่เภสัชกรคัดกรองเฉลี่ยต่อเดือน เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่จำนวนใบสั่งยากลับบ้านนอกเวลาราชการเฉลี่ยต่อเดือน ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value < 0.05) หลังจากทำกิจกรรมเพื่อลดความคลาดเคลื่อนด้านยา พบว่า อัตราความคลาดเคลื่อนการสั่งยาและอัตราความคลาดเคลื่อนการจ่ายยาลดลง

**สรุปผล:** มาตรการที่ปฏิบัติสามารถลดความคลาดเคลื่อนด้านยาได้

**Method:** A prospective cohort study was conducted to assess the effects of implementing an in-patient dispensing system tailored to the hospital's needs, aimed at reducing medication errors. The implementation began in October 2022. The incidence of medication errors in the fiscal year 2023 (October 2022 - September 2023) was compared with that in 2022 (October 2021 - September 2022) and analyzed using descriptive statistics.

**Results:** There was no significant difference in workload between the fiscal years 2023 and 2022. The average number of prescriptions per month, the average number of drug items per month, and the average number of prescriptions during after-office hours showed no significant differences. However, the number of home medication prescriptions during office and after-office hours per month, as well as the number of prescriptions verified by pharmacists per month, significantly increased, while the number of prescriptions during after-office hours per month significantly decreased ( $p$ -value < 0.05). Following the implementation of the in-patient dispensing system, prescribing and dispensing error rates decreased.

**Conclusion:** The implemented methods effectively reduced medication errors.

**คำสำคัญ:** ความคลาดเคลื่อนด้านยา; ระบบจ่ายยาผู้ป่วยใน

**Keyword:** medication error; in-patient dispensing system

**การอ้างอิงบทความ:**

เสริมสุข ละออองสุวรรณ, ขวัญชัย บุญรักชัย, กุสุมา แจ่มศักดิ์, ฐาปนัท นาคครุฑ. การปรับปรุงระบบจ่ายยาผู้ป่วยในเพื่อลดความคลาดเคลื่อนด้านยา ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิแห่งหนึ่ง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(2):143-54.

**Citation:**

La-ongsuwan S, Bunrukchai K, Jaemsak K, Nakkrut T. In-patient dispensing system development for reduction of medication error at a tertiary care hospital. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(2):143-54.

## บทนำ

งานจ่ายยาผู้ป่วยใน ณ สถาบันประสาทวิทยา พบความคลาดเคลื่อนด้านยา (medication error; ME) ในทุกประเภท ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2562 ถึง 2565 และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ดังนี้

1) ความคลาดเคลื่อนในการสั่งยา (prescribing error; PE) ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2562 ถึง 2565 คือ 5.82, 5.57, 10.61 และ 20.26 ต่อ 1,000 วันนอนตามลำดับ โดยประเภท PE ที่พบมากที่สุด คือ การระบุวิธีใช้ยาผิดพลาด รองมาคือ การระบุความแรงผิดพลาด

2) ความคลาดเคลื่อนในการถ่ายถอดคำสั่งใช้ยา (transcribing error; TE) ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2562 ถึง 2565 คือ 8.38, 5.81, 52.02 และ 79.84 ต่อ 1,000 วันนอนตามลำดับ โดยประเภท TE ที่พบมากที่สุด คือ การป้อนข้อมูลจำนวนยาในระบบคอมพิวเตอร์ผิดพลาดมากที่สุด ร้อยละ 74.53

3) ความคลาดเคลื่อนก่อนจ่ายยาในขั้นตอนการจัดยา (pre-dispensing error; pre-DE) ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2562 ถึง 2565 คือ 11.15, 16.36, 15.5 และ 15.14 ต่อ 1,000 วันนอนตามลำดับ โดยประเภท pre-DE ที่พบมากที่สุด คือ จัดยาผิดชนิด (ร้อยละ 50.31) และพบความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยา (dispensing error; DE) ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2562 ถึง 2565 คือ 3.24, 2.56, 1.39 และ 2.35 ต่อ 1,000 วันนอนตามลำดับ โดยประเภท DE ที่พบมากที่สุดในปี 2565 คือ จ่ายยาผิดชนิด คิดเป็นร้อยละ 34

ในภาพรวม ประเภทของความคลาดเคลื่อนทางยาที่พบน้อยที่สุดคือความคลาดเคลื่อนในการบริหารยา (administration error; AE) ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2562 ถึง 2565 คือ 0.94, 1.26, 0.91 และ 1.18 ต่อ 1,000 วันนอนตามลำดับ โดยประเภท AE ที่พบมากที่สุด คือ การติดสติ๊กเกอร์ชื่อผู้ป่วยผิดคน (ร้อยละ 28.95)

การลดการเกิด ME เป็นตัวชี้วัดที่สำคัญของระบบสุขภาพในระดับโลก ในปี พ.ศ. 2560 องค์การอนามัยโลกประกาศเป้าหมายควรลดระดับของความรุนแรงจาก ME ที่ป้องกันได้ลงอย่างน้อยร้อยละ 50 ภายใน 5 ปี<sup>1</sup> ในประ-

เทศไทยโดยสถาบันรับรองคุณภาพสถานพยาบาล (สรพ.) และกระทรวงสาธารณสุข ได้ผลักดันให้โรงพยาบาลเห็นความสำคัญของความปลอดภัยด้านยาเพื่อลดอุบัติเหตุและป้องกันการเกิด ME<sup>2,3</sup> โดยในปัจจุบันมีการศึกษาถึงการใช้เทคโนโลยีที่เป็นเครื่องมือประเภทอิเล็กทรอนิกส์ในการป้องกัน ME มากขึ้น เช่น การสั่งใช้ยาของแพทย์ด้วยระบบคอมพิวเตอร์ (computerized physician order entry; CPOE) ร่วมกับการบันทึกประวัติทางยาแบบอิเล็กทรอนิกส์ (electronic medical record; EMR) เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย<sup>4</sup> ซึ่งต้องอาศัยการนำของทีมนำและความร่วมมือของสหวิชาชีพ อย่างไรก็ตามการศึกษาถึงรูปแบบและประสิทธิผลของมาตรการ (intervention) ในการลด ME ยังมีความหลากหลาย และการเลือกนำมาตรการไปใช้ประโยชน์ต้องคำนึงถึงบริบทที่เหมาะสมของแต่ละองค์กร กระบวนการที่สามารถดำเนินการได้ภายในกลุ่มงานเภสัชกรรม เช่น ระบบการจัดซื้อยาเพื่อป้องกันการเกิด ME ในกลุ่มยาชื่อพ้องมอคล้าย (look alike sound alike; LASA) และ ระบบการจัดกำลังคนอย่างมีประสิทธิภาพ เป็นต้น

สถาบันประสาทวิทยาเป็นโรงพยาบาลทั่วไประดับตติยภูมิ มีระบบจ่ายยาผู้ป่วยในเป็นแบบจ่ายยาสำหรับใช้ 1 วัน แพทย์สั่งยาโดยเขียนด้วยลายมือในใบสั่งยาผู้ป่วยในและส่งสำเนาใบสั่งยาหรือสแกนใบสั่งยามาที่ห้องจ่ายยาผู้ป่วยในซึ่งเปิดบริการจ่ายยาโดยเภสัชกรตลอด 24 ชั่วโมง ครอบคลุมผู้ป่วยในจำนวน 13 หอผู้ป่วย ขนาด 350 เตียง อัตราการครองเตียงร้อยละ 55 และห้องจ่ายยาผู้ป่วยในยังเปิดให้บริการผู้ป่วยนอกในช่วงเวลาที่ห้องจ่ายยาผู้ป่วยนอกปิดบริการ คือ ช่วงวันหยุดนักขัตฤกษ์ตลอด 24 ชั่วโมง และ ตั้งแต่เวลา 19:00 น. ถึง 8:00 น. ของวันถัดไปทุกวัน ทั้งนี้ห้องยาผู้ป่วยนอกมีบริการจ่ายยาคลินิกเฉพาะทางนอกเวลาราชการวันจันทร์ถึงศุกร์ ตั้งแต่เวลา 16.00-19.00 น. และวันเสาร์ครึ่งวัน ตั้งแต่เวลา 8:00-12:00 น.

อัตรากำลังเภสัชกรห้องจ่ายยาผู้ป่วยในแต่ละช่วงเวลา เป็นดังนี้ ช่วงที่ 1: วันราชการ (08:00-16:00 น.) เภสัชกร 4 คน เจ้าหน้าที่งานเภสัชกรรม 1 คน (อยู่ระหว่าง

สรรหาอีก 1 คน) เจ้าหน้าที่ห้องยา 5 คน ช่วงที่ 2: วันหยุดเสาร์ อาทิตย์ และนักซัดตฤกษ์ (08:00-16:00 น.) เกสักร 2 คน เจ้าหน้าที่ 6 คน และ ช่วงที่ 3: เวิร์ดิก ตั้งแต่เวลา 16:01 ถึง 8:00 น. ของวันถัดไป เกสักร 1 คน และเจ้าหน้าที่ 1 คน

จากการที่สถาบันประสาทวิทยาได้รับการต่ออายุการรับรองคุณภาพครั้งที่ 5 จาก สรพ. ในปี พ.ศ. 2566 แล้วนั้น เพื่อลดความคลาดเคลื่อนด้านยาที่อาจนำไปสู่อันตรายที่มีต่อผู้ป่วย คณะผู้วิจัยจึงสนใจนำมามาตรการหรือแนวทางที่มีการทบทวนว่าสามารถลด ME ร่วมกับคำแนะนำของทีม สรพ. มาปรับปรุงระบบการทำงาน ได้แก่ ระบบจัดซื้อยาเพื่อป้องกันการเกิด ME ในกลุ่มยา LASA ระบบจัดการกำลังคน และ ระบบคัดกรองใบสั่งยาโดยเภสัชกรก่อนเข้าสู่ระบบคิดเงินค่ายา เป็นต้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาแนวโน้มการเกิด ME ประเภทต่าง ๆ ในช่วงเวลาที่กำหนด และนำไปพัฒนาระบบจ่ายยาผู้ป่วยในต่อไป

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบผลของความคลาดเคลื่อนด้านยาก่อนและหลังปรับปรุงระบบจ่ายยาผู้ป่วยในที่ได้วางแผนไว้

#### ขอบเขตของการวิจัย

ศึกษาข้อมูลความคลาดเคลื่อนด้านยาจากใบสั่งยาผู้ป่วยใน ณ ห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน สถาบันประสาทวิทยา ตั้งแต่ ตุลาคม พ.ศ. 2564 - กันยายน พ.ศ. 2566

### วิธีดำเนินการวิจัย

ศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) เพื่อหาความคลาดเคลื่อนด้านยาของผู้ป่วยใน หลังปรับปรุงระบบ ตั้งแต่ ตุลาคม พ.ศ. 2565 ถึง กันยายน พ.ศ. 2566 เปรียบเทียบกับข้อมูลความคลาดเคลื่อนด้านยา ตั้งแต่ ตุลาคม พ.ศ. 2564 ถึง กันยายน พ.ศ. 2565 ก่อนการปรับปรุงระบบ

กลุ่มประชากรและกลุ่มตัวอย่าง คือ ใบสั่งยาผู้ป่วยในที่จ่ายยาจากห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน สถาบันประสาท

วิทยา ตั้งแต่ ตุลาคม พ.ศ. 2564 ถึง กันยายน พ.ศ. 2566 งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย (Ethic Committee) ของสถาบันประสาทวิทยา เลขที่อนุมัติจากคณะกรรมการวิจัย 035/2566

#### เกณฑ์การคัดเข้า

ใบสั่งยาผู้ป่วยในทุกระยะที่มีการสั่งใช้ยา แบบเขียนด้วยลายมือในใบสั่งยาผู้ป่วยใน และส่งสำเนาใบสั่งยาหรือสแกนใบสั่งยามาที่ห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน ตลอด 24 ชั่วโมง

#### เกณฑ์การคัดออก

ใบสั่งยาผู้ป่วยนอกที่ผ่านการจัดและตรวจสอบยาจากแผนกผู้ป่วยนอกแล้ว แต่นำมาจ่ายยาที่ห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน ช่วงนอกเวลาราชการ และ นอกเวลาบริการของคลินิกพิเศษผู้ป่วยนอก

#### นิยามศัพท์

ในการวิจัยนี้ได้กำหนดนิยามศัพท์ดังนี้

1. **ความคลาดเคลื่อนในการสั่งใช้ยา** (prescribing error; PE) หมายถึง ความคลาดเคลื่อนที่พบในการสั่งใช้ยา เกิดจากการเลือกใช้ยาไม่ถูกต้อง โดยใช้หลักการเลือกยาตามข้อบ่งใช้ ข้อห้ามใช้ ประวัติการแพ้ยาของผู้ป่วย ยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยใช้อยู่ การสั่งยาซ้ำซ้อน การสั่งใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างกัน และปัจจัยอื่น ๆ รวมทั้งการเลือกขนาดยา การเลือกรูปแบบยา จำนวนของยาที่สั่งใช้ การเลือกวิถีทางให้ยา การเลือกความเข้มข้นของยา การสั่งใช้ยาผิดตัวผู้ป่วย หรือการไม่ระบุชื่อยา ความแรง ความเข้มข้น ความถี่ของการใช้ยา

2. **ความคลาดเคลื่อนก่อนจ่ายยา** (pre-dispensing error; pre-DE) หมายถึง ความคลาดเคลื่อนในกระบวนการจัดยาก่อนจ่ายยาของกลุ่มงานเภสัชกรรม ได้แก่ จัดยาผิดคน ผิดชนิด ผิดรูปแบบ ผิดความแรง ผิดจำนวนรายการยา

3. **ความคลาดเคลื่อนคัดลอกคำสั่งใช้ยา** (transcribing error; TE) หมายถึง ความคลาดเคลื่อนของกระบวนการคัดลอกคำสั่งใช้ยาโดยเจ้าหน้าที่ห้องยาหรือเภสัชกรจากคำสั่งใช้ยาต้นฉบับของแพทย์เข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์ ทั้งจากการอ่านคำสั่งแพทย์ไม่ถูกต้อง ไม่ตรงตามแพทย์สั่ง หรือไม่ตรงชื่อผู้ป่วย เป็นความคลาด-

เคลื่อนก่อนจ่ายยา

4. **ความคลาดเคลื่อนจ่ายยา** (dispensing error; DE) หมายถึง ความคลาดเคลื่อนของกระบวนการตรวจสอบยาของเภสัชกร ประกอบด้วย จ่ายยามิผิดชนิด ผิดจำนวน ผิดความแรง ผิดรูปแบบ และผิดคน

5. **ความรุนแรงของความคลาดเคลื่อนทางยา** (severity of medication error)<sup>2</sup> ใช้เกณฑ์ของ The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) กำหนดไว้ 9 ระดับ ตั้งแต่ A – I ดังนี้

5.1 ระดับ A คือ ไม่มีความคลาดเคลื่อน

5.2 มีความคลาดเคลื่อนแต่ไม่เป็นอันตราย แบ่งเป็น 3 ระดับ

5.2.1 ระดับ B คือ มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นแต่ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย เนื่องจากความคลาดเคลื่อนนั้นไปไม่ถึงผู้ป่วย

5.2.2 ระดับ C คือ มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นแต่ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย ถึงแม้ความคลาดเคลื่อนนั้นไปถึงตัวผู้ป่วยแล้ว

5.2.3 ระดับ D คือ มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นแต่ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย แต่ยังมีผลจำเป็นต้องติดตามผู้ป่วยเพิ่มเติม

5.3 มีความคลาดเคลื่อนและอันตราย

5.3.1 ระดับ E คือ มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยชั่วคราว รวมถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาหรือแก้ไขเพิ่มเติม

5.3.2 ระดับ F คือ มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยชั่วคราว รวมถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล หรือยึดระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลออกไป

5.3.3 ระดับ G คือ มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยถาวร

5.3.4 ระดับ H คือ มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยจนถึงแก่ชีวิต

5.4 มีความคลาดเคลื่อน และเป็นอันตรายจนถึงแก่ชีวิต

5.4.1 ระดับ I คือ มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นและเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยจนถึงเสียชีวิต

### ขั้นตอนดำเนินการวิจัย

**ช่วงที่ 1** เก็บข้อมูลความคลาดเคลื่อนทางยาในแผนกผู้ป่วยในก่อนเริ่มกระบวนการปรับปรุงระบบ โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่ ตุลาคม พ.ศ. 2564 ถึง กันยายน พ.ศ. 2565

**ช่วงที่ 2** นำข้อมูลความคลาดเคลื่อนทางยามาวิเคราะห์หาแนวทางแก้ไข โดยใช้แนวคิดเชิงระบบที่มีการวิจัยและศึกษามาแล้วว่าสามารถลดความรุนแรงและการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยาได้<sup>2,3</sup> ประกอบด้วย

1. การประชุมหัวหน้างานภายในกลุ่มงานเภสัชกรรม ทุก 3 เดือน ทบทวนตัวชี้วัดความคลาดเคลื่อนทางยาเพื่อหาแนวทางแก้ไขและขอความร่วมมือในภาพรวมของกลุ่มงาน 2 ประเด็น คือ 1) การจัดทำลิ้งคน กำหนดจำนวนเภสัชกรช่วงเช้า 4 ตำแหน่งในวันราชการ กรณีเภสัชกรขาดจะมีระบบจัดกำลังทดแทนตามแนวทางที่กำหนด 2) นำข้อมูล ME มาวิเคราะห์ กรณีพบสาเหตุจากยาในกลุ่ม LASA จะต้องมีการทบทวนความคลาดเคลื่อนหรือ อาจจำเป็นต้องเปลี่ยนบริษัทที่จัดซื้อเพื่อลด ME

การประชุมทีมย่อยในห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน ทบทวนความคลาดเคลื่อนทางยาทุกเดือน และหาแนวทางแก้ไขภายในแผนกเพื่อนำแนวทางลงสู่การปฏิบัติจริง ติดตามและสื่อสารผล ME โดยใช้โปรแกรม Looker Studio ซึ่งเป็นเครื่องมือทำ data visualization ทำให้สื่อสารกับทีมได้ง่ายและมีประสิทธิภาพโดยเภสัชกรและเจ้าหน้าที่ห้องจ่ายยาผู้ป่วยในเข้าถึงข้อมูลชุดเดียวกันผ่านทางโทรศัพท์มือถือส่วนตัวและสะดวกกว่าวิธีนำเสนอแบบเดิมที่ใช้เอกสารหรือโปสเตอร์

นำกระบวนการคัดกรองใบสั่งยาโดยเภสัชกรร่วมกับกระบวนการประสานรายการยามาใช้ก่อนคิดเงินค่ายา ในผู้ป่วยรับใหม่และกลับบ้านทุกรายในช่วงเวลาราชการ เริ่มตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2565

2. ระบบสื่อสารแจ้งเตือนที่ป้ายชื่อกล่องบรรจุยาในกลุ่ม LASA ภายในแผนกผู้ป่วยใน

3. ลดภาระงานในช่วงเวรนอกเวลาราชการ โดย

ประสานงานกับฝ่ายการพยาบาลขอความร่วมมือจัดซื้อ ยากลีบบ้านในช่วงเวลาราชการ เริ่มตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2566

**ช่วงที่ 3** เก็บข้อมูลความคลาดเคลื่อนทางยาหลังปรับปรุงระบบ ดังนี้

1. เก็บข้อมูลความคลาดเคลื่อนทางยาตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2565 ถึง กันยายน พ.ศ. 2566 รวมระยะเวลา 12 เดือน (หลังปรับปรุงระบบ) โดยใช้ระบบรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาในระบบคอมพิวเตอร์ของสถาบันประสาทวิทยา

2. วิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบปริมาณงานใน ปีงบประมาณ 2565 (ก่อนปรับปรุงระบบ) และ 2566 (หลังปรับปรุงระบบ) ประกอบด้วยจำนวนใบสั่งยาเฉลี่ย และรายการยาเฉลี่ยต่อเดือนของใบสั่งยาทั่วไปและใบสั่งยานอกเวลาราชการ ใบสั่งยากลีบบ้านในและนอกเวลาราชการเฉลี่ยต่อเดือน จำนวนใบสั่งยาที่เภสัชกรคัดกรองก่อนจัดยาเฉลี่ยต่อเดือน โดยใช้สถิติ independent t-test และใช้สถิติเชิงพรรณนาเปรียบเทียบความคลาด-

เคลื่อนด้านยาในหน่วย ครั้งต่อ 1,000 วันนอน ก่อนและหลังปรับปรุงระบบ

**ผลการวิจัย**

ข้อมูลปริมาณงานก่อนปรับปรุงระบบเปรียบเทียบกับหลังปรับปรุงระบบ พบว่าจำนวนใบสั่งยาเฉลี่ยต่อเดือน จำนวนรายการยาเฉลี่ยต่อเดือน และจำนวนใบสั่งยานอกเวลาราชการเฉลี่ยต่อเดือน ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าจำนวนรายการยานอกเวลาราชการเฉลี่ยต่อเดือนหลังปรับปรุงระบบลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value < 0.05) ดังแสดงใน **ตารางที่ 1**

หลังปรับปรุงระบบพบว่าปริมาณใบสั่งยากลีบบ้านนอกเวลาราชการเฉลี่ยต่อเดือนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ เฉลี่ย 23.67 ใบต่อเดือน เป็น 18.08 ใบต่อเดือน ขณะที่จำนวนใบสั่งยากลีบบ้านในเวลาราชการเฉลี่ยต่อเดือน เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ เฉลี่ย 190.92 ใบต่อเดือน เป็น 245.50 ใบต่อเดือน และจำนวนใบสั่งยาที่คัดกรองโดยเภสัชกรเฉลี่ยต่อเดือนเพิ่มขึ้นอย่าง

**ตารางที่ 1** เปรียบเทียบจำนวนใบสั่งยาและจำนวนรายการยาเฉลี่ยต่อเดือน ก่อนและหลังการปรับปรุงระบบ (ปีงบประมาณ 2565 และ 2566)

ตัวชี้วัด	ก่อนปรับปรุงระบบ (ปีงบประมาณ 2565)		หลังปรับปรุงระบบ (ปีงบประมาณ 2566)		p-value
	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน	
จำนวนใบสั่งยาเฉลี่ยต่อเดือน	8,851.17	604.15	8,997.92	848.64	0.652
จำนวนรายการยาเฉลี่ยต่อเดือน	42,791.50	2,690.58	41,855.58	4,426.36	0.099
จำนวนใบสั่งยานอกเวลาราชการเฉลี่ยต่อเดือนช่วงเวลา 16:01-07:59 น. ของวันถัดไป	4,863.08	304.86	4,698.92	359.04	0.249
จำนวนรายการยานอกเวลาราชการเฉลี่ยต่อเดือนช่วงเวลา 16:01-07:59 น. ของวันถัดไป	29,799	1,560.44	27,788.5	2,395.73	0.025*

\* นัยสำคัญทางสถิติ  $p$ -value < 0.05

มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน คือ 190.92 ใบต่อเดือน เป็น 845.50 ใบต่อเดือน ดังแสดงใน **ตารางที่ 2**

ข้อมูลความคลาดเคลื่อนด้านยาก่อนปรับปรุงระบบ พบความคลาดเคลื่อนในกระบวนการป้อนข้อมูลสั่งใช้ยาเข้าระบบคอมพิวเตอร์มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 2.7 ของใบสั่งยาทั้งหมด หรือ คิดเป็น 79.84 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน ประเภทของความคลาดเคลื่อนที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก คือ 1. บันทึกปริมาณยาผิดพลาด 2. บันทึกจำนวนรายการยาผิดพลาด 3. บันทึกชื่อยาผิดพลาด รองลงมาคือ ความคลาดเคลื่อนในการสั่งยาของแพทย์ คิดเป็นร้อยละ 0.69 ของใบสั่งยาทั้งหมด หรือ คิดเป็น 20.26 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน ประเภทของความคลาดเคลื่อนที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก คือ 1. ความคลาดเคลื่อนที่พบในกระบวนการประสานรายการยา 2. สั่งยาความแรงผิดพลาดหรือไม่ระบุความแรง 3. สั่งวิธีใช้ยาไม่เหมาะสม

ข้อมูลความคลาดเคลื่อนด้านยาหลังปรับปรุงระบบ พบความคลาดเคลื่อนในกระบวนการป้อนข้อมูลสั่งใช้ยาเข้าระบบคอมพิวเตอร์และถ่ายถอดคำสั่งใช้ยา มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 3.34 ของใบสั่งยาทั้งหมด หรือ คิดเป็น 84.18 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน ประเภทของความ

คลาดเคลื่อนที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก คือ 1. บันทึกปริมาณยาผิดพลาด 2. บันทึกจำนวนรายการยาผิดพลาด 3. บันทึกผิดชื่อผู้ป่วยเนื่องจากพยาบาลติดชื่อผู้ป่วยในใบสั่งยาผิดพลาดหรือสแกนใบสั่งยาในระบบคอมพิวเตอร์ ผิดคน รองลงมาคือ ความคลาดเคลื่อนก่อนจ่ายยา คิดเป็นร้อยละ 1.68 ของใบสั่งยาทั้งหมด หรือ คิดเป็น 22.13 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน ประเภทของความคลาดเคลื่อนที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก คือ 1. จัดยาผิดชนิดหรือผิดชื่อ ยา 2. จัดยาผิดจำนวน 3. จัดยาผิดความแรง ดังแสดงใน **ตารางที่ 3**

หลังปรับปรุงระบบจ่ายยาผู้ป่วยในพบอัตรา PE ลดลงจาก 20.26 เป็น 18.45 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน โดยพบความรุนแรงของการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา ระดับ D ขึ้นไป ลดลงจาก 12 ครั้งเป็น 2 ครั้ง และอัตรา DE ลดลงจาก 2.35 เป็น 1.66 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน และไม่พบการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยาความรุนแรง ระดับ D ขึ้นไป (**ตารางที่ 4**)

### อภิปรายผล

เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนและหลังปรับปรุงระบบ

**ตารางที่ 2** เปรียบเทียบจำนวนใบสั่งยากลับบ้านในและนอกเวลาราชการเฉลี่ยต่อเดือน จำนวนใบสั่งยาที่เภสัชกรคัดกรองเฉลี่ยต่อเดือน ก่อนและหลังการปรับปรุงระบบ (ปีงบประมาณ 2565 และ 2566)

ตัวชี้วัด	ก่อนปรับปรุงระบบ (ปีงบประมาณ 2565)		หลังปรับปรุงระบบ (ปีงบประมาณ 2566)		p-value
	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน	ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน	
	จำนวนใบสั่งยากลับบ้าน ในเวลา ราชการเฉลี่ยต่อเดือน	190.92	22.2	245.5	
จำนวนใบสั่งยากลับบ้าน นอกเวลา ราชการเฉลี่ยต่อเดือน	23.67	7.19	18.08	4.56	0.033*
จำนวนใบสั่งยาที่เภสัชกรคัดกรอง เฉลี่ยต่อเดือน	190.92	22.22	845.50	23.03	0.000*

\*นัยสำคัญทางสถิติ p-value < 0.05

อัตรา DE ลดลงจาก 2.35 เป็น 1.66 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน และไม่พบความรุนแรงจากความคลาดเคลื่อนของ DE ระดับ D ขึ้นไปหลังปรับปรุงระบบ จากการเพิ่มระบบการจัดกำลังคนอย่างเหมาะสมในช่วงเช้าของวันราชการ ที่มีใบสั่งยาปริมาณมาก โดยกำหนดมาตรฐานจำนวนเภสัชกรผู้ป่วยใน 4 คน ทั้งนี้พบว่าค่าเฉลี่ยเภสัชกรในช่วง

ดังกล่าวคือ 3.7 คน (ค่ามากที่สุด คือ 4 คน และ ค่าน้อยที่สุด คือ 1 คน) เนื่องจากในการปฏิบัติงานจริงมีการลาของเภสัชกร โดยมอบเป็นอำนาจของเภสัชกรหัวหน้างานพิจารณาการลาของเภสัชกรให้เหมาะสมเพียงพอต่อการหมุนเวียนช่วยงานระหว่างแผนก โดยพิจารณาตามศักยภาพของเภสัชกร ตัวอย่างเช่น หมุนเวียนเภสัชกรยาใน

**ตารางที่ 3** เปรียบเทียบอัตราความคลาดเคลื่อนทางยาผู้ป่วยใน จำแนกตามปริมาณความคลาดเคลื่อนที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรกของแต่ละความคลาดเคลื่อนทางยา ก่อนและหลังปรับปรุงระบบ (ปีงบประมาณ 2565 และ 2566)

ก่อนปรับปรุงระบบ (ปีงบประมาณ 2565)			หลังปรับปรุงระบบ (ปีงบประมาณ 2566)		
ความคลาดเคลื่อนทางยา	จำนวน (ครั้ง)	อัตรา (ครั้ง/1,000 วันนอน)	ความคลาดเคลื่อนทางยา	จำนวน (ครั้ง)	อัตรา (ครั้ง/1,000 วันนอน)
PE	870	20.26	PE	787	18.45
1. UD จาก MR	814	18.96	1. UD จาก MR	631	14.79
2. ความแรง	14	0.33	2. ความแรง	25	0.59
3. วิธีใช้ยา	14	0.33	3. วิธีใช้ยา	22	0.52
TE	3,428	79.84	TE	3,591	84.18
1. จำนวน	2,555	59.51	1. จำนวน	2,655	62.24
2. ไม่ได้คัดลอก	754	17.56	2. ไม่ได้คัดลอก	879	20.61
3. ชื่อยา	84	1.96	3. ชื่อผู้ป่วย	31	0.73
pre-DE	650	15.14	pre-DE	944	22.13
1. ชื่อยา	327	7.62	1. ชื่อยา	354	8.30
2. ความแรง	127	2.96	2. จำนวน	312	7.31
3. จำนวน	118	2.75	3. ความแรง	133	3.12
DE	101	2.35	DE	43	1.66
1. ชื่อยา	34	0.79	1. ชื่อยา	22	0.52
2. วิธีใช้ยา	19	0.44	2. วิธีใช้ยา	7	0.16
3. อื่น ๆ	18	0.42	3. อื่น ๆ	6	0.14

DE = dispensing error; MR = medication reconciliation; PE=prescribing error

pre-DE= pre-dispensing error; TE = transcribing error; UD = unintentional discrepancy

**ตารางที่ 4** เปรียบเทียบอัตราความคลาดเคลื่อนทางยาและความรุนแรงของความคลาดเคลื่อนทางยาของงานจ่ายยาผู้ป่วยใน ก่อนและหลังการปรับปรุงระบบ (ปีงบประมาณ 2565 และ 2566)

ตัวชี้วัด	อัตราความคลาดเคลื่อน (ครั้งต่อ 1,000 วันนอน)		ความรุนแรงระดับ D ขึ้นไป (ครั้ง)	
	ก่อนปรับปรุงระบบ (2565)	หลังปรับปรุงระบบ (2566)	ก่อนปรับปรุงระบบ (2565)	หลังปรับปรุงระบบ (2566)
Prescribing error (PE)	20.26	18.45	12 (12D)	2 (2D)
Transcribing error (TE)	79.84	84.18	0	0
Pre-dispensing error (pre-DE)	15.14	22.13	0	0
Dispensing error (DE)	2.35	1.66	3 (1D, 1E, 1F)	0

ช่วยงานเภสัชกรคลินิกบนหอผู้ป่วยพิเศษที่มีความซับซ้อนของงานคลินิกไม่มาก หมุนเวียนเภสัชกรสารสนเทศและเภสัชกรยานอกช่วยงานจ่ายยาผู้ป่วยในตรวจสอบยาประจำวัน เป็นต้น ทั้งนี้พบว่าวันที่เหลือเภสัชกรยาในเพียง 1 คนในช่วงเช้าเนื่องจากเป็นวันที่มีการประชุมของเภสัชกรหลายคนซึ่งมีจำนวนเพียง 1 วันเท่านั้น การกำหนดมาตรฐานจำนวนเภสัชกรยังช่วยสนับสนุนระบบการคัดกรองใบสั่งยา โดยพบว่าจำนวนใบสั่งยาที่เภสัชกรคัดกรองเฉลี่ยต่อเดือน เพิ่มจาก 190.92 ใบก่อนปรับปรุงระบบ เป็น 845.50 ใบหลังปรับปรุงระบบ ครอบคลุมใบสั่งยากลับบ้านและใบสั่งยาปรับใหม่ในช่วงเวลาราชการ ผลการคัดกรองทำให้ลดอัตรา DE ได้ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ ใจภัส วัตอุดม<sup>4</sup> ที่พัฒนาโดยเพิ่มการคัดกรองคำสั่งใช้ยาตามเกณฑ์การคัดกรองก่อนจ่ายยาผู้ป่วยใน ซึ่งพบว่าลดอัตรา DE จาก 0.73 เป็น 0.30 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน โดยชนิดของ DE ที่พบสูงสุดคือจ่ายยาผิดชนิดเช่นเดียวกับงานวิจัยนี้

การศึกษาของ ญฐมน สุคนนท์ และคณะ<sup>5</sup> และบุญสุขชิน ฉัตรไพฑูริย์<sup>6</sup> พบว่าการเพิ่มระบบคัดกรองใบสั่งยาผู้ป่วยในก่อนเข้าสู่กระบวนการจัดยาสามารถดักจับความคลาดเคลื่อนจากการสั่งใช้ยาได้เพิ่มขึ้นจาก 0.472 เป็น 1.204 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน และ 2.93 เป็น 6.16

ครั้งต่อ 1,000 วันนอน ตามลำดับ แต่การศึกษาวิจัยในครั้งนี้นับพบความคลาดเคลื่อนจากการสั่งใช้ยามีแนวโน้มลดลงจาก 20.26 เป็น 18.45 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน ส่วนประเภทความคลาดเคลื่อนทางยาจากการศึกษาของบุญสุขชิน ฉัตรไพฑูริย์<sup>6</sup> พบความคลาดเคลื่อนจากการสั่งใช้ยาสูงสุดทั้งก่อนและหลังปรับปรุงระบบ คือ การไม่ได้สั่งยาให้กับผู้ป่วย โดยเพิ่มจาก 0.40 เป็น 0.77 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน ขณะที่การศึกษาวิจัยในครั้งนี้นับพบความคลาดเคลื่อนจากการสั่งใช้ยาสูงสุดทั้งก่อนและหลังปรับปรุงระบบ คือ ความไม่ตรงกันของรายการยาที่แพทย์สั่งกับรายการยาเดิมของผู้ป่วยจากกระบวนการประสานรายการยา โดยพบลดลงจาก 18.96 เป็น 14.79 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน ทั้งนี้ในด้านความรุนแรงของความคลาดเคลื่อนในการสั่งใช้ยา พบว่าการเพิ่มระบบคัดกรองใบสั่งยาสามารถลดความรุนแรงของความคลาดเคลื่อนในการสั่งใช้ยาตั้งแต่ระดับ D ขึ้นไปได้ โดยการศึกษาของ ญฐมน สุคนนท์ และคณะ<sup>5</sup> พบว่าความรุนแรงของความคลาดเคลื่อนทางยาระดับ D ลดจากจำนวน 1 ครั้ง เป็น ไม่พบเลย ขณะที่การศึกษาในครั้งนี้นับพบลดลงจากจำนวน 12 ครั้ง เป็น 2 ครั้ง

การปรับเปลี่ยนการจัดซื้อยาตามข้อมูลความคลาดเคลื่อนด้านยาที่นำเสนอในการประชุมหัวหน้างาน

ช่วยลดความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยาและก่อนจ่ายยาได้<sup>2</sup> เช่น คู่ยาฉีด colistin - clindamycin (look alike: ยาบรรจุในกล่องขนาดใกล้เคียงกันและกล่องสีม่วงเหมือนกัน) เมื่อมีการเปลี่ยนบริษัทผู้ผลิตให้มีรูปลักษณ์ภายนอกที่ต่างกันอย่างชัดเจน คือ สีกล่อง clindamycin เปลี่ยนจากสีม่วงเป็นสีส้ม ทำให้ไม่พบความคลาดเคลื่อนอีกเลย แตกต่างจากคู่ยาฉีด vitamin B1 - vitamin B complex (look alike: ampule สีขาว ตัวอักษรพิมพ์บน ampule ไม่ชัดเจน) เปลี่ยนบริษัทผู้ผลิตเป็น vitamin B1 ที่ ampule สีขาว ตัวอักษรพิมพ์ชื่อยาสีขาว - vitamin B complex ที่ ampule สีขาว ตัวอักษรพิมพ์ชื่อยาสีเหลือง ก็ยังคงพบความคลาดเคลื่อนในการเก็บคินยา เนื่องจากรูปลักษณ์ภายนอกยังคงคล้ายคลึงกัน แต่ต่อมาพบว่าเกิดข้อจำกัดในการจัดซื้อยา เช่น ยาเกินราคากลาง หรือผู้จำหน่ายยาของขาดครว ทำให้คู่ยาฉีด colistin - clindamycin กลับมาเป็นลักษณะเดิมอีกครั้ง ทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนซ้ำเดิมอีก ซึ่งในกรณีที่ไม่สามารถแก้ไขจุดเริ่มต้นตั้งแต่กระบวนการจัดซื้อยา ทีมงานจะแก้ไขโดยการจัดวางตำแหน่งยาให้แยกห่างออกจากกัน เช่น คู่ยาฉีด Keppra<sup>®</sup> - Focale<sup>®</sup> เป็นต้น หรือ ไม่เก็บยาคินในคู่ยาเม็ด dimenhydrinate - glyceryl guaiacolate เนื่องจากมีลักษณะเม็ดเปลือกกลมสีเหลืองขนาดใกล้เคียงกัน เป็นต้น รวมทั้งการสื่อสารในการประชุมทีมย่อยห้องจ่ายยาผู้ป่วยในเพื่อทบทวนความคลาดเคลื่อนการจัดยาและจ่ายยาเป็นประจำทุกเดือน ทำสื่อรูปภาพคู่ยาที่เกิดความคลาดเคลื่อนในห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน เพื่อสื่อสารแจ้งเภสัชกรและเจ้าหน้าที่แผนกอื่นที่มาช่วยปฏิบัติงานในห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน

การปรับปรุงระบบโดยการจัดสรรปริมาณงานให้สอดคล้องกับกำลังคน เช่น การลดปริมาณงานในช่วงนอกเวลาราชการ สามารถลดอัตราความคลาดเคลื่อนในการจ่ายยาได้ เนื่องจากนอกเวลาราชการมีข้อจำกัดของจำนวนเภสัชกรและเจ้าหน้าที่ จากข้อมูลหลังปรับปรุงระบบจำนวนใบสั่งยากลับบ้านนอกเวลาราชการเฉลี่ยต่อเดือนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่จำนวนใบสั่งยากลับบ้านในเวลาราชการเฉลี่ยต่อเดือนเพิ่มขึ้นอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลการดำเนินงานนี้ต้องอาศัยความร่วมมือของแพทย์และพยาบาลในการสั่งยากลับบ้านและสื่อสารกับญาติขอความร่วมมือรับยากลับบ้านในเวลาราชการ เพื่อให้เภสัชกรให้คำแนะนำการใช้ยากลับบ้านในเวลาราชการ ซึ่งจะช่วยลดภาระงานของพยาบาลในการให้คำแนะนำยากลับบ้านช่วงนอกเวลาราชการ นอกจากนั้นทีมสหวิชาชีพยังมีส่วนร่วมในการป้องกันความคลาดเคลื่อนด้านยา<sup>7</sup> เช่น บทบาทของแพทย์ในการสื่อสารเหตุผลการใช้ยาในเอกสารการประสานรายการยา ระบบการตรวจสอบระหว่างวิชาชีพในแบบบันทึกการให้ยา เป็นต้น

อัตรา TE ที่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นหลังปรับปรุงระบบคือ จาก 79.84 เป็น 84.18 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน เนื่องจากก่อนปรับปรุงระบบได้นำข้อมูลความคลาดเคลื่อนในกระบวนการบันทึกคิดเงินค่ายาผิดพลาดไปรวมกับ pre-DE ต่อมาในปี พ.ศ. 2566 สรพ. เข้าเยี่ยมสำรวจได้แนะนำให้ นำข้อมูลการบันทึกคิดเงินค่ายาผิดพลาดรวมไว้ใน TE ประกอบกับ สถาบันฯ ใช้การเก็บข้อมูล TE ในระบบคอมพิวเตอร์ คือ เมื่อมีการแก้ไขข้อมูลใบสั่งยา ระบบจะเก็บข้อมูลเป็นความคลาดเคลื่อน (error) ทันที จึงอาจทำให้ข้อมูล TE ค่อนข้างสูง ยกเว้นกรณีมีการใส่ข้อมูลเป็น non error จากผู้บันทึก ตัวอย่างเช่น กรณีพยาบาลแจ้งเปลี่ยนวันนัด ทำให้ต้องแก้ไขจำนวนเม็ดยา เป็นต้น ซึ่งถือเป็นจุดอ่อนของการศึกษานี้ เช่นเดียวกับอัตรา pre-DE ที่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นหลังปรับปรุงระบบคือ จาก 15.14 เป็น 22.13 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน เนื่องจากการศึกษานี้หลังปรับปรุงระบบ กำหนดให้เภสัชกรที่ปฏิบัติงานจ่ายยาแผนกผู้ป่วยในทุกคนบันทึกข้อมูล pre-DE ทางระบบคอมพิวเตอร์ โดยจัดเตรียมอุปกรณ์อ่านบาร์โค้ดและคอมพิวเตอร์ให้เพียงพอแก่เภสัชกรในการบันทึกข้อมูลความคลาดเคลื่อนด้านยา จึงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้มีการบันทึกความคลาดเคลื่อนเพิ่มมากขึ้นกว่าเดิมที่ใช้ระบบบันทึกด้วยเอกสาร

การพัฒนาหรือมาตรการที่กล่าวมานั้นขึ้นกับบริบทของแต่ละโรงพยาบาล ดังตัวอย่างของการพัฒนาระบบของ สุรรัตน์ ลำเลา และคณะ<sup>8</sup> ทำการพัฒนา

ระบบก่อนการจ่ายยาผู้ป่วยในโดยใช้ 5 มาตรการคือ 1. การจัดทำระบบเตือนในกลุ่มยา LASA 2. การปรับปรุงชื่อยาที่มีหลายความแรงในระบบทะเบียนยา 3. การสร้างระบบจัดยา 4. การสร้างระบบตรวจสอบแบบบันทึกการใช้ยาซ้ำโดยเภสัชกร และ 5. การจัดเจ้าหน้าที่ปฏิบัติงานทดแทนกรณีขาดหรือลา ผลคือสามารถลดอัตรา TE ในขั้นตอนการบันทึกรายการยาลงในระบบคอมพิวเตอร์ pre-DE และ DE ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เป็นต้น และเนื่องจากการศึกษาในครั้งนี้มีการปรับปรุงระบบแบบค่อยเป็นค่อยไป ทำให้ไม่ทราบว่าจะระบบใดมีผลต่อความคลาดเคลื่อนด้านยามากที่สุด ทั้งนี้จากการทบทวนวรรณกรรม กิจกรรมที่ดำเนินการมาทั้งหมดล้วนมีส่วนช่วยลดความคลาดเคลื่อนด้านยา และขึ้นกับบริบทของแต่ละโรงพยาบาล อีกทั้งปัจจัยภายนอกที่ไม่สามารถควบคุมได้ เช่น นโยบายการจัดซื้อยา สภาวะยาขาดครว เป็นต้น

## สรุปผล

จากการปรับปรุงระบบจ่ายยาผู้ป่วยในโดยนำ มาตรการหรือแนวทางที่เหมาะสมกับบริบทของโรงพยาบาล

มาปฏิบัติในกระบวนการจ่ายยาผู้ป่วย ประกอบด้วย 1) การประชุมหัวหน้างานภายในกลุ่มงานเภสัชกรรมเพื่อ ทบทวนตัวชี้วัดความคลาดเคลื่อนทางยาและการจัดกำลังคนเภสัชกร 2) การวิเคราะห์ข้อมูลความคลาดเคลื่อนด้านยาเพื่อหาแนวทางแก้ไข 3) การประชุมทีมย่อยของห้องจ่ายยาผู้ป่วยในเพื่อทบทวนความคลาดเคลื่อนทางยาและสื่อสาร 4) การคัดกรองใบสั่งยาโดยเภสัชกรร่วมกับกระบวนการประสานรายการยา 5) ระบบสื่อสารแจ้งเตือนกลุ่มยา LASA 6) การลดภาระงานในช่วงเวรนอกเวลาราชการ สามารถลดอุบัติการณ์ความคลาดเคลื่อนการสั่งใช้ยาและความคลาดเคลื่อนการจ่ายยาได้ แต่จำเป็นต้องมีการติดตามและรายงานผลอย่างต่อเนื่อง และประเมินผลเป็นระยะเพื่อให้เกิดความปลอดภัยด้านยาสูงสุดของสถานพยาบาล

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณสถาบันประสาทวิทยาในการสนับสนุนเงินวิจัย นพ.นฤพัชร์ สวณประเสริฐ ประธานคณะอนุกรรมการความปลอดภัยด้านยา และ พว. สุดาสุวรรณศรีตรรกทวิผล ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

## เอกสารอ้างอิง

1. de Araújo BC, de Melo RC, de Bortoli MC, Bonfim JRA, Toma TS. How to prevent or reduce prescribing errors: an evidence brief for policy. *Front Pharmacol.* 2019;10:439. doi: 10.3389/fphar.2019.00439.
2. จันทร์จาริก รัตนเดชสกุล, ภาสกร รัตนเดชสกุล. ความคลาดเคลื่อนทางยา (medication error) กับการใช้ประโยชน์ในระบบจัดการด้านยา [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2560 [สืบค้นเมื่อ 30 มิ.ย. 2566]. สืบค้นจาก: [https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article\\_detail&subpage=article\\_detail&id=303](https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=303)
3. กรัณท์รัตน์ ทิวถนอม, ศุภลักษณ์ ธนนานท์นิवास. ความคลาดเคลื่อนทางยาและแนวทางป้องกันเพื่อความปลอดภัยของ

- ผู้ป่วย. วารสาร Veridian E-Journal มหาวิทยาลัยศิลปากร (มนุษยศาสตร์สังคมศาสตร์และศิลปะ) [อินเทอร์เน็ต]. 2552 [สืบค้นเมื่อ 1 มิ.ย. 2566];2(1):195-217. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/Veridian-E-Journal/article/view/6937>
4. ใจภัส วัตอุดม. การพัฒนาระบบก่อนการจ่ายยาผู้ป่วยในเพื่อลดความคลาดเคลื่อนทางยา. วารสารเภสัชกรรมคลินิก [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 1 มิ.ย. 2566];26(2):1-15. สืบค้นจาก: <https://thaidj.org/index.php/TJCP/article/view/11592>
5. ณัฐมน สุขนนท์, วรางคณา สีมาพล, มนัสนันท์ วงษ์ครุฑ, น้ำทิพย์ คงนิล, นิชานา ทองศรี, ธีราพร สุภาพันธุ์. การพัฒนาระบบคัดกรองใบสั่งยาแผนกผู้ป่วยในเพื่อลดความคลาด-

- เคลื่อนทางยา โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จ.อุบลราชธานี. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 2564;17(3):25-38. doi: 10.14456/ijps.2021.15.
6. บุญสุขชิน ฉัตรไพบุลย์. การพัฒนาระบบการคัดกรองคำสั่งใช้ยาผู้ป่วยในโรงพยาบาลบ้านโป่ง จังหวัดราชบุรี. หัวหินเวชสาร [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [สืบค้นเมื่อ 10 มิ.ย. 2566];1(3):23-37. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/hhsk/article/view/251056/>
7. วิมลจิต จันทโชติกุล, ธิติ รัตนาคม. บทบาทของทีมสหวิชาชีพ ในการป้องกันความคลาดเคลื่อนทางยา. กระบี่เวชสาร [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 10 มิ.ย. 2566];3(1):61-76. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/KBJ/article/view/248046/>
8. สุวีรัตน์ ลำเลา, ระพีพรรณ ฉลองสุข. การพัฒนาระบบก่อนการจ่ายยาผู้ป่วยในของโรงพยาบาลหลวงพ่อกวีนครินทร์ ชูติธนโร อูทิศ กรุงเทพมหานคร. วารสาร Veridian E-Journal มหาวิทยาลัยศิลปากร (สาขาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี) [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [สืบค้นเมื่อ 10 มิ.ย. 2566];4(3):117-37. สืบค้นจาก: <https://ph01.tci-thaijo.org/index.php/VESTSU/article/view/91562/>

## กรณีศึกษาภาวะถอนยาจากเฟนทานิลในผู้ป่วยวิกฤตเด็ก

### A Case Study of Fentanyl-induced Withdrawal Symptoms in Critically Ill Pediatric Patients

ณัฐธิดา ศุภลักษณ์บันลือ,  
ภ.บ. (การบริบาลทางเภสัชกรรม)  
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี  
ผู้พิมพ์หลัก email: nattanicha.su@gmail.com

Nattanicha Suppalarkbunlue,  
Pharm.D. (Pharmaceutical Care)  
Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital  
Corresponding author email: nattanicha.su@gmail.com

จุฑาลักษณ์ เดชเกษม, ภ.บ. (การบริบาลทางเภสัชกรรม)  
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามธิบดี  
email: chutalak.det@gmail.com

Chutaluk Detkasem, Pharm.D. (Pharmaceutical Care)  
Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital  
email: chutalak.det@gmail.com

#### บทคัดย่อ

ผู้ป่วยเด็กในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤตมักจะมี ความเจ็บปวดจากสภาวะโรคและการทำหัตถการ รวมถึง ในบางรายมีการใส่ท่อช่วยหายใจ จึงจำเป็นต้องได้รับยา ระงับปวดและยาสงบระงับโดยยาที่มีการใช้บ่อยคือเฟน- ทานิล อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้เฟนทานิลขนาดสูงและ ระยะเวลาานแล้วหยุดทันทีทำให้เกิดอาการถอนยาตาม มาได้ ซึ่งอาการดังกล่าวสามารถป้องกันได้โดยการให้ เฟนทานิลในขนาดที่เหมาะสม หยุดยาเมื่อหมดข้อบ่งใช้ แต่หากได้รับเฟนทานิลเกินกว่า 5 วันหรือขนาดยาสะสม เกิน 0.48 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ควรค่อย ๆ ลดขนาดยา และพิจารณาให้ยาในกลุ่มโอปิออยด์อื่นที่มีค่าครึ่งชีวิต ยาวกว่า เช่น เมททาโดน หรือมอร์ฟีนรูปแบบรับประทาน ทดแทน บทความนี้เป็นกรณีศึกษา ผู้ป่วยเด็กไทยเพศชาย อายุ 1 เดือน เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ได้รับเฟนทา- นิลขนาด 1 – 3 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง เป็นเวลานาน 11 วัน เมื่อหยุดเฟนทานิลผู้ป่วยมีอาการกระวนกระวาย อาเจียน หายใจเร็ว และเหงื่อแตก ทำการประเมิน with- drawal assessment tool-1 ได้ 4 คะแนน ซึ่งเข้าได้กับ อาการถอนยากกลุ่มโอปิออยด์ จึงให้มอร์ฟีนรูปแบบรับ- ประทานทดแทนเฟนทานิล และลดมอร์ฟีนอย่างช้า ๆ

#### Abstract

Pediatric patients in critical care units often experience pain due to their underlying medical conditions and medical procedures, including endotracheal intubation. Therefore, it is necessary to provide analgesic and sedative drugs. The commonly used drug for this purpose is fentanyl. However, prolonged high-dose fentanyl administration can lead to withdrawal symptoms when stopped abruptly. Withdrawal symptoms can be prevented by administering fentanyl in appropriate doses and discontinuing the medication gradually when no longer needed. If a patient receives fentanyl for more than five days or accumulates a dosage exceeding 0.48 milligrams per kilogram, it is advisable to gradually reduce the medication dosage and consider alternative opioids with longer half-life, such as methadone or oral morphine. This article presents a case study of a one-month-old Thai male infant with congenital heart di-

รับบทความ: 13 พฤศจิกายน 2566

แก้ไข: 10 กรกฎาคม 2567

ตอบรับ: 13 กรกฎาคม 2567

จนสามารถหยุดยาได้ โดยใช้เวลาในการรักษาอาการถอนยา 12 วัน

จากกรณีศึกษาแสดงให้เห็นว่าอาการถอนยาเป็นอาการที่สามารถป้องกันและรักษาได้ เกณฑ์ที่มีบทบาทในการช่วยประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะถอนยารวมทั้งให้คำแนะนำในการเลือกยาทดแทนแก้แพทย์ และคำนวณขนาดยาทดแทนที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

sease, who received fentanyl at a dose of 1–3 micrograms per kilogram per hour for 11 days. Upon discontinuation of fentanyl, the patient exhibited agitation, vomiting, tachypnea, and sweating. A withdrawal assessment tool-1 score of 4 was indicative of drug withdrawal symptoms from opioids. Consequently, the patient was started on oral morphine as a substitute, and the dose was gradually reduced until it could be discontinued, taking a total of 12 days for withdrawal management.

This case study demonstrates that drug withdrawal symptoms can be appropriately prevented and managed. Pharmacists can play a crucial role in assessing the risk of withdrawal and providing recommendations for selecting appropriate substitute medications and calculating suitable doses for individual patients.

**คำสำคัญ:** เฟนทานิล; อาการถอนยา; อาการไม่พึงประสงค์จากยา; ผู้ป่วยวิกฤต; ผู้ป่วยเด็ก

**Keyword:** fentanyl; drug withdrawal symptoms; adverse drug reactions; critically ill; pediatric patients

**การอ้างอิงบทความ:**

ณัฐธินิชา ศุภลักษณ์บันลือ, จุฑาลักษณ์ เดชเกษม. กรณีศึกษาภาวะถอนยาจากเฟนทานิลในผู้ป่วยวิกฤตเด็ก.วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(2):155-64.

**Citation:**

Suppalarkbunlue N, Detkasem C. A case study of fentanyl-induced withdrawal symptoms in critically ill pediatric patients. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(2):155-64.

**วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ**

1. เพื่อให้ทราบถึงกลไก สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการถอนยาจากเฟนทานิลในผู้ป่วยวิกฤตเด็ก
2. เพื่อให้ทราบถึงเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินอาการถอนยา และการจัดการอย่างเหมาะสมเมื่อผู้ป่วยวิกฤตเด็กเกิดอาการถอนยา
3. เพื่อให้สามารถเลือกชนิดยาและคำนวณขนาดยาทดแทนที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤตเด็กแต่ละราย

**บทนำ**

เฟนทานิล (fentanyl) จัดเป็นยากลุ่มโอปิออยด์ (opioids)สังเคราะห์ที่อยู่ในกลุ่มphenylpiperidineออกฤทธิ์ผ่าน mu-opioid receptor ( $\mu$ -opioid receptor)

ในระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้มีฤทธิ์ระงับปวด และสงบระงับ จัดเป็น opioid agonist ที่ออกฤทธิ์ระยะสั้น มีผลต่อ hemodynamic น้อย และมีความแรง (potency) สูงกว่า morphine ประมาณ 50 – 100 เท่า<sup>1</sup> จึงนิยมใช้

กับผู้ป่วยเด็กในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤตที่มักมีการทำหัตถการและใส่เครื่องช่วยหายใจเพื่อลดความเจ็บปวดและช่วยให้ผู้ป่วยสงบไม่ต้านเครื่องช่วยหายใจ โดยจะใช้นยาในรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นหลัก fentanyl มีระยะเวลาที่เริ่มออกฤทธิ์ (onset of action) ทันทีหลังจากให้ยา และมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ (duration) นาน 1 – 2 ชั่วโมง โดยมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2 – 4 ชั่วโมง ยาจับกับ alpha-1 acid glycoprotein ในพลาสมา ประมาณร้อยละ 80 – 84 และถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับด้วยเอนไซม์ CYP3A4 โดยกระบวนการ oxidative N-dealkylation ได้นอร์เฟนทานิล (norfentanyl) และเมแทบอลิต์อื่นที่ไม่มีฤทธิ์ และถูกขับออกทางไตเป็นหลัก<sup>1,2</sup>

ผลข้างเคียงทั่วไปของยากลุ่ม opioids ได้แก่ กตการหายใจโดยลดการตอบสนองของศูนย์ควบคุมการหายใจต่อระดับก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ มีผลต่อการทำงานของ oculomotor nucleus ทำให้รูม่านตาเล็ก ลดการเคลื่อนไหวของลำไส้ผ่าน  $\mu$ 2-receptor ทำให้ท้องผูก เพิ่มความตึงตัวของกล้ามเนื้อ bladder detrusor และทำให้เกิดอาการปัสสาวะไม่ออก (urinary retention) นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อใช้ยากลุ่ม opioids ในขนาดที่สูงและเป็นระยะเวลานานแล้วหยุดยาทันทีจะทำให้เกิดอาการถอนยา (drug withdrawal symptoms) ตามมาได้<sup>3,4</sup> ในขณะที่ fentanyl จะมีอาการไม่พึงประสงค์ที่จำเพาะ คือ การเกิด fentanyl-induced rigid chest syndrome ซึ่งเกิดจากการหดเกร็งของกล้ามเนื้อลาย โดยเฉพาะกล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับการหายใจ เช่น หลอดลม กระบังลม และผนังทรวงอก ซึ่งสัมพันธ์กับการให้ขนาดยาที่สูงและอัตราการให้ยาทางหลอดเลือดที่เร็ว สำหรับการป้องกันคือแนะนำให้ยาทางหลอดเลือดดำช้า ๆ มากกว่า 1 นาที สำหรับการรักษาพิจารณาให้ naloxone หรือยาคลายกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking agents)<sup>5</sup>

อาการถอนยาเป็นอาการที่เกิดหลังจากให้ยาหรือสารบางชนิด เช่น ยากลุ่ม opioids, benzodiazepines เป็นเวลานาน แล้วหยุดยาดังกล่าวในทันที ทำให้ผู้ป่วยมีอาการถอนยาซึ่งจะมีลักษณะอาการตามแต่ชนิดของยานั้น ๆ โดยอาการถอนยากลุ่ม opioids เกิดจากการที่

locus coeruleus ซึ่งเป็นบริเวณของสมองที่ควบคุมการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกมีศักยภาพในการทำงานเพิ่มขึ้นจากการโดนกระตุ้นเป็นเวลานาน เมื่อหยุดยาดังกล่าวทันทีจึงทำให้ผู้ป่วยมีอาการคล้ายระบบประสาทซิมพาเทติกทำงานมากเกินไป ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย กระสับกระส่าย สั่น หาว หายใจเร็ว ม่านตาขยาย เหงื่อแตก มีไข้สูง หัวใจเต้นเร็ว และความดันโลหิตสูง โดยลักษณะของอาการมักจะตรงกันข้ามกับฤทธิ์ของ opioids ซึ่งสามารถเกิดได้ 12 – 36 ชั่วโมงหลังจากหยุดยา<sup>4</sup> โดยพบว่าอุบัติการณ์ในการเกิดอาการถอนยาในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤตเด็ก อยู่ที่ร้อยละ 34 – 57 และในผู้ป่วยที่ได้รับยาสงบแบบให้ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องนานเกินกว่า 5 วันพบว่าโอกาสเกิดอาการถอนยาจะสูงถึงร้อยละ 80 – 100 ซึ่งส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่ลง อาจเพิ่มระยะเวลาในการใส่เครื่องช่วยหายใจและทำให้ระยะเวลาในการอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤตเด็กนานขึ้นพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการถอนยาได้แก่ การให้ยาสงบแบบเป็นระยะเวลานานเกิน 5 วัน ได้ขนาดยาสะสมของ fentanyl มากกว่า 0.48 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือขนาดยาสะสมของ midazolam มากกว่า 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม รวมไปถึงผู้ป่วยที่อายุน้อย (เฉลี่ยน้อยกว่า 18 เดือน) และมีรอยโรคหรืออาการบาดเจ็บ (trauma) ทางสมอง<sup>4,6-8</sup>

อาการถอนยาในเด็กนิยมใช้เครื่องมือ Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) ในการประเมิน โดยเครื่องมือดังกล่าวให้คะแนนตามอาการถอนยาที่พบได้บ่อยในเด็กได้แก่ กระสับกระส่าย ท้องเสีย กระวนกระวาย สั่น หาว เหงื่อแตก มีไข้สูง และหัวใจเต้นเร็ว โดยถ้าหากประเมินได้ 3 คะแนนขึ้นไปจาก 12 คะแนน แสดงว่าผู้ป่วยมีอาการถอนยาและควรได้รับการจัดการอย่างเหมาะสม<sup>9</sup> อย่างไรก็ตามอาการถอนยาสามารถป้องกันและรักษาได้ด้วย การลดยาอย่างช้า ๆ จนหยุดหรือการให้ยาที่มีกลไกในการออกฤทธิ์คล้ายกับยาที่หยุดแต่มีค่าครึ่งชีวิตของยาที่ยาวกว่าหรือให้ยาในรูปแบบรับประทาน เช่น การให้ methadone หรือมอร์ฟีนชนิดรับประทาน (morphine sulfate syrups; MSS) ทดแทน fentanyl

เป็นต้น แล้วจึงค่อย ๆ ลดขนาดยารับประทานลงวันละ  
ร้อยละ 10–20 จนหยุดยา อาจจะใช้เวลาประมาณ 7–14  
วัน ขึ้นกับความรุนแรงของอาการถอนยาในผู้ป่วยแต่ละราย<sup>9,10</sup>

เนื่องจากเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)  
ของยากลุ่ม opioids ในเด็กมีความแตกต่างจากผู้ใหญ่  
โดยในช่วงแรกเกิด 1 เดือนแรก (neonate) ยาจะมีปริ-  
มาตรการกระจายตัว (volume of distribution) ที่สูง  
กว่า นอกจากนี้การทำงานของตับและไตของเด็กจะยังไม่  
สมบูรณ์ จึงทำให้การเปลี่ยนแปลงสภาพและการขจัดยา  
ยังทำได้ไม่เต็มที่ ส่งผลให้เด็กแรกเกิดมีแนวโน้มที่จะต้องให้  
ยากลุ่ม opioids ในช่วงเริ่มต้นสูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่  
และมีแนวโน้มที่จะสะสมอยู่ในร่างกายยาวนานกว่า<sup>11</sup>  
จึงทำให้มีโอกาสเกิดภาวะถอนยาได้สูงกว่าผู้ใหญ่ แต่-  
อย่างไรก็ตามเมื่อเข้าสู่ช่วงทารก (infants) การทำงานของ  
ตับและไตจะดีขึ้นตามลำดับและใกล้เคียงกับผู้ใหญ่เมื่อ  
เข้าสู่ช่วงวัยรุ่น

### กรณีศึกษา

ผู้ป่วยเด็กไทยเพศชาย อายุ 1 เดือน น้ำหนัก 4  
กิโลกรัม ยาว 52 เซนติเมตร มาโรงพยาบาลด้วยอาการมี  
เสมหะมาก มีน้ำมูก หายใจลำบาก

#### ประวัติความเจ็บป่วยในอดีต

เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิด  
ชนิดเดียวที่มีเลือดไปปอดมาก (double-outlet right  
ventricle; DORV) ลิ้นหัวใจหลอดเลือดแดงปอดตีบแคบ  
(pulmonary stenosis; PS) หัวใจมีรูรั่วระหว่างผนังกัน  
ห้องหัวใจด้านล่าง (ventricular septal defect; VSD)  
และภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure;  
CHF)

#### ยาที่ได้รับก่อนเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล

Spironolactone 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร รับประทาน  
ครั้งละ 0.5 มิลลิลิตร วันละ 2 ครั้ง หลังอาหาร เข้า  
เย็น

Domperidone 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร รับประทาน  
ครั้งละ 1 มิลลิลิตร วันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร เข้า กลาง-  
วัน เย็น

### ความเจ็บป่วยในปัจจุบัน

ผู้ป่วยใส่เครื่องช่วยหายใจ ได้รับยาสงบระงับและ  
ยากลายกล้ามเนื้อ เพื่อให้ไม่ต้านเครื่อง โดยได้ยา fen-  
tanyl ขนาด 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง และ cisa-  
tracurium ขนาด 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที่ หยดเข้า  
ทางหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง ในระหว่างนั้นผู้ป่วยยังมี  
อาการกระวนกระวาย (agitation) และหายใจต้านเครื่อง  
ช่วยหายใจเป็นระยะ ประเมินคะแนน state behavioral  
scale (SBS) ได้ +1 ถึง +2 คะแนน จึงต้องมีการเพิ่มยา  
สงบระงับและยากลายกล้ามเนื้อ ซึ่งขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วย  
ได้รับ คือ fentanyl ขนาด 3 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง  
และ cisatracurium ขนาด 2 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที่  
ตามลำดับ และได้หยุด cisatracurium ในวันที่ 6 ของการ  
รักษา หลังจากผู้ป่วยใส่เครื่องช่วยหายใจนาน 11 วัน  
อาการดีขึ้นตามลำดับ ทีมแพทย์จึงตัดสินใจนำเครื่องช่วย  
หายใจออก และหยุดให้ยาสงบระงับ โดยขณะนั้นผู้ป่วย  
ได้รับ fentanyl ขนาด 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง  
รวมระยะเวลาในการได้รับยาสงบระงับแบบหยุดเข้าทาง  
หลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง 11 วัน

หลังจากหยุดยาประมาณ 12 ชั่วโมง ผู้ป่วยมีอาการ  
การอาเจียน เหงื่อออก กระวนกระวาย หายใจเร็ว ทำการ  
ประเมิน WAT-1 ได้ 4 คะแนน ซึ่งสามารถเข้าได้กับ  
อาการภาวะถอนยาจาก fentanyl จึงได้รับการรักษาด้วย  
maintenance MSS ขนาด 2 มิลลิกรัม รับประทานทุก  
6 ชั่วโมง และ rescue MSS ขนาด 0.5 มิลลิกรัม รับประทาน  
ทุก 2 ชั่วโมงถ้าประเมิน WAT-1 ได้ 3 คะแนนขึ้นไป  
หลังจากได้รับ MSS ประเมิน WAT-1 พบว่าคะแนน  
ลดลงเหลือ 0–1 คะแนน แต่ผู้ป่วยมีอาการถอนยาหลัง  
จากได้รับ MSS ไป 4 ชั่วโมงโดยยังไม่ถึงรอบการให้ยา  
ครั้งต่อไป จึงต้องมีการให้ rescue MSS ซึ่งพบว่าใน 1  
วันผู้ป่วยได้รับ rescue MSS ทั้งหมด 4 ครั้ง ในวันต่อมา  
จึงมีการปรับขนาดยา maintenance MSS เพิ่มขึ้นเป็น  
2 มิลลิกรัม รับประทานทุก 4 ชั่วโมง เนื่องจากประเมิน  
ว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อ MSS ขนาด 2 มิลลิกรัม แต่ด้วย  
MSS มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3–4 ชั่วโมงจึงทำให้ผู้ป่วย  
มีอาการถอนยาก่อนที่จะให้ยาในรอบต่อไป หลังจากผู้-

ผู้ป่วยได้รับ maintenance MSS ขนาดใหม่ อาการถอน-  
ยาลดลง ประเมิน WAT-1 ได้ 0 – 4 คะแนน ได้ rescue  
MSS 2 ครั้ง จึงให้ maintenance MSS ขนาดเดิมต่อจน  
กระทั่งในวันที่ผู้ป่วยไม่ได้รับ rescue MSS เพิ่มเลย จึง  
เริ่มลด maintenance MSS ลง โดยลดลงวันละร้อยละ  
20 สลับวันกับการยี้ระยะห่างในการให้ยาจากทุก 4 ชั่วโมง  
เป็น ทุก 6, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง ตามลำดับ<sup>9</sup> (ดัง  
ตารางที่ 2) จนกระทั่งสามารถหยุดยา MSS ได้ รวมระยะเวลา  
ในการรักษาอาการถอนยาทั้งหมด 12 วัน

**ประวัติการแพ้ยา/อาหาร/สารเคมี**

ไม่มีประวัติการแพ้ยา อาหาร หรือสารเคมี

**ผลการตรวจร่างกาย**

Vital signs: T 37 °C, BP 90/55 mmHg, PR  
150 bpm, RR 30 bpm

**ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ**

Renal function: blood urea nitrogen 13  
mg/dL (9-20), creatinine 0.44 mg/dL (0.73-1.18)

Liver function: aspartate aminotransferase  
48 U/L (5-34), alanine aminotransferase 33 U/L  
(0-55), alkaline phosphatase 255 U/L (54-369),  
gamma glutamyltransferase 257 U/L (<55 U/L),  
total bilirubin 1.8 mg/dL (0.2-1.2), direct bilirubin  
0.8 mg/dL (0.0-0.5)

**รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับและผลตรวจร่างกายใน  
ระหว่างที่นอนโรงพยาบาล**

ระหว่างนอนโรงพยาบาลผู้ป่วยได้รับยาตามตาราง  
ที่ 1 และ 2 และได้รับการประเมิน WAT-1 จากพยาบาล  
ทุกเวร เวรละ 2 รอบ ตามตารางที่ 3

**ตารางที่ 1** รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับระหว่างที่นอนโรงพยาบาล

Medications	27/9	28/9	29/9	30/9	1/10	2/10	3/10	4/10	5/10	6/10	7/10	8/10
Cefepime 200 mg IV q 12 hr	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	off				
Domperidone (1mg/mL) 1 mL TF tid ac	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	off	
Spirolactone (5mg/mL) 0.5 mL TF bid	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Furosemide (4mg/mL) 1 mL q 8 hr				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cisatracurium.....mcg/kg/min	1	1	2	2	2	2	off					
Dobutamine.....mcg/kg/min	5	5	5	5	5	5	off					
Fentanyl.....mcg/kg/hr	1	2	2	3	3	3	2	2	1	1	1	off
Fentanyl 4 mcg IV PRN q 4 hr	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	off
Hydralazine 0.8 mg IV q 6 hr	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Midazolam 0.4 mg IV PRN						✓	✓	✓	✓	✓	✓	off
Captopril (1mg/mL).....mL q 6 hr								0.4	0.8	0.8	0.8	0.8
Dexamethasone 2 mg IV OD											✓	✓

mcg/kg/min = ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที

mcg/kg/hr = ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง

IV (intravenous) = การให้ยาทางหลอดเลือดดำ

TF (tube feeding) = การให้ยาทางสายยางทางจมูก

PRN (pro re nata) = การให้ยาเป็นครั้งคราวเมื่อมีอาการ

**อภิปรายกรณีศึกษา**

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าอาการถอนยา fentanyl จะสัมพันธ์กับขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับยาโดยขนาด fentanyl สะสมที่มากกว่า 0.48 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และระยะเวลาในการใช้ยาต่อเนื่องตั้งแต่ 5 วันขึ้นไป รวมถึงการให้ยาในผู้ป่วยเด็กอายุน้อย จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการถอนยาได้<sup>4,6-8</sup> ดังนั้นเพื่อเป็นการป้องกันภาวะถอนยาที่อาจเกิดขึ้น ทางหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤต-เด็ก โรงพยาบาลรามธิบดีจึงมี protocol sedation weaning สำหรับผู้ป่วยเด็กที่ใช้ยากลุ่ม opioids และ benzodiazepines ต่อเนื่องติดต่อกันตั้งแต่ 5 วันขึ้นไป<sup>9</sup> โดยจะให้เริ่ม methadone หรือ MSS ทดแทนยาฉีดกลุ่ม opioids และให้ lorazepam ทดแทนยาฉีดกลุ่ม benzodiazepines หลังจากเริ่มยารับประทานแล้วจะลดยาฉีดร้อยละ 25 – 50 ทุก 6 – 12 ชั่วโมงจนกระทั่งหยุดยา และใช้เครื่องมือ WAT-1 ในการประเมินภาวะถอนยากรณี que ผู้ป่วยไม่มีภาวะถอนยาสามารถลดยารับประทานร้อยละ 10 – 20 ต่อวันจนกระทั่งหยุดยา แต่หากผู้ป่วยมีภาวะ

ถอนยาแนะนำให้กลับไปให้ขนาดยาเดิมที่ทำให้ผู้ป่วยไม่มีอาการถอนยา และเริ่มลดยารับประทานให้ช้าลง

อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤตเป็นผู้ป่วยอาการหนักที่มีความซับซ้อนและมีการใช้ยาร่วมกันหลายชนิด จึงอาจเกิดอาการที่คล้ายกับภาวะถอนยาขึ้นได้ เช่น ติดเชื้อ ภาวะสับสนเฉียบพลัน (delirium) เป็นต้น จึงควรมีการวินิจฉัยแยกโรคเหล่านี้ร่วมด้วย โดยผู้ป่วยจะมีไข้ หายใจเร็ว กระวนกระวายได้ แต่ผู้ป่วยจะไม่ตอบสนองกับยา opioids ที่ใช้ในการรักษาภาวะถอนยา

เมื่อวิเคราะห์ถึงสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการถอนยาจาก fentanyl ในผู้ป่วยรายนี้ พบว่า

1. เป็นผู้ป่วยอายุ 1 เดือน โดยเด็กช่วงวัยนี้การทำงานของตับและไตจะยังไม่สมบูรณ์ จึงทำให้การเปลี่ยนแปลงสภาพยาและการขจัดยาทำได้ไม่เต็มที่ มีแนวโน้มที่ยาจะสะสมอยู่ในร่างกายยาวนานกว่า
2. ได้รับ fentanyl แบบให้ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน 11 วัน

**ตารางที่ 2** Morphine sulfate syrups (MSS) ที่ผู้ป่วยได้รับทาง TF (tube feeding) ระหว่างที่นอนโรงพยาบาล

Medications	8/10	9/10	10/10	11/10	12/10	13/10	14/10	15/10	16/10	17/10	18/10	19/10
MSS (2mg/mL) 1 mL TF q 6 hr	✓											
MSS (2mg/mL) 1.2 mL TF q 4 hr		✓	✓	✓								
MSS (2mg/mL) 1 mL TF q 4 hr					✓							
MSS (2mg/mL) 0.8 mL TF q 4 hr						✓						
MSS (2mg/mL) 0.8 mL TF q 6 hr							✓					
MSS (2mg/mL) 0.8 mL TF q 8 hr								✓				
MSS (2mg/mL) 0.6 mL TF q 8 hr									✓			
MSS (2mg/mL) 0.6 mL TF q 12 hr										✓		
MSS (2mg/mL) 0.4 mL TF q 12 hr											✓	
MSS (2mg/mL) 0.4 mL TF q 24 hr												✓
MSS (2mg/mL) 0.25 mL TF prn q 2 hr	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**ตารางที่ 3** การประเมินอาการถอนยาด้วยเครื่องมือ withdrawal assessment tool 1 (WAT-1)\*

อาการแสดง	วันที่ แวน	8/10			9/10			10/10			11/10			12/10		
		เช้า	บ่าย	ดึก	เช้า	บ่าย	ดึก	เช้า	บ่าย	ดึก	เช้า	บ่าย	ดึก	เช้า	บ่าย	ดึก
<b>12 ชั่วโมงก่อนการประเมิน (มี = 1; ไม่มี = 0)</b>																
ท้องเสีย		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
คลื่นไส้/อาเจียน		0/0	1/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
ไข้ (BT > 37.8 °C)		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<b>2 นาทีก่อนการกระตุ้น (มี = 1; ไม่มี = 0)</b>																
ระดับของการรู้สึกตัว																
0 เมื่อ SBS ≤ 0		0/1	1/1	1/1	0/1	1/0	1/1	0/1	1/1	1/0	1/1	1/0	0/0	1/0	0/0	0/0
1 เมื่อ SBS ≥ +1																
สั่น		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
เหงื่อแตก		0/1	1/1	1/0	1/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
การเคลื่อนไหว																
ผิดปกติ เช่น		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
ส่ายศีรษะ เตะขา																
หาว/จาม		0/1	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<b>ภายใน 1 นาทีหลังกระตุ้น (มี = 1; ไม่มี = 0)</b>																
ตอบสนองต่อการกระตุ้น		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Muscle tone เพิ่มขึ้น		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
<b>หลังกระตุ้น</b>																
ระยะเวลาในการทำให้สงบ																
< 2 นาที = 0		1/1	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
2 – 5 นาที = 1																
> 5 นาที = 2																
<b>รวม (คะแนน)</b>		1/4	4/3	3/2	4/3	1/0	1/2	0/2	3/1	1/0	2/1	1/0	0/1	1/0	0/0	0/0

\*ดัดแปลงจาก Franck LS, et al<sup>8</sup>

หมายเหตุ: ตั้งแต่วันที่ 13 ตุลาคม 2566 ประเมิน WAT-1 ได้ 0 คะแนนในทุกรอบการประเมิน

เช้า = ช่วงเวลา 7.00-15.00 น.; บ่าย = ช่วงเวลา 15.00-23.00 น.; ดึก = ช่วงเวลา 23.00-7.00 น.

BT = body temperature; SBS = state behavioral scale

3. ขนาดยาสะสมของ fentanyl ที่ผู้ป่วยได้รับคิดเป็น 0.504 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (รวมขนาดยา fentanyl ที่ได้รับทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องและแบบเป็นครั้ง-คราวตามอาการ) ซึ่งเป็นขนาดยาสะสมที่มากกว่า 0.48 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

4. ผู้ป่วยมีอาการอาเจียน เหงื่อแตก กระวนกระวาย หายใจเร็ว ภายใน 12 ชั่วโมง หลังจากหยุดให้ fentanyl ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง เมื่อประเมินด้วย WAT-1 ได้ 4 คะแนน ซึ่งสามารถเข้าได้กับอาการถอนยา

5. ผู้ป่วยตอบสนองกับ MSS ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ผ่าน  $\mu$ -opioid receptor เช่นเดียวกับ fentanyl โดยหลังได้รับ MSS ประเมิน WAT-1 ได้ 0 ถึง 1 คะแนน ซึ่งแสดงถึงอาการถอนยาที่ลดลง

จากข้อมูลดังกล่าวจึงคิดว่าอาการถอนยาของผู้ป่วยรายนี้สัมพันธ์กับการใช้ fentanyl ในขนาดที่สูงและระยะเวลาในการใช้นาน โดย fentanyl จัดเป็นยาในกลุ่ม opioids ที่ทำให้เกิดอาการถอนยาได้สูงเนื่องจากมีความแรงสูงและระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้น ซึ่งวิธีการจัดการผู้ป่วยที่เกิดภาวะถอนยาทำได้ 2 วิธี ได้แก่ การลดขนาด fentanyl อย่างช้า ๆ จนกระทั่งหยุดยา ข้อดีคือไม่ต้องใส่ยาทดแทนซึ่งอาจเสี่ยงกับการเกิดผลข้างเคียงจากยาและการเกิดอันตรกริยากับยาอื่น แต่ข้อจำกัดคือ ต้องใช้ระยะเวลาหลายวันในการลดขนาด fentanyl และไม่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะถอนยาได้สูง ในขณะที่อีกวิธีคือการให้ยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายกัน แต่มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่าเข้าไปทดแทน เช่น methadone และ MSS เป็นต้น ซึ่งวิธีนี้จะสามารถหยุด fentanyl ได้เร็วกว่าและเหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะถอนยาได้สูง แต่เมื่อใส่ยาเข้าไปทดแทนแล้วก็ต้องใช้เวลาในการลดขนาดยาที่ใส่เข้าไปจนกระทั่งหยุดยาเช่นกัน อย่างไรก็ตาม ยาที่ใส่เข้าไปทดแทนมีผลข้างเคียงเรื่องการกดการหายใจที่ต่ำกว่า fentanyl จึงสามารถให้ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใส่เครื่องช่วยหายใจได้

ทั้งนี้ในผู้ป่วยรายนี้มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะถอนยาจาก fentanyl ได้สูงดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น ร่วมกับมีการวางแผนว่าจะถอดเครื่องช่วยหายใจภายใน 1 – 2 วัน

การให้ยารับประทานที่มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่าเข้าไปทดแทนจึงมีความเหมาะสมกว่า ในส่วนของการเลือกใช้ยาทดแทนระหว่าง methadone และ MSS สามารถเลือกยาใดก็ได้หากไม่มีข้อห้าม แต่เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีโอกาสที่จะใช้ยาที่มีผลกับอัตราการเต้นของหัวใจ เช่น digoxin จึงเลี่ยงไปใช้ MSS แทน เนื่องจาก methadone ออกฤทธิ์ปิดกั้นช่องผ่านโซเดียมไอออนที่หัวใจจึงอาจทำให้เกิด QT-prolongation ขึ้นได้<sup>12</sup>

ในการคำนวณขนาด MSS จะคำนวณมาจากขนาด fentanyl ที่ผู้ป่วยเคยได้รับก่อนหยุดยาโดยในผู้ป่วยรายนี้น้ำหนัก 4 กิโลกรัม ได้รับ fentanyl ขนาด 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง คิดเป็น 96 ไมโครกรัม/วัน ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบความแรงระหว่าง fentanyl และ morphine (IV) พบว่าเป็นอัตราส่วน 100:1 ในขณะที่ความแรงระหว่าง morphine (IV) และ MSS (oral) เป็นอัตราส่วน 3:1<sup>13</sup> ดังนั้นจึงเทียบเท่ากับผู้ป่วยได้รับ MSS 28.8 มิลลิกรัม/วัน อย่างไรก็ตามในหลายการศึกษาที่ผ่านมามักจะให้ขนาด opioids แบบรับประทานเพียงร้อยละ 25 – 50 ของขนาดยาในรูปแบบยาฉีดเดิมที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน เนื่องจากยารับประทานมีครึ่งชีวิตที่ยาวกว่า และผู้ป่วยไม่ได้ต้องการยาสงบประจักษ์ในขนาดที่สูงเท่ากับในช่วงที่ยังมีเครื่องช่วยหายใจอยู่ ดังนั้นผู้ป่วยรายนี้จึงควรได้รับ MSS 7.2 – 14.4 มิลลิกรัม/วัน แบ่งให้ทุก 4 – 6 ชั่วโมงเป็น maintenance dose นอกจากนี้ยังควรเตรียม rescue dose กรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการถอนยาในช่วงที่กำลังให้การรักษา โดยเลือกเป็น MSS ขนาดร้อยละ 25 ของ maintenance dose ต่อครั้งที่ผู้ป่วยได้รับ (คิดเป็นร้อยละ 6.25 – 9.375 ของ maintenance dose ของทั้งวัน)<sup>14</sup> สามารถให้ได้ทุก 2 ชั่วโมง และหากผู้ป่วยได้รับ rescue MSS ตั้งแต่ 4 ครั้งขึ้นไป ควรมีการปรับ maintenance dose ขึ้นร้อยละ 25 – 50

### สรุปผลและข้อเสนอแนะ

จากกรณีศึกษาี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาในกลุ่ม opioids ที่มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้นและความแรงสูง เช่น fentanyl ในรูปแบบให้ทางหลอดเลือดดำอย่าง

ต่อเนื่อง เป็นเวลานานเกินกว่า 5 วัน หรือขนาด fentanyl สะสมที่มากกว่า 0.48 มิลลิกรัม/กิโลกรัม รวมถึงการใช้ยา ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อย จะทำให้เกิดอาการถอนยาตามมา ได้ แม้โดยทั่วไปอาการดังกล่าวไม่ได้ทำให้อัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น แต่ก็อาจส่งผลให้ระยะเวลาในการใส่เครื่องช่วยหายใจและระยะเวลาในการอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤตเด็ก นานขึ้น ดังนั้นจึงต้องมีการประเมินผู้ป่วยแต่ละรายอย่าง

ใกล้ชิด กรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการถอนยา ควรค่อย ๆ ลดขนาดยาลงจนหยุด หรือมีการให้ยากลุ่ม opioids ที่ออกฤทธิ์ยาว เช่น methadone หรือ MSS เข้าไปทดแทน โดยเภสัชกรมีหน้าที่แนะนำในการเลือก ชนิดยาและคำนวณขนาดยาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละ ราย รวมถึงติดตามการลดยาและเฝ้าระวังผลข้างเคียง จากยาจนกระทั่งผู้ป่วยสามารถหยุดยากลุ่ม opioids ได้

### เอกสารอ้างอิง

1. Ramos-Matos CF, Bistas KG, Lopez-Ojeda W. Fentanyl [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Nov 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459275>
2. Ziesenitz VC, Vaughns JD, Koch G, Mikus G, van den Anker JN. Pharmacokinetics of fentanyl and its derivatives in children: a comprehensive review. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(2):125-49. doi: 10.1007/s40262-017-0569-6.
3. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008;11(2 Suppl): S105-20. PMID: 18443635.
4. Fernández-Carrión F, Gaboli M, González-Celador R, Gómez de Quero-Masia P, Fernández-de Miguel S, Murga-Herrera V, et al. Withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit. Incidence and risk factors. *Med Intensiva*. 2013;37(2):67-74. doi: 10.1016/j.medint.2012.02.009.
5. Tammen AJ, Brescia D, Jonas D, Hodges JL, Keith P. Fentanyl-induced rigid chest syndrome in critically ill patients. *J Intensive Care Med*. 2023;38(2):196-201. doi: 10.1177/08850666221115635.
6. Habib E, Almakadma AH, Albarazi M, Jaimon S, Almehezia R, Al Wadai A, et al. Iatrogenic withdrawal syndrome in the pediatric cardiac intensive care unit: incidence, risk factors and outcome. *J Saudi Heart Assoc*. 2021;33(4):251-60. doi: 10.37616/2212-5043.1268.
7. Kristie RO, Anabel PR, Carlos LO, Samuel PR, Gabriel JA, Ricardo N, et al. Withdrawal syndrome incidence and risk factors in pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2016;44(12):269. doi: 10.1097/01.ccm.0000509450.41951.46.
8. Franck LS, Scoppettuolo LA, Wypij D, Curley MAQ. Validity and generalizability of the withdrawal assessment tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients. *Pain*. 2012;153(1):142-8. doi: 10.1016/j.pain.2011.10.003.
9. Tiacharoen D, Lertbunrian R, Veawpanich J, Supalarkbunlue N, Anantasit N. Protocolized sedative weaning vs usual care in pediatric critically ill patients: a pilot randomized controlled trial. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(6):451-8. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23465.
10. Best KM, Asaro LA, Franck LS, Wypij D, Curley MA; Randomized evaluation of sedation titration for respiratory failure baseline study investigators. Patterns of sedation weaning in critically ill children recovering from acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(1):19-29. doi: 10.1097/PCC.0000000000000572.
11. Thigpen JC, Odle BL, Harirforoosh S. Opioids: a

- review of pharmacokinetics and pharmacodynamics in neonates, infants, and children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;44(5):591-609. doi: 10.1007/s13318-019-00552-0.
12. Schwinghammer AJ, Wilson MD, Hall BA. Corrected QT interval prolongation in hospitalized pediatric patients receiving methadone. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(8):e403-8. doi: 10.1097/PCC.0000000000001601.
13. Von Korff M, Saunders K, Thomas RG, Boudreau D, Campbell C, Merrill J, et al. De facto long-term opioid therapy for noncancer pain. *Clin J Pain.* 2008;24(6):521-7. doi: 10.1097/AJP.0b013e318169d03b.
14. Fine PG, Portenoy RK; Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation. Establishing “best practices” for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(3):418-25. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.002.

## ภาวะพิษจาก Digoxin

## Digoxin Intoxication

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

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

### บทคัดย่อ

Digoxin เป็นยาที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว/วายเป็นภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ยาออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium-potassium adenosine triphosphatase pumps ทำให้ปริมาณ calcium ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจสูงขึ้นจึงสามารถเพิ่มแรงบีบของหัวใจได้ ยามีช่วงการรักษาแคบ เมื่อเกิดพิษจะมีอาการแสดง ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ระดับอิเล็กโทรไลต์ที่ผิดปกติ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ การมองเห็นที่ผิดปกติ เป็นต้น ลักษณะการเกิดพิษของ digoxin อาจแบ่งได้เป็น 2 ลักษณะ คือ ภาวะพิษเฉียบพลันและภาวะพิษเรื้อรัง โดยภาวะพิษเฉียบพลันจะพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง และพบภาวะหัวใจเต้นช้าได้บ่อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับภาวะพิษเรื้อรัง การรักษาภาวะพิษโดยทั่วไปเป็นการรักษาตามอาการ ในกรณีที่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง อาจพิจารณาให้ calcium gluconate หรือในกรณีที่มีภาวะหัวใจเต้นช้าและมีภาวะ heart block อาจพิจารณาให้ atropine ทั้งนี้หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย atropine อาจต้องให้ยาต้านพิษคือ digitalis Fab fragment ซึ่งไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

### Abstract

Digoxin is a medication used to treat heart failure and atrial fibrillation. It inhibits sodium-potassium adenosine triphosphatase pumps, which raises calcium levels in myocardial cells, thereby increasing cardiac contraction. Digoxin has a narrow therapeutic range. Common symptoms of digoxin intoxication include nausea, vomiting, electrolyte imbalance, cardiac arrhythmias, and visual disturbances. The characteristics of digoxin intoxication can be divided into two types: acute toxicity and chronic toxicity. Hyperkalemia and bradycardia are more predominant in acute poisoning than in chronic poisoning. The general management of digoxin intoxication is symptomatic treatment. For example, calcium gluconate may be used in cases of hyperkalemia, and atropine may be used for bradycardia and heart block. In cases where atropine therapy is ineffective, the antidote digitalis Fab fragment should be considered. However, this antidote is not available in Thailand.

**คำสำคัญ:** digoxin; ภาวะพิษจาก digoxin; digitalis Fab fragment

**Keyword:** digoxin; digoxin intoxication; digitalis Fab fragment

**การอ้างอิงบทความ:**

ฐิติพล เยาวลักษณ์. ภาวะพิษจาก digoxin. วารสารเภสัชกรรม  
โรงพยาบาล. 2567;34(2):165-75.

**Citation:**

Yaowaluk T. Digoxin intoxication. Thai J Hosp Pharm.  
2024;34(2):165-75.

**วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ**

1. ทราบข้อมูลเกี่ยวกับภาวะพิษจาก digoxin ได้แก่ อาการพิษ ลักษณะการเกิดพิษและปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษ
2. สามารถให้การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะพิษจาก digoxin

**บทนำ**

Digoxin เป็นยาที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว/วายเป็นยาในกลุ่ม cardiac glycoside ที่มีการใช้มายาวนาน มีรายงานการใช้ digoxin ครั้งแรกโดย Sir William Withering ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1785 ที่ใช้ foxglove plant (*Digitalis purpurea*) ในการรักษาภาวะหัวใจวาย สารเคมีในกลุ่ม cardiac glycoside พบได้ในพืชบางชนิด เช่น ยี่โถ รำเพย ขนชม ตีนเป็ดน้ำ นอกจากนี้อาจพบในสัตว์บางชนิด เช่น คางคก (bufotoxin) ในปี ค.ศ. 2017 การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบอุบัติการณ์เกิดพิษจาก digoxin ร้อยละ 0.8 และพบอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ร้อยละ 1-5 ในประเทศไทยสถิติของหน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา โรงพยาบาลศิริราช พบภาวะพิษจาก digoxin ทั้งหมด 55 รายในระหว่างปี พ.ศ. 2554-2564 และเสียชีวิต 3 ราย ดังนั้นความรู้เกี่ยวกับภาวะพิษจาก digoxin จึงเป็นเรื่องที่ควรศึกษา บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับภาวะพิษจาก digoxin ได้แก่ คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยา กลไกการเกิดพิษ อาการแสดง การวินิจฉัย การดูแลรักษา รวมถึงข้อมูลรายละเอียดเกี่ยวกับการบริหารยาด้านพิษ digitalis Fab fragment พร้อมทั้งยกตัวอย่างกรณีศึกษาที่เกิดขึ้นจริง เพื่อให้ผู้อ่านได้เห็นภาพการนำความรู้ทั้งหมดไปประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยได้ชัดเจนและเกิดความเข้าใจมากขึ้น<sup>1-3</sup>

**กลไกการออกฤทธิ์ของ digoxin**

Digoxin ยับยั้งการทำงานของ sodium-potassium adenosine triphosphatase (Na-K ATPase) pumps โดย pump นี้สามารถพบได้ทั่วร่างกาย รวมถึงกล้ามเนื้อหัวใจ ในสภาวะปกติ pump นี้จะทำให้เกิด action potential ทำให้ sodium ไหลออกจากเซลล์และโพแทสเซียมไหลเข้าเซลล์ เนื่องจาก digoxin ออกฤทธิ์ยับยั้ง pump ดังกล่าวจึงส่งผลให้ ระดับโซเดียมในเซลล์สูงขึ้น ทำให้เกิดการแลกเปลี่ยนกับแคลเซียมผ่านทาง sodium calcium exchanger ซึ่งทำให้ระดับแคลเซียมในเซลล์สูงขึ้นตามไปด้วย แคลเซียมที่สูงขึ้นจะไปจับกับ Ryanodine receptor ทำให้เกิดการบีบตัวของหัวใจ ผลที่ตามมาสามารถสรุปได้ดังนี้

1. แรงบีบของกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่ม จึงนำมาใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว/วายเป็น

2. ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) เนื่องจากโพแทสเซียมเข้าสู่เซลล์ไม่ได้

3. ผลต่อการทำงานของหัวใจโดยรวม สรุปได้ดังตารางที่ 1<sup>1,4,5</sup>

ลักษณะ electrocardiogram (EKG) ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษจาก digoxin ได้แก่ supraventricular tachyarrhythmia (SVT) ร่วมกับ atrioventricular block (AV block) ซึ่งเป็นภาวะที่หัวใจห้องบนเต้นเร็วกว่าปกติโดยเกิดจากการลัดวงจรของ

**ตารางที่ 1** ผลของ digoxin ต่อการทำงานของหัวใจ<sup>1</sup>

การทำงานของหัวใจ	Atria and ventricles	AV node	ลักษณะ EKG ที่เกิดจากการใช้ digoxin
Excitability (ความสามารถในการตื่นตัวเมื่อถูกกระตุ้น)	เพิ่มขึ้น	ไม่มีผล	Extrasystoles, tachydysrhythmias
Automaticity (ความสามารถในการหดตัวได้เองอัตโนมัติ)	เพิ่มขึ้น	ไม่มีผล	Extrasystoles, tachydysrhythmias
Conduction velocity (ความสามารถในการนำไฟฟ้า)	ลดลง	ลดลง	PR interval เพิ่มขึ้น AV block
Refractoriness	ลดลง	เพิ่มขึ้น	PR interval เพิ่มขึ้น AV block QT interval ลดลง

กระแสไฟฟ้าในกล้ามเนื้อหัวใจร่วมกับพบการนำไฟฟ้าของหัวใจจากห้องบนส่งไปห้องล่างช้าลง หรือมี junctional escape rhythms เกิดจากการที่ SA node หยุดทำงาน ซึ่งร่างกายจะมีกลไกให้ pacemaker อื่นทำงานแทน ซึ่งส่วนใหญ่เป็น AV node ที่ทำงาน จึงทำให้หัวใจเต้นช้าและไม่พบ P-wave จัดเป็นกลไกที่ชดเชยภาวะ bradycardia นอกจากนี้อาจพบ bigeminy premature ventricular contraction ที่เป็นภาวะหัวใจห้องล่างบีบตัวมากกว่าปกติเนื่องจากการกระตุ้นของสัญญาณไฟฟ้าที่มากกว่าปกติจากการเกิด spontaneous depolarization ที่เกิดจากภาวะพิษจาก digoxin ซึ่งจะมองเห็นขนาดและรูปร่างของ QRS complex ที่ผิดปกติ<sup>4</sup>

### เภสัชจลนศาสตร์ของ digoxin

Digoxin มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 60-80 โดยที่ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ (onset) คือ 1.5-6 ชั่วโมง กรณีที่ให้โดยการรับประทาน และ 5-30 นาทีกรณีที่ให้โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ยามีค่า protein binding ร้อยละ 25 และมีค่า Vd (volume of distribution) ค่อนข้างสูง คือ 5-10 L/kg ระดับยาสูงสุดในเลือด คือ 6-12 ชั่วโมง ยาถูกกำจัดออกทางไตเป็นหลัก

ประมาณร้อยละ 60-80 ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาอยู่ที่ 30-50 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ<sup>1,5</sup>

ค่าปกติของระดับ digoxin ในเลือด คือ 0.6-2.0 ng/mL ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษแบบเฉียบพลันอาจมีระดับยาในเลือดสูงถึง 10-20 ng/mL สำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษแบบเรื้อรังอาจมีระดับยาอยู่ในช่วงการรักษาแต่เกิดพิษได้เนื่องจากร่างกายไวต่อฤทธิ์ของ digoxin มากขึ้นรวมถึงมีปัจจัยอื่น ๆ เช่น ภาวะไตวายหรือการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นก็อาจส่งผลทำให้เกิดภาวะพิษแบบเรื้อรังได้

### อาการพิษจาก digoxin

1. กรณีที่เกิดพิษในระดับต่ำ ถึง ปานกลาง
  - 1.1 หากเกิดภาวะพิษแบบเฉียบพลัน มีอาการแสดง ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง อ่อนแรง (lethargy) หัวใจเต้นช้า
  - 1.2 หากเกิดภาวะพิษแบบเรื้อรัง จะมีอาการแสดง ได้แก่ หัวใจเต้นช้า อ่อนเพลีย (malaise) คลื่นไส้ เบื่ออาหาร ภาวะแพ้ และการมองเห็นเปลี่ยนไป
2. กรณีที่เกิดพิษในระดับรุนแรง
  - 2.1 มักจะเกิดภาวะพิษแบบเฉียบพลัน โดย

มีอาการ ได้แก่ หัวใจเต้นช้าอย่างรุนแรง heart block อาเจียน ภาวะช็อค ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

2.2 หากเกิดภาวะพิษแบบเรื้อรัง จะพบ ventricular dysrhythmias และ heart block แต่ไม่ค่อยพบภาวะ hyperkalemia<sup>6</sup>

### ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะพิษจาก digoxin

การเกิดภาวะพิษจาก digoxin แบ่งเป็น 2 ลักษณะ คือ แบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง ซึ่งปัจจัยที่ทำให้เกิดความแตกต่างของภาวะพิษจาก digoxin แสดงในตารางที่ 2<sup>1,4,5</sup>

### การวินิจฉัยภาวะพิษและการตรวจร่างกาย

1. เนื่องจากผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจาก digoxin มีอาการแสดงบางอาการที่ไม่จำเพาะเจาะจง ดังนั้นการวินิจฉัยจึงต้องอาศัยข้อมูลจากการซักประวัติ โดยประเด็นที่ควรพิจารณามีดังนี้

1.1 รับประทาน digoxin มานานเท่าใด มีการรับประทานยาผิดจากขนาดปกติหรือไม่ หรือมีการตั้งใจรับประทานยาเกินขนาดหรือไม่ เริ่มเกิดอาการเมื่อใด

และระยะเวลาที่เกิดอาการ

1.2 สภาวะของร่างกายหรือโรคร่วมต่าง ๆ ที่อาจมีผลได้ เช่น โรคไตอาจทำให้การขับ digoxin ออกจากร่างกายได้ลดลง การเสียมดุลของอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย อายุที่มากขึ้น ทำให้มีโอกาสเกิดพิษจาก digoxin ได้มากขึ้นได้

1.3 ประวัติยาเดิมหรือการรับประทานอาหารเสริม เพื่อนำมาพิจารณาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา โดย amiodarone, verapamil, quinidine, cyclosporine, erythromycin, clarithromycin อาจมีผลทำให้ระดับ digoxin ในเลือดสูงเพิ่มขึ้นได้ นอกจากนี้ยาในกลุ่ม thiazide และ loop diuretics ทำให้ระดับ potassium และ magnesium ในเลือดต่ำลง ซึ่งส่งผลให้ฤทธิ์ยับยั้ง Na-K ATPase pumps ของ digoxin เกิดได้มากขึ้นจึงเกิดความเป็นพิษมากขึ้น

2. พิจารณาจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจแล้ว พบ supraventricular tachyarrhythmia (SVT) ร่วมกับ atrioventricular block (AV block)

**ตารางที่ 2** ปัจจัยที่ทำให้เกิดความแตกต่างของภาวะพิษจาก digoxin แบบเฉียบพลันกับแบบเรื้อรัง<sup>1,4,5</sup>

ปัจจัย	ภาวะพิษจาก digoxin แบบเฉียบพลัน	ภาวะพิษจาก digoxin แบบเรื้อรัง
อายุ	มักพบในผู้ป่วยอายุน้อย	มักพบในผู้ป่วยที่มีอายุมาก
การเป็นโรคหัวใจ	มักไม่มีโรคหัวใจอยู่เดิม เช่น อับัติเหตุ หรือ ตั้งใจรับประทานเพื่อฆ่าตัวตาย	มักมีโรคหัวใจอยู่เดิม
ขนาดที่ทำให้เกิดพิษ	≥ 1 mg	ไม่มีการกำหนดที่แน่นอน
อัตราการเต้นของหัวใจ	พบ bradyarrhythmia บ่อยกว่า	พบ tachyarrhythmia บ่อยกว่า
ระดับ digoxin ในเลือด	สูงมาก (10-20 ng/mL)	ปกติหรือไม่สูงมาก
อัตราการเสียชีวิต	ต่ำ	สูง
ปัจจัยที่อาจมีผล	พบ hyperkalemia	- ภาวะไตวาย - ภาวะ hypokalemia, hypomagnesemia โดยอาจมียาหรือภาวะอื่น เช่น อาเจียน ท้องเสีย - เกิดอันตรกิริยากับยาอื่นแล้วทำให้ระดับ digoxin ในเลือดสูงขึ้น

### 3. พิจารณาจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

3.1 ส่งวัดระดับ digoxin ในเลือด (ถ้าส่งได้) ซึ่งแนะนำให้ตรวจ 8-10 ชั่วโมงหลังการบริหารยาครั้งสุดท้าย แม้ว่าระดับ digoxin ในเลือดจะไม่ค่อยมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการเกิดพิษ แต่ก็ยังเป็นประโยชน์มากในการช่วยวินิจฉัยในกรณีที่เกิดภาวะพิษแบบเฉียบพลัน

3.2 การตรวจร่างกายอื่น ๆ ได้แก่ การตรวจระดับอิเล็กโทรไลต์ ตรวจค่าการทำงานของไต (BUN, Cr) ค่าการทำงานของตับ (AST, ALT, ALP) และระดับ albumin ในเลือด

4. ต้องทำการวินิจฉัยแยกโรคของภาวะพิษจาก digoxin ออกจากโรคหรือภาวะอื่น ๆ เช่น acute myocardial infarction ภาวะพิษจากยากลุ่ม beta-blockers ภาวะพิษจากยากลุ่ม calcium channel blockers เป็นต้น<sup>5,7</sup>

### การรักษาภาวะพิษจาก digoxin

เมื่อวินิจฉัยจากการซักประวัติร่วมกับการพิจารณาอาการแสดงของผู้ป่วย และสรุปว่าเกิดภาวะพิษจาก digoxin ให้เริ่มการรักษาที่เหมาะสมตามอาการแสดงของผู้ป่วย โดยอาจแบ่งได้เป็น 2 แนวทาง ดังนี้

#### 1. Supportive treatment

1.1 ดูแลตามหลัก ABC (Airway-การเปิดทางเดินหายใจให้โล่ง Breathing-การช่วยให้หายใจได้ และ Circulation-การนวดหัวใจเพื่อช่วยให้เกิดเลือดไหลเวียนอีกครั้ง) ซึ่งในบางกรณีอาจจำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจ

1.2 ควรให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำเพื่อเตรียมการให้ยารักษาในภาวะฉุกเฉิน

1.3 ให้ยารักษาตามอาการต่าง ๆ โดยขนาดยาที่แนะนำแสดงดังตารางที่ 3

#### 2. Specific treatment

**ตารางที่ 3** ยาและขนาดยาที่ใช้รักษาอาการต่าง ๆ จากภาวะพิษจาก digoxin<sup>1,5</sup>

ภาวะ	ยาที่ใช้รักษา/ความแรง/รูปแบบยา	ขนาดยาที่แนะนำ
Hyperkalemia (กรณี K > 6.5 mEq/L)	10% calcium gluconate (10 mL injection)	10-20 mL หรือ 0.2-0.3 mL/kg ให้ IV push ซ้ำ ๆ
	10% calcium chloride (10 mL และ 250 mL injection)	5-10 mL หรือ 0.1-0.2 mL/kg ให้ IV push ซ้ำ ๆ
	7.5% sodium bicarbonate (50 mL injection)	1 mEq/kg ให้ IV push ซ้ำ ๆ
	50% glucose (50 mL injection) และ regular insulin (injection)	Glucose 0.5 g/kg ให้พร้อมกับ insulin 0.1 U/kg ให้ IV push ซ้ำ ๆ
	Sodium polystyrene sulfonate หรือ calcium polystyrene sulfonate (powder 5 g)	ให้โดยการรับประทาน 0.5 g/kg (ยา 15-30 กรัมผสมน้ำ 30-50 mL)
Bradycardia หรือ heart block	Atropine 0.6 mg/mL (1 mL injection)	0.5-2 mg ให้ IV push ซ้ำ ๆ
Ventricular tachyarrhythmias	2% lidocaine (10 mL injection)	1-1.5 mg/kg IV bolus จากนั้นตามด้วย 1-4 mg/min

## 2.1 การลดการปนเปื้อนในทางเดินอาหาร

กรณีที่ตั้งใจรับประทาน digoxin เกินขนาด โดยหากรับประทานมาไม่เกิน 1 ชั่วโมง ให้ทำการล้างท้อง (nasogastric lavage) และกรณีที่รับประทานมาไม่เกิน 4 ชั่วโมง ให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) โดยผู้ใหญ่ให้ในขนาด 50 กรัม ผสมน้ำอย่างน้อย 400 มิลลิ-ลิตร ในเด็กให้ขนาด 1 กรัม/กิโลกรัม ผสมน้ำอย่างน้อย 8 เท่าให้โดยการรับประทานหรือผ่านสายให้อาหาร (nasogastric tube feeding)

## 2.2 การให้ยาต้านพิษ

ยาต้านพิษของ digoxin คือ digitalis Fab fragment ในประเทศไทยไม่มียาต้านพิษชนิดนี้ แต่ขอกว่าเป็นข้อมูลไว้ในบทความดังรายละเอียดคือ digitalis Fab fragment ออกฤทธิ์โดยการดึง digoxin ออกจากตัวรับที่หัวใจและกล้ามเนื้อ ทำให้ได้ digoxin-Fab-complex (DFC) ซึ่ง DFC จะถูกกำจัดออกทางไตโดยใช้ reticulo-endothelial system เมื่อให้ยาไปแล้วจะเริ่มเห็นอาการของผู้ป่วยดีขึ้นภายในประมาณ 30-60 นาที

Digitalis Fab fragment 1 ขวดมีปริมาณ 40 mg สามารถออกฤทธิ์จับกับ digoxin ได้ 0.5 mg โดยมีข้อบ่งชี้ดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ เช่น ventricular arrhythmia, high-degree AV block ภาวะ symptomatic bradyarrhythmia และ heart block ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย atropine

2. กรณีที่เกิดภาวะพิษเฉียบพลันที่ผู้ป่วยมีระดับ digoxin ในเลือดมากกว่า 10 ng/mL

3. กรณีที่เกิดภาวะพิษเรื้อรังที่ผู้ป่วยมีระดับ digoxin ในเลือดมากกว่า 6 ng/mL

4. ผู้ป่วยมีภาวะ hyperkalemia (ระดับโพแทสเซียมในเลือดมากกว่า 5 mEq/L)

ควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ผลิตภัณฑ์จากแกะ ผู้ที่แพ้เอนไซม์ papain, chymopapain จากมะละกอ ผู้ที่แพ้เอนไซม์ bromelain จากสับปะรดหรือแมนนิทอล

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ คือ hypokale-

mia ภาวะหัวใจวาย หรือ rapid ventricular response (ซึ่งเกิดในผู้ป่วยที่มีภาวะ atrial fibrillation ที่รับประทาน digoxin อยู่แล้ว และ digoxin ถูกทำให้หมดฤทธิ์) serum sickness และ anaphylactoid reaction

ไม่มีรายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง digitalis Fab fragment กับยาอื่น ๆ<sup>8-10</sup>

การคำนวณขนาดยา digitalis Fab fragment ที่ใช้รักษาภาวะพิษจาก digoxin มีวิธีการคำนวณ 3 วิธี ดังแสดงในตารางที่ 4 โดยแต่ละวิธีมีข้อจำกัดที่แตกต่างกัน

**ตัวอย่างการคำนวณปริมาณ digitalis Fab fragment ที่ใช้เพื่อต้านพิษจาก digoxin**

**ตัวอย่างที่ 1** ผู้ป่วยให้ประวัติว่ารับประทาน Lanoxin-PG<sup>TM</sup> 40 เม็ด

- Lanoxin-PG<sup>TM</sup> คือ digoxin ขนาด 0.0625 mg/เม็ด
- ปริมาณ digoxin ที่รับประทานจะเท่ากับ  $0.0625 \times 40 = 2.5 \text{ mg}$
- เนื่องจากชีวประสิทธิผลของ digoxin เท่ากับ 80%
- ดังนั้นปริมาณ digoxin ที่ได้รับเท่ากับ  $0.8 \times 2.5 \text{ mg} = 2 \text{ mg}$
- ยา 1 ขวด 40 mg สามารถจับกับ digoxin 0.5 mg
- ดังนั้น ปริมาณยาที่ต้องใช้ทั้งหมด =  $2/0.5 = 4$  ขวด

**ตัวอย่างที่ 2** ผู้ป่วยหนัก 50 กิโลกรัม มี serum level digoxin 10 ng/mL

$$\begin{aligned} \text{จำนวนยาที่ใช้} &= \frac{\text{ปริมาณยาในร่างกาย (mg)}}{0.5 \text{ (mg/vial)}} \\ &= \frac{\text{ระดับ digoxin (ng/mL)} \times \text{Vd (L/kg)} \times \text{น้ำหนักตัว (kg)}}{1000 \times 0.5 \text{ (mg)}} \\ &= \frac{10 \text{ (ng/mL)} \times 5 \text{ (L/kg)} \times 50 \text{ (kg)}}{1000 \times 0.5 \text{ (mg)}} \\ &= 5 \text{ ขวด} \end{aligned}$$

หมายเหตุ: ตัวเลข 1000 คือ conversion factor จากการเปลี่ยน ng/mL เป็น mg/L ถ้าคิด Vd ที่ 5 L/kg แทนค่าต่าง ๆ ตามสูตร สูตรข้างต้นอาจเขียนให้ง่ายขึ้น คือ

$$\text{จำนวนยาที่ใช้} = \frac{\text{ระดับ digoxin (ng/mL)} \times \text{น้ำหนักตัว (kg)}}{100}$$

การบริหารยา แนะนำให้ละลายผงยาตามวิธีที่ระบุ  
ในเอกสารกำกับยากรณีที่เป็นDigiFab<sup>®</sup> ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์  
ที่มีจำหน่ายในหลายประเทศ เช่น อังกฤษ ออสเตรเลีย

สหรัฐอเมริกา กำหนดให้ใช้ sterile water for injection  
(SWI) 4 mL ละลายผงยา (reconstitute) และนำไป  
บริหารทางหลอดเลือดดำได้เลย หรือ อาจนำไปเจือจาง

**ตารางที่ 4** วิธีการคำนวณปริมาณ digitalis Fab fragment สำหรับภาวะพิษจาก digoxin<sup>8-10</sup>

วิธีการ	การใช้	ข้อควรระวัง
1. Complete neutralization/ equimolar dosing		
1.1 Based on amount	<ul style="list-style-type: none"> <li>ใช้เมื่อทราบปริมาณ digoxin ที่รับ- ประทานซึ่งมักเกิดในกรณีที่เป็นภาวะ พิษแบบเฉียบพลัน</li> <li>ใช้ค่าชีวประสิทธิผล = 80% ในการ คำนวณ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ต้องทราบขนาดยาที่รับประทาน อย่างชัดเจน มิฉะนั้นอาจทำให้ คำนวณปริมาณ digitalis Fab fragment คลาดเคลื่อนได้</li> </ul>
1.2 Based on serum digoxin level	<ul style="list-style-type: none"> <li>ใช้เมื่อสามารถวัดระดับ digoxin ใน เลือดได้</li> <li>ใช้ค่า Vd ซึ่งมีค่าอยู่ในช่วง 5-8 L/kg (แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา)</li> <li>รายละเอียดการคำนวณแสดงตาม ตัวอย่างที่ 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาจเกิดความแตกต่างกันได้ ขึ้น กับค่า Vd ที่ใช้ในการคำนวณ</li> <li>กรณีที่ผลการรักษาไม่เป็นที่น่า พอใจ อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยา ประมาณ 50%</li> </ul>
2. Empiric dosing	<ul style="list-style-type: none"> <li>ใช้เมื่อไม่ทราบขนาดยาและระดับ digoxin ในเลือด</li> <li>ภาวะพิษเฉียบพลัน: 10-20 ขวด ทั้งใน เด็กและผู้ใหญ่ (เฉลี่ยโดยทั่วไปใช้ 10 ขวด)</li> <li>ภาวะพิษแบบเรื้อรัง: ผู้ใหญ่ 3-6 ขวด (เฉลี่ยโดยทั่วไปใช้ 5 ขวด) เด็ก 1-2 ขวด</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ขนาดยาอาจต่ำเกินไปหรือสูงเกิน ไป โดยเฉพาะผู้ป่วยเด็กเล็กอาจ ต้องระวังมาก</li> </ul>
3. Titration dosing	<ul style="list-style-type: none"> <li>ใช้เพื่อการถอนพิษแต่ให้คงระดับการ รักษาของ digoxin ไว้ (reverse toxicity but maintain therapeutic benefit)</li> <li>ให้ยาครั้งละ 1-3 ขวด ให้ยา 1 ชั่วโมง จากนั้นหยุดอีก 1 ชั่วโมงเพื่อประเมินผล และให้ยาซ้ำได้หากยังไม่ได้ผล</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>อาจทำให้ผู้ป่วยบางรายมีภาวะ พิษจาก digoxin กลับมาได้ แต่ วิธีนี้เป็นทางเลือกการใช้ยาอย่างสิ้น เปลือง</li> <li>ทำได้เฉพาะผู้ที่มีสัญญาณชีพ ปกติและไม่มีภาวะฉุกเฉิน</li> </ul>

ต่อด้วย normal saline solution (NSS) อีก 36 mL เพื่อให้ได้ความเข้มข้น 1 mg/mL บริหารยานาน 30 นาทีขึ้นไป ผ่านแผ่นกรองขนาด 0.22 ไมครอน<sup>11</sup>

**2.3 การเร่งการขับออก digoxin** เนื่องจาก digoxin มีค่า Vd ที่สูง จึงไม่สามารถขจัดยาออกจากร่างกายได้โดยการฟอกโลหิตด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) และการกำจัดยาด้วยแกนผงถ่าน (hemoperfusion) แต่การให้ผงถ่านกัมมันต์แบบซ้ำ ๆ (repeated-dose activated charcoal) ในขนาด 50 g ทุก 4 ชั่วโมง อาจมีประโยชน์ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง<sup>8,10</sup>

### คำแนะนำบางประการสำหรับการรักษาภาวะพิษจาก digoxin

1. มีคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ calcium ในผู้ป่วยที่เกิดพิษจาก cardiac glycoside เพราะอาจทำให้เกิดอาการ ventricular arrhythmias แย่ลง แต่เนื่องจากคำแนะนำดังกล่าวได้มาจากรายงานกรณีศึกษาที่เก่าและระดับความน่าเชื่อถือต่ำ อีกทั้งยังไม่ได้มีการศึกษายืนยันในสัตว์ทดลอง ดังนั้น การใช้แคลเซียมเพื่อรักษาภาวะ hyperkalemia จึงเป็นยาทางเลือกอันดับแรกในการรักษา<sup>5</sup>

2. มีคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ antiarrhythmic drugs class Ia และ Ic เช่น quinidine, procainamide, disopyramide เนื่องจากอาจทำให้เกิด AV block เกิดมากขึ้นและยับยั้ง vagal tone ทำให้เกิด hypotension และ tachycardia ได้

3. การใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิดชั่วคราวทางหลอดเลือดดำ (temporary transvenous cardiac pacemaker) จะใช้เฉพาะกรณีที่รักษาภาวะ bradycardia ไม่ได้ผลหรือไม่มียาต้านพิษ<sup>1,5</sup>

### กรณีศึกษาผู้ป่วยเกิดภาวะพิษจาก digoxin

ผู้ป่วยหญิงอายุ 64 ปี มาแผนกฉุกเฉินด้วยอาการอาเจียนมาก มีโรคประจำตัว คือ เบาหวาน (T2DM) ไขมันในเลือดสูง ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (LVEF = 26%)

ผู้ป่วยได้รับ digoxin ขนาด 0.25 mg รับประทาน

ครั้งเม็ด วันละ 1 ครั้ง สำหรับรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว โดยรับประทานยามาตลอด

### รายการยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ ได้แก่

Aspirin 81 mg 1x1 pc

Atorvastatin 40 mg 1x1 hs

Bisoprolol 5 mg ½x2 pc

Clopidogrel 75 mg 1x1 pc

Furosemide 40 mg 1x2 pc เช้าและกลางวัน

Isosorbide dinitrate 10 mg 1x3 pc

Losartan 50 mg ½x1 pc

ผู้ป่วยมีคลื่นไส้ เวียนศีรษะ 2 วันก่อนมาโรงพยาบาล

7 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล เริ่มมีอาการอาเจียน 20 นาทีก่อนมาโรงพยาบาล อาเจียนหนักมากขึ้น มีเหงื่อเต็มตัว หหมดสติในท่านั่ง ตามองบน เรียกไม่รู้สีกตัว 1 นาที จากนั้นตื่นรู้เรื่องดี

### สัญญาณชีพแรกรับ

BP 127/57 mmHg

HR 44 beats/min

RR 24 times/min

T 36.5 °C

### ผลการตรวจร่างกายแรกรับ

Glasgow Coma Score: E<sub>4</sub>V<sub>5</sub>M<sub>6</sub>

Oxygen saturation: 98% room air

Pupil 2 mm RTL both eyes

### ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและอื่น ๆ

ผู้ป่วยได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการและตรวจวัดระดับ digoxin ในเลือด ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 5

ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบ polymorphic ventricular tachycardia

### การวินิจฉัย

Digoxin intoxication ทำให้เกิด pulseless polymorphic ventricular tachycardia

### การรักษา

แพทย์ให้การรักษาแก่ผู้ป่วยดังนี้

1. ให้ atropine 0.6 mg และ dopamine (2

**ตารางที่ 5** ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย

	ก่อนเกิดเหตุ 1 เดือน	วันที่ 1 แรกรับ	วันที่ 2 หลังทำ CPR	วันที่ 3 ตอนเช้า	วันที่ 5 ตอนบ่าย
BUN (mg/dL)	32.7	15.5	30.3	37.1	19.2
Cr (mg/dL)	0.57	0.86	2.47	3.04	1.20
eGFR	98.97	71.62	20	15.56	47.87
K (mEq/L)	4.8	3.6	4.0	4.4	4.0
AST (U/L)	70	1221	4031	3032	658
ALT (U/L)	60	445	1485	1453	723
ALP (U/L)	178	203	122	125	186
Serum digoxin (ng/mL)	1.54	1.37	-	1.60	1.18

mg/mL) พร้อมทั้ง monitor อัตราการเต้นของหัวใจ พบว่าเพิ่มขึ้นจาก 44 ครั้ง/นาที เป็น 55 ครั้ง/นาที

2. ให้การช่วยฟื้นคืนชีพ (CPR) ตอนผู้ป่วยเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest) เป็นพัก ๆ โดยทำ CPR นาน 20 นาที จากนั้นได้ทำ emergency coronary artery angiography (CAG) ไม่พบรอยโรคใด ๆ ที่ทำให้นี้ถึงภาวะหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) และผู้ป่วยมีภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) ในวันที่ 2 ของการรักษา

3. ในวันที่ 3 ของการรักษา ตรวจวัดระดับ digoxin ในเลือดมีค่า 1.6 ng/mL (ตารางที่ 5) แพทย์เจ้าของไข้ได้ปรึกษาศูนย์พิษวิทยาเรื่องการให้ digitalis Fab fragment แต่เนื่องจากขาดงบไม่มีในประเทศไทย ศูนย์พิษวิทยาจึงแนะนำให้รักษาตามแนวทางการรักษาที่กล่าวมาข้างต้น ให้ผู้ป่วยงด digoxin พร้อมทั้งติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างใกล้ชิด ร่วมกับการรักษาภาวะ AKI จนไตสามารถกลับมาทำงานได้ตามปกติ แล้วส่งวัดระดับ digoxin ในเลือดในวันที่ 5 ของการรักษา พบว่าระดับ digoxin มีค่า 1.18 ng/mL (ตารางที่ 5)

4. ให้การรักษาเพิ่มเติมตามอาการจนอาการคงที่ และให้ยาเดิมของผู้ป่วยทั้งหมด และเนื่องจากผู้ป่วยมี

cardiogenic shock และมี left ventricular ejection fraction (LVEF) ต่ำ ร่วมกับมี ischemic heart disease อยู่เดิม แพทย์จึงให้ Entresto® (sacubutril/valsartan) 50 mg รับประทาน 1x2 pc และ spironolactone 25 mg ½x1 pc เพิ่ม นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมี paroxysmal AF ด้วยจึงให้ warfarin 5 mg รับประทาน 1 เม็ดก่อนนอนวันจันทร์ถึงวันศุกร์ และ warfarin 2 mg รับประทาน 1 เม็ดก่อนนอนเฉพาะวันเสาร์และวันอาทิตย์ เพื่อป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

5. แพทย์ให้การรักษาจนผู้ป่วยมีอาการโดยรวมดีขึ้น รวมเวลาดอนโรงพยาบาลนาน 26 วัน

### อภิปรายกรณีศึกษา

ผู้ป่วยรายนี้มารับการรักษาด้วยอาการแสดง มีคลื่นไส้ อาเจียนนำ และมีหมดสติ ผลการตรวจร่างกาย พบ bradycardia อย่างชัดเจน ประกอบกับประวัติยาเดิม ผู้ป่วยรับประทาน digoxin ทำให้แพทย์วินิจฉัยว่าผู้ป่วยน่าจะเกิดพิษจาก digoxin แบบเรื้อรัง ซึ่งเมื่อตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบลักษณะที่เข้าได้กับภาวะพิษจาก digoxin แบบเรื้อรัง คือ พบ polymorphic ventricular tachycardia โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะพบ ventricular dysrhyth-

mias ได้บ่อยกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดภาวะพิษจาก digoxin แบบเฉียบพลัน และเมื่อตรวจวัดระดับ digoxin ในเลือดพบว่าอยู่ในช่วงปกติ แพทย์ได้ทำการรักษาด้วย atropine ในขนาด 0.6 mg และยาในกลุ่ม inotrope อื่น ๆ ตามความเหมาะสมซึ่งตรงตามแนวทางการรักษา พร้อมทั้งได้ปรึกษาที่ศูนย์พิษเรื่องการใช้อย่างยาด้านพิษ digitalis Fab fragment เนื่องจากผู้ป่วยมีระดับ digoxin ในเลือดเพิ่มขึ้น แต่เนื่องจากไม่มี digitalis Fab fragment จำหน่ายในประเทศไทย จึงต้องทำการรักษาตามอาการและงด digoxin ซึ่งเมื่อตรวจวัดระดับ digoxin ในเลือดอีกครั้งในวันที่ 5 ของการรักษา พบว่าระดับ digoxin มีค่าลดลง และอาการโดยรวมของผู้ป่วยค่อย ๆ ดีขึ้นจนสามารถจำหน่ายกลับบ้านได้

### บทสรุป

ภาวะพิษจาก digoxin เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยในเวชปฏิบัติ แต่เมื่อเกิดแล้วอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูง

เนื่องจากยามีช่วงระดับยาที่ให้ผลในการรักษาแคบ ลักษณะอาการแสดงทางคลินิกไม่ได้มีความจำเพาะ การดูแลรักษามีความซับซ้อน มีการใช้ยารักษาภาวะต่าง ๆ ที่หลากหลาย ในต่างประเทศมีการใช้อย่างยาด้านพิษ คือ digitalis Fab fragment สำหรับในประเทศไทยยังไม่มียาดังกล่าว เกสซ์กรควรรู้จัก digoxin รูปแบบต่าง ๆ ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ซึ่งแสดงดังตารางที่ 6 เพื่อช่วยแพทย์ในการคำนวณขนาดยาทั้งในกรณีที่ใช้เพื่อการรักษาและกรณีที่เกิดพิษ นอกจากนี้ควรให้คำปรึกษาแนะนำในลักษณะการให้ความรู้กับผู้ป่วยเกี่ยวกับการสังเกตอาการพิษเบื้องต้น เพื่อให้ผู้ป่วยตระหนักถึงการมารับการรักษาที่โรงพยาบาลได้เร็วขึ้นในกรณีที่เกิดภาวะพิษจาก digoxin หรือเรื่องอันตรกิริยาระหว่าง digoxin กับยาอื่นเพื่อเป็นการป้องกันการเกิดพิษจาก digoxin รวมถึงควรมีความรู้เกี่ยวกับยาที่ใช้ในการรักษาภาวะพิษจาก digoxin ด้วยเพื่อช่วยดูแลผู้ป่วยร่วมกับแพทย์ได้อย่างเหมาะสม

### ตารางที่ 6 รูปแบบยาและความแรงของ digoxin ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ชื่อการค้า	ความแรง	ข้อควรทราบ
Lanoxin™ tablet	0.25 mg	ระวังการจ่ายยาสลับกัน โดยทั่วไป Lanoxin-PG จะใช้กับเด็กหรือผู้สูงอายุ
Lanoxin-PG™ tablet	0.0625 mg	
Lanoxin™ injection	0.5 mg/2mL	ควรเจือจางด้วย NSS หรือ D5W อย่างน้อย 4 เท่าของปริมาตรยาที่จะใช้ก่อนนำไปฉีดเข้า ๆ
Lanoxin™ elixir	0.05 mg/mL บรรจุ 60 mL	มี alcohol ผสมอยู่ 10% v/v

NSS = normal saline solution; D5W = 5% dextrose in water injection

### เอกสารอ้างอิง

- Hack JB. Cardioactive steroids. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, Florenbaum N, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 969-76.
- Goldberger AL. Cardiac arrhythmias due to digoxin toxicity [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc.; 2022 [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cardiac-arrhythmias-due-to-digoxin-toxicity>

3. Rehman R, Hai O. Digitalis toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 29083729. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459165/>
4. สัมมน โฉมฉาย. ภาวะพิษจากดิจอกซิน. ใน: จารุวรรณ ศรี-อาภา, บรรณาธิการ. ยาด้านพิษ 2. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: สมาคมพิษวิทยาคลินิก; 2555. หน้า 37-41.
5. Benowitz NL. Digoxin and other cardiac glycosides. In: Olson KR, editor. Poisoning & drug overdose. 7th ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2018. p. 222-4.
6. MICROMEDEX<sup>®</sup>, POISINDEX<sup>®</sup> System. Cardiac glycosides [Internet]. n.p.: Merative US L.P.; 2023 [cited 2023 Aug 31]. Available from: <https://www.micro-medexsolutions.com> [Subscription is required]
7. BMJ Best Practice. Digoxin toxicity [Internet]. London: BMJ Publishing Group; updated 2023 [cited 2023 Aug 31]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000257>
8. Kearney TE. Digoxin-specific antibodies. In: Olson KR, editor. Poisoning & drug overdose. 7th ed. San Francisco: McGraw-Hill, 2018. p. 542-4.
9. สัมมน โฉมฉาย. ดิจิทาลิส แพบ แฟรคเมนท์. ใน: จารุวรรณ ศรีอาภา, บรรณาธิการ. ยาด้านพิษ 2. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: สมาคมพิษวิทยาคลินิก, 2555. หน้า 17-21.
10. Smith SW, Howland MA. Digoxin-specific antibody fragments. 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. 977-84.
11. Collins SR. Digoxin immune FAB (ovine). In: Collins SR, editor. Elsevier's 2023 intravenous medications. 39th ed. Missouri: Elsevier Inc; 2023. p. 431-3.
12. GlaxoSmithKline Manufacturing. Lanoxin [Package insert]. Bangkok: Invida (Thailand) Co., Ltd.; 2010.

## Fostemsavir: ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม gp120-directed attachment inhibitor

## Fostemsavir: A HIV-1 gp120-Directed Attachment Inhibitor

จุฑาภรณ์ โรจนรัตน์นางกูร, ภ.บ.  
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
e-mail: juthaporn.r@chulahospital.org

Juthaporn Rojanaratanangoon, Pharm.D.  
Pharmacy Department,  
King Chulalongkorn Memorial Hospital  
e-mail: juthaporn.r@chulahospital.org

## บทคัดย่อ

การติดเชื้อเอชไอวีและโรคเอดส์ยังเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของโลกและประเทศไทย โดยพบผู้ติดเชื้อรายใหม่อย่างต่อเนื่องและยังไม่สามารถรักษาให้หายขาด ในปัจจุบันได้มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับเชื้อเอชไอวีมากขึ้น มีการค้นพบตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์หลายตำแหน่งมากขึ้นและมีการพัฒนายาต้านไวรัสเอชไอวีแล้วหลายชนิด การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาต้านเอชไอวีเป็นการใช้ยาอย่างน้อย 3 ชนิดรวมกัน ซึ่งในปัจจุบันมียาต้านเอชไอวีแล้วทั้งหมด 6 กลุ่ม และ ยาในกลุ่ม gp120-directed attachment inhibitor นับเป็นยาต้านเอชไอวีกลุ่มใหม่ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา โดยใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่นสำหรับรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีชนิด HIV-1 ที่ต้องการรักษาหรือทนต่อการใช้อื่นไม่ได้ โดยรับประทาน fostemsavir ขนาด 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง จะมีค่ามัธยฐานของเวลาที่ได้ระดับความเข้มข้นสูงสุดในเลือดคือ 2 ชั่วโมง มีค่าการจับกับโปรตีนในพลาสมา ร้อยละ 88.4 ค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 11 ชั่วโมง โดยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่องและเมื่อติดตามประสิทธิผลที่ 240 สัปดาห์หลังจากได้รับยาพบว่าสามารถยับยั้งไวรัสได้ จำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 เพิ่มขึ้น ลัดส่วนระหว่างเม็ดเลือดขาว CD4 ต่อ CD8 เพิ่มขึ้น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด ได้แก่ คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดศีรษะ

## Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immune deficiency syndrome continue to be significant public health problems globally and in Thailand. Currently, there is a better understanding of HIV, and more drug-effective locations have been identified. Several types of antiretroviral drugs have been developed to treat HIV infection. The treatment involves using a combination of at least three drugs, and there are now six classes of antiretroviral drugs. The gp120-directed attachment inhibitor is a new class registered by the Food and Drug Administration of the United States. This drug is used in combination with other antiretroviral drugs to treat HIV-1 infection that is resistant to or intolerant of other medications. Fostemsavir, taken at a dosage of 600 milligrams twice a day, has a mean time to maximum blood concentration of 2 hours and its plasma protein binding is 88.4%. The half-life is approximately 11 hours and dose adjustment is not required for individuals with impaired liver or kidney function. Monitoring of effectiveness at 240 weeks after receiving the medication showed viral suppres-

รับบทความ: 24 กรกฎาคม 2566

แก้ไข: 27 พฤษภาคม 2567

ตอบรับ: 29 มิถุนายน 2567

sion, an increase in CD4 white blood cell count, and an increased CD4+/CD8+ ratio. The most commonly observed side effects include nausea, diarrhea, and headache.

**คำสำคัญ:** เอชไอวี; ยาต้านเอชไอวี; gp120; fostemsavir

**Keyword:** HIV; antiretroviral drug; gp120; fostemsavir

**การอ้างอิงบทความ:**

จุฑาภรณ์ โรจนรัตน์นางกูร. Fostemsavir: ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม gp120-directed attachment inhibitors. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(2):176-84.

**Citation:**

Rojanaratanangoon J. Fostemsavir: a HIV-1 gp120-directed attachment inhibitors. Thai J Hosp Pharm. 2024; 34(2):176-84.

**วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ**

1. สามารถอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับ fostemsavir ในด้านเภสัชวิทยาและด้านการศึกษาลักษณะทางคลินิก
2. สามารถนำข้อมูลการใช้ fostemsavir ไปประยุกต์ใช้ในทางเวชปฏิบัติ

**บทนำ**

โรคเอดส์ หรือ acquired immune deficiency syndrome เป็นกลุ่มอาการที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อไวรัสที่ชื่อว่า human immunodeficiency virus (HIV) ซึ่งเป็นไวรัสที่ทำให้เกิดภูมิคุ้มกันบกพร่องในคน โดยการทำลายเม็ดเลือดขาว CD4 เป็นผลให้ระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเสื่อมลงอย่างรวดเร็ว จนทำหน้าที่ป้องกันอันตรายให้แก่ร่างกายไม่ได้ การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาต้านเอชไอวี ต้องใช้ยาอย่างน้อย 3 ชนิดรวมกันเป็นสูตรตำรับยาที่เหมาะสมและถูกต้อง เพื่อยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อเอชไอวี จะนำไปสู่การรักษาที่ควบคุมได้ คือ ตรวจไม่พบไวรัสในพลาสมา ทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 หรือภูมิคุ้มกันดีขึ้น มีอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อฉวยโอกาสลดลง อัตราการเสียชีวิตลดลงและมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น<sup>1,2</sup>

เนื่องจากยังไม่มียาต้านเอชไอวีชนิดใดที่สามารถกำจัดเชื้อเอชไอวีให้หมดไปจากร่างกายได้ จึงได้มีการพัฒนายาต้านเอชไอวีอย่างต่อเนื่อง ปัจจุบันมีการพัฒนายาชนิดใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ใหม่ รับประทานง่าย ราคาถูกลงกว่าเดิม มีประสิทธิภาพสูงและมีฤทธิ์ต่อเชื้อที่ดื้อยาหลายชนิด<sup>3</sup> โดย fostemsavir เป็นยาต้านเอชไอวี

ชนิดแรกในกลุ่มยับยั้งการจับกับ gp120<sup>4</sup> ที่มีข้อบ่งใช้ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาหลายชนิดหรือทนต่อการใช้ยาอื่นไม่ได้ โดยใช้ร่วมกับยาต้านเอชไอวีชนิดอื่น

**พยาธิสรีรวิทยาของการติดเชื้อเอชไอวี**

เอชไอวีเป็นเชื้อไวรัสในตระกูล retrovirus ซึ่งเป็นไวรัสที่มีสารพันธุกรรมแบบอาร์เอ็นเอ และเป็นไวรัสที่มีเปลือกชั้นนอกหุ้ม มีลักษณะเป็นทรงกลม เปลือกนอกมีปุ่มยื่นออกมา และใช้ปุ่มนี้เกาะกับเม็ดเลือดขาวแล้วแทรกเข้าไปอยู่ในเม็ดเลือดขาวในร่างกายของเจ้าบ้านเพื่ออยู่อาศัย แบ่งตัว และขยายพันธุ์ ทำให้เม็ดเลือดขาวที่ติดเชื้อเอชไอวีถูกทำลาย<sup>5</sup>

ในกระบวนการติดเชื้อ เอชไอวีจะใช้ปุ่มยื่นที่อยู่นบนเปลือกของไวรัสโดยรอบที่เรียกว่า docking glycoprotein (gp120) จับกับตัวรับบนเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดขาว CD4 เจ้าบ้าน ร่วมกับการจับตัวรับร่วม ได้แก่ C-C chemokine receptor type 5 (CCR5), C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR-4) และอื่น ๆ จากนั้นเกิดการหลอมรวมตัวกันระหว่าง เปลือกของไวรัสและเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดขาวเจ้าบ้าน แล้วปล่อย RNA ของไวรัสเข้า

สู่ไซโตพลาสซึมของเซลล์เจ้าบ้าน ต่อมาไวรัสจะใช้เอนไซม์ reverse transcriptase ในการสร้างดีเอ็นเอสายคู่จาก RNA ของไวรัส ซึ่งจะเข้าไปรวมตัวกับ DNA ของเจ้าบ้าน ในนิวเคลียส โดยใช้เอนไซม์ integrase ในนิวเคลียส ต่อมา DNA จะควบคุมการสร้างโปรตีนที่จำเป็นในการสร้างไวรัสตัวใหม่ โดยโปรตีนที่สร้างขึ้นจะต้องถูกตัดแต่งโดยเอนไซม์ protease เพื่อให้อยู่ในขนาดที่เหมาะสมสำหรับการสร้างส่วนประกอบและเอนไซม์ที่จำเป็นต่อวงจรชีวิตของไวรัส และในขั้นสุดท้าย จะมีการประกอบกับส่วนประกอบต่าง ๆ เกิดเป็นไวรัสตัวใหม่ และเกิดการหลุดออกของไวรัสตัวใหม่ออกจากเซลล์เจ้าบ้านไป ดังนั้นหากมีสารหรือยาใดที่ไปยับยั้งการจับกันของ gp120 กับ CD4 ก็จะสามารถป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีไม่สามารรถเกิดขึ้นได้

### คุณสมบัติของ fostemsavir

Fostemsavir เป็นยารูปแบบ prodrugs โดยเป็น phosphonoxyethyl ester ของ temsavir เพื่อเพิ่มการละลายในทางเดินอาหารของ temsavir ซึ่งเป็นสารที่ออกฤทธิ์ มีชื่อทางเคมีว่า (3-((4-benzoyl-1-piperazinyl) (oxo)acetyl)-4-methoxy-7-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)methyl dihydrogen phosphate, 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol (1:1)

### เภสัชพลศาสตร์ของ fostemsavir<sup>7,8</sup>

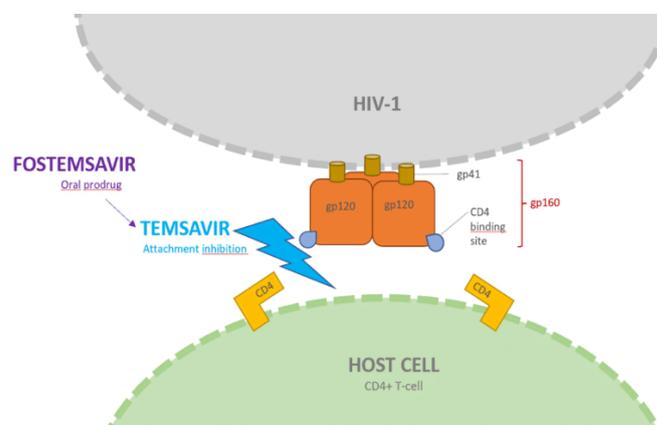
Fostemsavir จะถูกเปลี่ยนเป็น temsavir ที่เป็นสารสำคัญในการออกฤทธิ์ โดยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) อาศัยเอนไซม์ alkaline phosphatase ที่อยู่บน epithelial ของทางเดินอาหาร จากนั้น temsavir จะเข้าจับกับ gp120 บนเปลือกของไวรัส ทำให้ยับยั้งการจับกันระหว่างเปลือกของไวรัสและเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดขาวเจ้าบ้าน (รูปที่ 1)

Fostemsavir ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อวันที่ 2 กรกฎาคม พ.ศ. 2563 ในข้อบ่งใช้เพื่อรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีที่ติดต่อการรักษารักษาหรือทนต่อการใช้อื่นไม่ได้ โดยใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่นในผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปรูปแบบเป็นยาเม็ดชนิดทยอยปลดปล่อยตัวยา (extended-release tablet) ขนาดบรรจุ fostemsavir 600 มิลลิกรัมต่อเม็ด ซึ่งอยู่ในรูป fostemsavir tromethamine 725 มิลลิกรัม ภายใต้ชื่อการค้า Rukobia<sup>®</sup> ผลิตและจัดจำหน่ายโดย ViiV Healthcare ทั้งนี้ยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาและจัดจำหน่ายในประเทศไทย

### เภสัชจลนศาสตร์ของ fostemsavir<sup>7,8</sup>

#### การดูดซึมยา

หลังจากรับประทาน fostemsavir ขนาด 600



รูปที่ 1 องค์ประกอบของเชื้อเอชไอวี และตำแหน่งการออกฤทธิ์ของ fostemsavir (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิง 8)

มิลลิกรัมครั้งเดียว พบว่ามีค่าชีวประสิทธิผลร้อยละ 26.9 มีค่าความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด 1,770 นาโนกรัม/มิลลิลิตร โดยค่ามัธยฐานของเวลาที่ไ้ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดคือ 2 ชั่วโมง และการรับประทานยาพร้อมกับมื้ออาหารที่มีไขมันสูง (ประมาณ 985 แคลอรี หรือ มีไขมันร้อยละ 60) จะเพิ่มการดูดซึมเมื่อเทียบกับการอดอาหาร โดยค่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลาสูงกว่าเมื่ออดอาหาร 81 เท่า

#### การกระจายตัวของยา

Fostemsavir มีค่าปริมาตรการกระจายตัว 29.5 ลิตร ค่าการจับกับโปรตีนในพลาสมาร้อยละ 88.4 โดยจับกับโปรตีนอัลบูมินเป็นส่วนใหญ่

#### การเปลี่ยนสภาพยา

Fostemsavir ถูกเปลี่ยนสภาพด้วยกระบวนการ hydrolysis ร้อยละ 36.1 ของขนาดรับประทาน และกระบวนการ oxidation (CYP3A4) ร้อยละ 21.2 ของขนาดรับประทาน

#### การกำจัดยา

ค่าครึ่งชีวิตอ้างอิงจากการได้ fostemsavir ขนาด 600 มิลลิกรัมครั้งเดียว เท่ากับ 11 ชั่วโมง ยาถูกขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 51 และทางอุจจาระร้อยละ 33

### การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ<sup>7,8</sup>

#### หญิงตั้งครรภ์

ยังไม่มีการศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ และปัจจุบันยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะประเมินความเสี่ยงเกี่ยวกับความพิการต่อทารกในครรภ์ การแท้งบุตร หรือเหตุการณ์อื่นไม่พึงประสงค์ต่อมารดาหรือทารกในครรภ์ จึงอาจพิจารณาใช้ fostemsavir ในช่วงระหว่างตั้งครรภ์ ได้หากประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับมารดาและทารกในครรภ์

#### มารดาระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับ fostemsavir ว่าถูกขับออกทางน้ำนมของมนุษย์หรือไม่

#### เด็ก<sup>9</sup>

Fostemsavir ยังไม่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในเด็กที่

มีอายุต่ำกว่า 18 ปี เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผล

#### ผู้สูงอายุ

Fostemsavir ยังไม่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผล

#### ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

การทำงานของไตบกพร่องและการฟอกไตไม่ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ fostemsavir

#### ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

การทำงานของตับบกพร่องไม่ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ fostemsavir

### ข้อมูลความปลอดภัยของยา

ผลการศึกษา BRIGHTE<sup>10-14</sup> ในผู้ป่วยจำนวน 371 ราย พบว่าที่ 96 สัปดาห์มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทุกชนิดในกลุ่มที่ได้รับ fostemsavir ร่วมกับยาต้านเอชไอวีเดิม จำนวน 357 ราย (ร้อยละ 96) โดยมีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ fostemsavir จำนวน 126 ราย (ร้อยละ 34) และสำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับยาที่พบได้บ่อยที่สุด ได้แก่ คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดศีรษะ ดังแสดงในตารางที่ 1 และการศึกษา BRIGHTE ที่ 240 สัปดาห์ พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงเกี่ยวข้องกับ fostemsavir จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 4) ได้แก่ กลุ่มอาการอักเสบจากการพันตัวของระบบภูมิคุ้มกัน นิ้วในไต ภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง หมดสติ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ และเซลล์ตับสลายตัว ดังแสดงในตารางที่ 2

### การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา<sup>7,9,10,15</sup>

การรับประทาน fostemsavir ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติ strong CYP3A inducers อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ เนื่องจาก fostemsavir ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์จะถูกเปลี่ยนสภาพโดย CYP3A ดังนั้นจึงทำให้ปริมาณความเข้มข้นของ fostemsavir ในเลือดลดลงจนทำให้

ไม่สามารถยับยั้งไวรัสได้ สำหรับรายการยาที่มีรายงานว่าเกิดปฏิกิริยากับ fostemsavir ได้แสดงในตารางที่ 3 ขณะเดียวกันภายหลัง temsavir ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A จะเกิดเมแทบอไลต์คือ BMS-930644 ที่มีคุณสมบัติยับยั้ง CYP3A4 ได้ ดังนั้นควรระวังการใช้ยา fostemsavir ร่วม

กับ CYP3A4 substrates เช่น maraviroc, ethinyl estradiol เป็นต้น

นอกจากนี้มีการศึกษาของ Chakradhar L และคณะ<sup>16</sup> พบว่าการรับประทาน fostemsavir ในขนาด 2,400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ก่อให้เกิดภาวะ QTc pro-

**ตารางที่ 1** อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของ fostemsavir ในการศึกษา BRIGHTE ที่ 96 สัปดาห์

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย	ร้อยละจำนวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
คลื่นไส้	9
ท้องเสีย	5
ปวดศีรษะ	3
ผื่น	3
อาการปวดท้องเรื้อรังบริเวณลิ้นปี่	2
อ่อนแรง	3
ปวดท้อง	2
เวียนศีรษะ	2
กลุ่มอาการอักเสบจากการฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน	2
ง่วงซึม	2
อาเจียน	2

**ตารางที่ 2** อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงของ fostemsavir ในการศึกษา BRIGHTE ที่ 240 สัปดาห์

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาชนิดรุนแรง	ร้อยละจำนวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์
กลุ่มอาการอักเสบจากการฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน	0.8
นิวไนโต	0.5
ภาวะไตวายเฉียบพลัน	0.3
ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง	0.3
ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง	0.3
หมดสติ	0.3
กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ	0.3
เซลล์ตับสลายตัว	0.3

longation อย่างมีนัยสำคัญ เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด Torsade de Pointes ดังนั้นควรระมัดระวังการใช้ fostemsavir ในผู้ที่มีประวัติ QTc prolongation หรือการรับประทานร่วมกับยาที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ Tor-

**ตารางที่ 3** รายการยาที่มีรายงานว่าเกิดปฏิกิริยากับ fostemsavir<sup>7,8</sup>

กลุ่มยา: ชื่อยา	ผลต่อระดับยาในเลือดของ fostemsavir และ/หรือยาที่ใช้ร่วมกัน	ข้อแนะนำ
กลุ่มยาด้านแอนโดรเจน: Enzalutamide	↓ Temsavir	ห้ามรับประทานยาาร่วมกัน
กลุ่มยากันชัก: Carbamazepine Phenytoin	↓ Temsavir	ห้ามรับประทานยาาร่วมกัน
กลุ่มยาฆ่าเชื้อ: Rifampin	↓ Temsavir	ห้ามรับประทานยาาร่วมกัน
กลุ่มยาเคมีบำบัด: Mitotane	↓ Temsavir	ห้ามรับประทานยาาร่วมกัน
สมุนไพร: St John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ Temsavir	ห้ามรับประทานยาาร่วมกัน
กลุ่มยาด้านไวรัสตับอักเสบบี: Grazoprevir Voxilaprevir	↑ Grazoprevir ↑ Voxilaprevir	ควรเลือกใช้ทางเลือกอื่นในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี
กลุ่มยากุมกำเนิดชนิดรับประทาน: Ethinyl estradiol	↑ Ethinyl estradiol	ไม่ควรรับประทาน ethinyl estradiol มากกว่า 30 ไมโครกรัมต่อวัน ควรใช้ความระมัดระวังโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงภาวะลิ่มเลือดอุดตัน
กลุ่มยาลดไขมันสเตติน: Rosuvastatin Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Simvastatin	↑ Rosuvastatin ↑ Atorvastatin ↑ Fluvastatin ↑ Pitavastatin ↑ Simvastatin	ควรเริ่มต้นใช้ยาลดไขมันกลุ่มสเตตินในขนาดที่ต่ำที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้และติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับสเตติน

หมายเหตุ: ↑ = ระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้น; ↓ = ระดับยาในเลือดลดลง

sade de Pointes

### ข้อมูลการศึกษาประสิทธิผลของ fostemsavir

การศึกษา BRIGHTE<sup>11-14</sup> เป็นการศึกษา phase 3, partially-randomized, international, double-blind, placebo-controlled trial เพื่อดูประสิทธิผลของ fostemsavir สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีชนิด HIV-1 ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัสชนิดอื่นหลายชนิด ทำให้มีทางเลือกในการรักษาอย่างจำกัด หรือผู้ที่ทนต่อการใช้ยาอื่นไม่ได้

การศึกษาแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ กลุ่ม non-randomized cohort จำนวน 99 ราย และกลุ่ม randomized cohort จำนวน 272 ราย โดยในกลุ่ม non-randomized cohort จะได้รับ fostemsavir ขนาด 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งร่วมกับยาต้านเอชไอวีเดิมของผู้ป่วยตั้งแต่วันแรกของการศึกษา ส่วนกลุ่ม randomized cohort จะสุ่มผู้ป่วยออกเป็นอีก 2 กลุ่มย่อยเพื่อรับ fostemsavir ขนาด 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งแบบปกปิดชื่อยา จำนวน 203 ราย หรือได้รับยาหลอกจำนวน 69 ราย ร่วมกับยาต้านเอชไอวีชนิดที่เคยล้มเหลวใน 8 วันแรกของการรักษา จากนั้นในวันที่ 9 ของการศึกษาจะได้รับ fostemsavir ขนาด 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งร่วมกับยาต้านเอชไอวีเดิมของผู้ป่วย

ติดตามผลการรักษาที่เวลา 8 วัน 24 สัปดาห์ 48 สัปดาห์ 96 สัปดาห์ 192 สัปดาห์ และ 240 สัปดาห์ พบว่าในวันที่ 8 ของการศึกษา กลุ่มที่ได้รับ fostemsavir ร่วมกับยาต้านเอชไอวีชนิดที่เคยล้มเหลวสามารถลดจำนวนไวรัสในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยาต้านเอชไอวีชนิดที่เคยล้มเหลว อาสาสมัครกลุ่ม non-randomized cohort ที่มีปริมาณเชื้อไวรัส HIV-1 RNA ในเลือดน้อยกว่า 40 ตัวต่อมิลลิลิตร เท่ากับร้อยละ 37, 38, 37, 35, 35 และ 22 ที่ 8 วัน 24 สัปดาห์ 48 สัปดาห์ 96 สัปดาห์ 192 สัปดาห์ และ 240 สัปดาห์ตามลำดับ ส่วนอาสาสมัครกลุ่ม randomized cohort ที่มีปริมาณเชื้อไวรัส HIV-1 RNA ในเลือดน้อยกว่า 200 ตัวต่อมิลลิลิตรเท่ากับร้อยละ 68, 69, 64 ที่

24 สัปดาห์ 48 สัปดาห์ 96 สัปดาห์ตามลำดับ ในขณะที่จำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 มีจำนวนเพิ่มขึ้นตามระยะเวลา รวมถึงสัดส่วนระหว่างเม็ดเลือดขาว CD4 ต่อเม็ดเลือดขาว CD8 เพิ่มขึ้น ด้วยเช่นกัน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด ได้แก่ คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดศีรษะและกลุ่มอาการอักเสบจากการฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน

### ข้อบ่งใช้และขนาดยาที่แนะนำ<sup>7,8</sup>

Fostemsavir มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีชนิด HIV-1 ที่ดื้อต่อการรักษาหรือทนต่อการใช้ยาอื่นไม่ได้ โดยใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่น ขนาดยาแนะนำ คือ รับประทานครั้งละ 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง โดยไม่คำนึงถึงอาหาร ทั้งนี้แนะนำให้รับประทานยาทั้งเม็ด ไม่เคี้ยว บด หรือแบ่งเม็ดยา

### ข้อห้ามใช้<sup>7,8</sup>

ห้ามใช้ fostemsavir ในผู้ที่มีประวัติภูมิไวเกิน รวมถึงการแพ้แบบรุนแรงต่อ fostemsavir และห้ามใช้ fostemsavir ในผู้ที่ใช้ยากลุ่ม strong cytochrome P450 (CYP)3A inducers เนื่องจากทำให้ระดับ temsavir (สารออกฤทธิ์ของ fostemsavir) ในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

### คำเตือนและข้อควรระวัง<sup>7,8</sup>

ผู้ที่ได้รับ fostemsavir อาจเกิดภาวะกลุ่มอาการอักเสบจากการฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น *Mycobacterium avium* infection, cytomegalovirus infection, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP), tuberculosis

ควรระมัดระวังการใช้ fostemsavir ในผู้ที่เคยมีประวัติ QTc prolongation

เอ็นไซม์ตับ (hepatic transaminases) อาจเพิ่มขึ้น ในผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีร่วมด้วย

### อภิปราย

ปัจจุบันยังไม่มียาชนิดใดสามารถรักษาการติดเชื้อ

เอชไอวีให้หายขาดได้และยังมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนหนึ่งที่มีประสพปัญหาการติดเชื้อต้านเอชไอวีซึ่งนำไปสู่การรักษาล้มเหลว ทำให้มีการดื้อยาที่รุนแรงขึ้นเรื่อย ๆ โดยผู้ติดเชื้อเอชไอวีชนิด HIV-1 ที่ติดเชื้อต้านไวรัสชนิดอื่นหลายชนิด จะทำให้มีทางเลือกในการรักษาอย่างจำกัดและยาต้านเอชไอวีที่มีอยู่จะถูกใช้จนหมดไป ดังนั้นการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่มใหม่จึงเป็นอีกหนึ่งทางเลือกของผู้ป่วยเหล่านี้

ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างออกไป fostemsavir จึงเป็นยาต้านไวรัสที่สามารถเพิ่มเข้าไปในสูตรการรักษาเดิมของผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อไวรัสดื้อยาหรือการรักษาล้มเหลว แต่ทั้งนี้ควรระวังในการใช้ร่วมกับกับ maraviroc เนื่องจากคุณสมบัติยับยั้ง CYP3A4 ของเมแทบอลิต์ของ temsavir ทำให้ระดับยา maraviroc เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ควรติดตามระดับน้ำตาลในเลือด และอิเล็กโทรไลต์ภายหลังเริ่มใช้ยา

จากผลการศึกษา BRIGHTE ถึงแม้จะมีการศึกษาที่

นานถึง 240 สัปดาห์ และมีการจำหน่ายแล้วในหลายประเทศ เช่น ออสเตรเลีย เยอรมนี ฟินแลนด์ ฝรั่งเศส อังกฤษ สหรัฐอเมริกา เป็นต้น แต่เนื่องจากเป็นยาต้านเอชไอวีกลุ่มใหม่ ดังนั้นควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในระยะยาวต่อไป และควรมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของขนาดยาในในอนาคต ซึ่งในปัจจุบันกำลังมีการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่น้ำหนักตัวน้อย โดยใช้ยาในขนาดต่ำ

### บทสรุป

Fostemsavir เป็นยาต้านเอชไอวีชนิดรับประทานที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีชนิด HIV-1 ที่ติดเชื้อการรักษาหรือทนต่อการใช้ยาอื่นไม่ได้ โดยใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่น ขนาดยาแนะนำในผู้ใหญ่ คือ รับประทานครั้งละ 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง โดยไม่คำนึงถึงอาหาร สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดศีรษะ

### เอกสารอ้างอิง

1. Jongwutiwes U, Sungkanuparph S, Kiertiburanakul S. Comparison of clinical features and survival between cryptococcosis in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. *Jpn J Infect Dis.* 2008;61:111-5. doi:10.7883/yoken.jjid.2008.111.
2. Jongwutiwes U, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S. Impact of antiretroviral therapy on the relapse of cryptococcosis and survival of HIV-infected patients with cryptococcal infection. *Curr HIV Res* 2007;5(3):355-60. doi: 10.2174/157016207780636551.
3. ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล. บทนำ. ใน: ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล, บรรณาธิการ. การดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบผู้ป่วยนอก. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; 2557. หน้า 2.
4. หน่วยคลังข้อมูลยา. Fostemsavir...gp120-directed attachment inhibitor ชนิดแรกสำหรับรักษาโรคติดเชื้อเอช-

- ไอวี (HIV) [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. 2563 [สืบค้นเมื่อ 1 ก.ค. 2566]. สืบค้นจาก: [https://pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news\\_week\\_full.php?id=1578](https://pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news_week_full.php?id=1578)
5. นวทรัพย์ พิชัยสามารถ. โครงสร้างและพลังงานอันตรกิริยาระหว่างตัวยับยั้งโรคเอดส์ TMC 278 กับบริเวณการจับของเอนไซม์การถ่ายแบบ เอช ไอ วี-1 ที่ไม่มีมีการกลายพันธุ์ [วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพมหานคร: มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ; 2554.
6. บุรีสร ทวีทรัพย์สุพรรณ, พุทธิชัย ศิริวัฒนานุกุล, เสริมสิริ แสงรุ่งเรืองศรี. CCR5 antagonists: เป้าหมายใหม่ในการรักษาโรคเอดส์. *วารสารไทยเภสัชชนิพนธ์* [อินเทอร์เน็ต]. 2550 [สืบค้นเมื่อ 1 ก.ค. 2566];4(1):35-48. สืบค้นจาก: <https://li01.tci-thaijo.org/index.php/TBPS/article/view/33074>
7. ViiV Healthcare. Rukobia (fostemsavir) extended-release tablets, for oral use [Internet]. Silver Spring (Maryland): U.S. Food and Drug Administration; 2020 [cited 2023 Jul 1]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/)

- 2020/212950s000lbl.pdf
8. Muccini C, Canetti D, Castagna A, Spagnuolo V. Efficacy and safety profile of fostemsavir for the treatment of people with human immunodeficiency virus-1 (HIV-1): current evidence and place in therapy. *Drug Des Dev Ther.* 2022;16:297–304 doi: 10.2147/DDDT.S273660.
  9. Thakkar N, Magee M, Goyal N, Abberbock J, Jones C, Taylor J, et al. Model-based dose selection of fostemsavir for pediatric populations with multidrug-resistant HIV-1 and relative bioavailability assessment in healthy adults. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2023;12(10):991–1000. doi: 10.1002/cpdd.1291.
  10. ViiV Healthcare ULC. Product monograph, Rukobia® [Internet]. Laval (Quebec): ViiV Healthcare ULC; 2021 [cited 2023 Jul 1]. Available from: [https://viivhealthcare.com/content/dam/cf-viiv/viiv-healthcare/en\\_CA/rukobia.pdf](https://viivhealthcare.com/content/dam/cf-viiv/viiv-healthcare/en_CA/rukobia.pdf)
  11. Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, Aberg JA, Pialoux G, Cahn P, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHT study. *Lancet HIV.* 2020;7(11):e740-51. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30240-X.
  12. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina J-M, et al. Fostemsavir in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2020; 382(13):1232-43. doi: 10.1056/NEJMoa1902493.
  13. Ackerman P, Thompson M, Molina J-M, Aberg J, Cassetti I, Kozal M, et al. Long-term efficacy and safety of fostemsavir among subgroups of heavily treatment-experienced adults with HIV-1. *AIDS.* 2021;35(7):1061-72. doi: 10.1097/QAD.0000000000002851.
  14. Aberg JA, Shepherd B, Wang M, Madruga JV, Mendo Urbina F, Katlama C, et al. Week 240 efficacy and safety of fostemsavir plus optimized background therapy in heavily treatment-experienced adults with HIV-1. *Infect Dis Ther.* 2023;12(9):2321-35. doi: 10.1007/s40121-023-00870-6.
  15. Moore KP, Mageau AS, Magee M, Gorycki PD, Ackerman P, Llamoso C. 2500. Fostemsavir drug-drug interaction profile, an attachment inhibitor and oral prodrug of temsavir, for heavily treatment experienced HIV-1-infected patients. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl 2):S867. doi: 10.1093/ofid/ofz360.2178.
  16. Lagishetty C, Moore K, Ackerman P, Llamoso C, Magee M. Effects of temsavir, active moiety of antiretroviral agent fostemsavir, on QT interval: results from a phase I study and an exposure-response analysis. *Clin Transl Sci.* 2020;13(4):769–76. doi: 10.1111/cts.12763.

## Letermovir: ยาต้านไวรัสสำหรับป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น

### Letermovir: Antiviral Drug for Prophylaxis of Cytomegalovirus Disease in Patients Receiving an Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant

วรรณพร ผดุงพวก, ภ.บ.  
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
e-mail: wantaporn.p@chulahospital.org

Wantaporn Phadungphuak, B.Pharm.  
Pharmacy Department,  
King Chulalongkorn Memorial Hospital  
e-mail: wantaporn.p@chulahospital.org

#### บทคัดย่อ

โรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส เป็นโรคที่ก่อให้เกิดอาการรุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด และนำไปสู่การเสียชีวิตได้ ยาต้านไวรัสที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสในปัจจุบันคือ ยากลุ่ม DNA polymerase inhibitors ซึ่งมีผลทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหรือมีความเป็นพิษต่อไต ดังนั้นจึงใช้ในกรณีที่มีการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสเท่านั้น ไม่ใช้สำหรับป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส และจากความเป็นพิษของยาดังกล่าว จึงนำไปสู่การคิดค้นยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย คือ letermovir ซึ่งได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสในผู้ใหญ่ที่เข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่นที่ตรวจเลือดพบผลบวกต่อเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส ยาออกฤทธิ์โดยยับยั้ง terminase complex ที่กระบวนการสุดท้ายของการแบ่งตัวของไวรัสซึ่งต่างจากยากลุ่ม DNA polymerase inhibitors จึงสามารถใช้ในผู้ที่ื้อต่อยากลุ่มนี้ได้ และจากการศึกษา phase II และ phase III พบว่ายามีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส และช่วยลดอัตรา

#### Abstract

Cytomegalovirus (CMV) infection is a serious complication for allogeneic hematopoietic cell transplant (allo-HCT) recipients, associated with increased morbidity and mortality. Antiviral drugs currently used to treat CMV infection are DNA polymerase inhibitors; however, these drugs can cause neutropenia or nephrotoxicity. Therefore, they are typically used only for treating active CMV infections, not for prevention. The toxicity of DNA polymerase inhibitors has led to the development of a new, effective, and safer drug, letermovir. This drug has been approved by the United States Food and Drug Administration for the prophylaxis of CMV infection in adult CMV-seropositive allo-HCT recipients. Letermovir works by inhibiting the viral terminase complex at the end of viral replication, making it useful for patients who are resistant to DNA polymerase inhibitors. In phase II and phase III studies, letermovir has been shown

รับบทความ: 27 สิงหาคม 2566

แก้ไข: 23 สิงหาคม 2567

ตอบรับ: 26 สิงหาคม 2567

การเสียชีวิตจากการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสเมื่อเทียบกับยาหลอก อีกทั้งยังมีอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่อันตราย และพบได้น้อยอีกด้วย

to be effective in preventing CMV infection and reducing mortality associated with CMV infection. Additionally, the safety profile of letermovir is comparable to that of a placebo.

**คำสำคัญ:** ไซโตเมกาโลไวรัส; โรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส; ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด; letermovir

**Keyword:** cytomegalovirus; cytomegalovirus disease; allogeneic hematopoietic cell transplant; letermovir

**การอ้างอิงบทความ:**

วรรณพร ผดุงพวก. Letermovir: ยาด้านไวรัสสำหรับป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(2):185-200.

**Citation:**

Phadungphuak W. Letermovir: antiviral drug for prophylaxis of cytomegalovirus disease in patients receiving an allogeneic hematopoietic cell transplant. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(2):185-200.

**วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ**

1. อธิบายแนวคิดของการพัฒนา letermovir ได้
2. ทราบข้อมูลของ letermovir ในด้านการศึกษาทางคลินิก และเภสัชวิทยา
3. สามารถนำข้อมูลการใช้ letermovir ไปประยุกต์ใช้ในทางเวชปฏิบัติได้

**บทนำ**

โรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส (cytomegalovirus infection) เกิดจากเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส (cytomegalovirus; CMV) ซึ่งเป็นไวรัสที่พบได้ปกติในร่างกายโดยไม่ก่อให้เกิดอาการของโรค แต่ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (allogeneic hematopoietic cell transplant; allo-HCT) อาจก่อให้เกิดอาการของโรคที่รุนแรงซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตได้ ปัจจุบันยาที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส คือ ยาด้านไวรัสกลุ่ม DNA polymerase inhibitors ได้แก่ ganciclovir, valganciclovir, cidofovir และ foscarnet ยากลุ่มนี้มีโอกาสทำให้เกิดความเป็นพิษสูง โดย ganciclovir และ valganciclovir ทำให้เกิดการกดไขกระดูก cidofovir ทำให้เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ และ foscarnet มีพิษต่อไต จึงใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสเท่านั้น ไม่ใช่สำหรับป้องกันการ

ติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส และจากความเป็นพิษของยาดังกล่าวรวมถึงความรุนแรงของโรคที่อาจนำไปสู่การเสียชีวิต จึงนำไปสู่การคิดค้นยาใหม่เพื่อใช้ป้องกันการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส ได้แก่ letermovir

**จุลชีววิทยาและพยาธิสรีรวิทยาของโรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส**

CMV infection หรือโรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส เกิดจากการติดเชื้อไวรัส CMV ซึ่งเป็น double-stranded DNA virus จัดอยู่ในกลุ่มของ herpesvirus โดยเป็นไวรัสที่สามารถพบได้ทั่วไปในร่างกายโดยไม่ทำให้เกิดโรคหรือไม่แสดงอาการผิดปกติใด ๆ ในคนสุขภาพดี แต่สามารถทำให้เกิดโรคในทารกที่ได้รับเชื้อ CMV จากมารดา รวมถึงในผู้ใหญ่ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (allo-HCT) ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก หรือใน

## ผู้ติดเชื้อไวรัส HIV<sup>1-5</sup>

ในกระบวนการแบ่งตัวของ CMV, DNA ของไวรัส จะถูกสร้างเป็นสายโซ่ DNA ที่ประกอบด้วยลำดับยีนส์ ซ้ำกันหลายชุด หรือที่เรียกว่า concatemers ซึ่งแต่ละลำดับยีนส์ (monomer) ประกอบด้วยสารพันธุกรรมสำหรับไวรัสหนึ่งตัว จากนั้นสายโซ่ DNA จะถูกตัดออกเป็น unit-length monomer หลายหน่วย และแต่ละหน่วยจะถูกบรรจุลงใน viral capsid และถูกปล่อยออกมาเป็นไวรัสที่สมบูรณ์ ซึ่งกระบวนการตัดสายโซ่ DNA และการบรรจุ DNA ลงใน capsid ต้องอาศัยโปรตีนที่มีชื่อว่า “terminase complex” โดย CMV terminase complex ประกอบด้วยโปรตีนสำคัญ 2 ชนิด คือ pUL56 และ pUL89 ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ letermovir ออกฤทธิ์<sup>8-9</sup>

อาการแสดงของ CMV infection ในทารก คือ น้ำหนักตัวน้อย ตับโต ม้ามโต ตัวเหลืองตาเหลือง ซัก ศีรษะเล็ก ผื่น และในระยะยาวอาจทำให้สูญเสียการได้ยินและการมองเห็น ส่วนอาการแสดงในผู้ใหญ่ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง คือ ปอดอักเสบ จอประสาทตาอักเสบ กระเพาะอาหารอักเสบ ลำไส้ใหญ่อักเสบ สมอองอักเสบ<sup>1-5</sup>

CMV สามารถแพร่ผ่านสารคัดหลั่งในร่างกาย เช่น น้ำลาย ปัสสาวะ เลือด น้ำตา นม น้ำอสุจิ และสามารถแพร่จากมารดาที่ตั้งครรภ์สู่ทารกได้<sup>1-5</sup>

การวินิจฉัยโรคในปัจจุบัน ใช้วิธีการตรวจ PCR เพื่อหา DNA ของ CMV โดยในทารกใช้การตรวจน้ำลายและปัสสาวะ ส่วนในผู้ใหญ่ใช้การตรวจเลือด

การรักษา CMV infection ใช้ยาต้านไวรัส กลุ่ม DNA polymerase inhibitors ได้แก่ ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, foscarnet ซึ่งยาในกลุ่มนี้มีผลทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหรือมีความเป็นพิษต่อไต จึงใช้สำหรับการรักษาเท่านั้น ไม่ใช่สำหรับป้องกันการติดเชื้อ จึงนำไปสู่การคิดค้นยาใหม่เพื่อใช้ป้องกันการติดเชื้อ CMV ได้แก่ letermovir<sup>6-7</sup>

## Letermovir

Letermovir หรือ 3,4 dihydro-quinazoline-4-yl-acetic acid derivatives เป็นยาในกลุ่ม non-nucleo-

side CMV inhibitors ยาออกฤทธิ์โดยยับยั้ง terminase complex

Letermovir ยับยั้ง terminase complex ที่ตำแหน่ง pUL56 และ pUL89 จึงมีผลต่อการสร้างสาย unit-length monomer และทำให้เกิดการสะสมของ viral DNA ที่ไม่สมบูรณ์ จึงมีผลยับยั้งการจำลองตัวของไวรัส (viral replication) และเนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างจากยากลุ่ม DNA polymerase inhibitors จึงไม่ก่อให้เกิดการตีข้ามกลุ่ม และสามารถใช้ในผู้ที่ติดต่อยากลุ่ม DNA polymerase inhibitors ได้<sup>8-9</sup>

ยาได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย เมื่อวันที่ 30 กันยายน 2565 ในชื่อการค้า Prevymis<sup>®</sup> มีข้อบ่งใช้ป้องกันการติดเชื้อ CMV หรือโรคในผู้ใหญ่ที่เข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่นที่ตรวจเลือดพบผลบวกต่อเชื้อ CMV (CMV [R+]) และในปัจจุบันยาได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงสูงด้วยเช่นกัน<sup>10-11</sup>

## งานวิจัยทางคลินิกของ letermovir

ในปัจจุบันมีงานวิจัยทางคลินิกที่ศึกษาการใช้ letermovir สำหรับป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ใหญ่ allo-HCT ที่ตรวจเลือดพบ CMV[R+] และสำหรับป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงสูงสำหรับบทความนี้แนะนำเสนอเฉพาะการศึกษาในผู้ใหญ่ allo-HCT ที่ตรวจเลือดพบ CMV[R+]

### Phase II study

**Phase IIb**<sup>8,12</sup> การศึกษาของ Chemaly RF และคณะ เป็นการศึกษาแบบ multi-center, double-blinded, dose-range study ศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ letermovir ในการป้องกันการติดเชื้อ CMV โดยทำการศึกษาในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (CMV-seropositive allo-HCT recipients) ภายใน 40 วันและตรวจไม่พบเชื้อ CMV ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายโดยวิธี ex vivo T-cell-depleted ผู้ที่ได้รับ

ยาต้านเชื้อ CMV หลังการปลูกถ่าย ผู้ที่มีหรือเคยมี CMV end-organ disease และผู้ที่ไม่สามารถควบคุมการติดเชื้อ จะถูกตัดออกจากการศึกษา

ในการศึกษา ผู้ป่วยจะถูกแบ่งออกเป็นอัตราส่วน 3:1 เพื่อรับ letermovir ขนาด 60 mg, 120 mg, 240 mg และยาหลอก เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ความล้มเหลวทางไวรัส (virological failure) ถูกกำหนดโดยการตรวจพบ CMV antigen หรือ DNA ที่สองช่วงเวลาติดต่อกัน ซึ่งนำไปสู่การรักษาด้วยยาต้านเชื้อ CMV หรืออุบัติการณ์การเกิด CMV end-organ disease

ผู้ป่วย allo-HCT 131 ราย จะถูกสุ่มให้ยา ซึ่งอุบัติการณ์การเกิดความล้มเหลวในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในกลุ่มที่ได้รับ letermovir 120 mg และ 240 mg น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ส่วนกลุ่มที่ได้รับ 60 mg ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งผลการศึกษาระบุว่า **ตารางที่ 1** เมื่อประเมินเฉพาะความล้มเหลวทางไวรัสพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา ตรวจพบ CMV น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก และการศึกษาในผู้ป่วยที่มี CMV end-organ disease

สาเหตุหลักของการหยุดการศึกษาเกิดจากการติดเชื้อ CMV ซึ่งพบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 58) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ letermovir (ร้อยละ 26) ส่วนความปลอดภัยไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ letermovir และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และไม่เกิด hematologic toxicity ในกลุ่มที่ได้รับ letermovir ส่วนอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยของทั้งสองกลุ่มคือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย (letermovir ร้อยละ 66 ยาหลอกร้อยละ 61)

การวิเคราะห์เพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ letermovir 240 mg โดยไม่ได้รับ cyclosporine ร่วมด้วย มีระดับ letermovir ในเลือดใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับ 60 mg และ 120 mg ซึ่งไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อ CMV ได้ และจากข้อมูลความปลอดภัยและแบบจำลองการตอบสนองต่อยา ขนาด letermovir ควรเพิ่มเป็น 480 mg วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ cyclosporine ร่วมด้วย และ 240 mg วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine ร่วมด้วย<sup>21</sup>

### Phase III study

**Phase III**<sup>8,13</sup> การศึกษาของ Marty FM และคณะ เป็นการศึกษาระบบ multi-center, double-blinded, placebo-controlled study ศึกษาการป้องกันติดเชื้อ CMV ด้วยการใช้ letermovir ในผู้ป่วย allo-HCT ในการศึกษาผู้ป่วยจะถูกแบ่งแบบสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม ในอัตราส่วน 2:1 เพื่อรับ letermovir และยาหลอก โดยเริ่มให้ยาที่ day 0 และ day 28 จนถึงสัปดาห์ที่ 14 (ประมาณ 100 วัน) ผู้ป่วยจะถูกตัดออกจากการศึกษา ถ้ามีอายุน้อยกว่า 18 ปี มีภาวะตับบกพร่องอย่างรุนแรง CrCL < 10 mL/min ตรวจพบ CMV DNA มีแนวโน้มที่จะได้รับยาหรือกำลังได้รับยาต้านเชื้อ CMV ส่วนผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาจะถูกแบ่งออกเป็นกลุ่ม high risk หรือ low risk ที่จะติดเชื้อ CMV และ CMV end-organ disease โดยผู้ป่วยจะถูกจัดเป็นกลุ่ม high risk หากเข้าเกณฑ์อย่างน้อย 1 ข้อ ต่อไปนี้: haploidentical transplant; umbilical cord transplant; major human leukocyte antigen (HLA) mismatch at HLA-A, B หรือ DR donor (related หรือ unrelated); ex vivo T-cell-depleted graft; และ graft-versus-host disease (GVHD) grade II หรือ higher requiring  $\geq 1$  mg/kg of prednisone หรือ equivalent ส่วนผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ CMV อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (clinically significant CMV infection; CS-CMVi) จะหยุดการศึกษาและเริ่มยาต้านเชื้อ CMV

ผู้ป่วยเข้ารับการศึกษาทั้งหมด 565 ราย ถูกตรวจพบ CMV DNA ก่อนเริ่มการศึกษา 70 ราย จึงถูกตัดออกจากการศึกษาประสิทธิภาพ และผู้ป่วย 495 รายที่เหลือถูกจัดอยู่ในกลุ่ม high risk ของ CS-CMVi 175 ราย (ร้อยละ 31) เวลาเฉลี่ยของการเริ่ม letermovir หรือยาหลอก คือ 9 วัน (ช่วง 0-28 วัน) หลังได้รับการปลูกถ่าย ระยะเวลาเฉลี่ยของการรับยา คือ 82 วัน (ช่วง 1-113 วัน) ในกลุ่มที่ได้รับ letermovir และ 56 วัน (ช่วง 4-115 วัน) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก<sup>13</sup>

สัปดาห์ที่ 14 มีความแตกต่างอย่างเด่นชัดของการเกิด CS-CMVi คือ กลุ่มที่ได้รับ letermovir เกิด CS-CMVi

62 ราย (ร้อยละ 19.1) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 85 ราย (ร้อยละ 50) ( $p$ -value $<0.001$ ) และสัปดาห์ที่ 18 อุบัติการณ์ของ CS-CMV เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ letermovir หลังหยุดการรักษา แสดงให้เห็นถึงความเสี่ยงของการติดเชื้อ CMV ที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องหรือการติดเชื้อ CMV ที่เกิดขึ้นใหม่<sup>13</sup>

สัปดาห์ที่ 24 ศึกษาประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วย 495 ราย (กลุ่มที่ได้รับ letermovir 325 ราย กลุ่มที่ได้รับยาหลอก 170 ราย) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ letermovir เกิด CS-CMV จำนวน 122 ราย (ร้อยละ 37.5) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งเกิด CS-CMV จำนวน 103 ราย (ร้อยละ 60.6) ( $p$ -value $<0.001$ ) ผู้ป่วยที่เหลือถูกตัดออกจากการศึกษาเนื่องจากตรวจพบ CMV DNA<sup>13</sup>

อัตราการเสียชีวิตที่สัปดาห์ที่ 24 หลังการปลูกถ่าย พบว่ากลุ่มที่ได้รับ letermovir น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (letermovir ร้อยละ 10.2 [95%CI: 6.8 - 13.6] ยาหลอก ร้อยละ 15.9 [95%CI: 10.2-21.6],  $p$ -value=0.03) แต่สัปดาห์ที่ 48 พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของทั้งสองกลุ่ม (letermovir ร้อยละ 20.9 [95%CI: 16.2 - 25.6] ยาหลอก ร้อยละ 25.5 [95%CI: 18.6 - 32.5],  $p$ -value=0.12)<sup>13</sup>

จากการศึกษา พบว่าอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับ letermovir และกลุ่มที่ได้ยาหลอก อาการข้างเคียงที่พบบ่อยคือ คลื่นไส้ (letermovir ร้อยละ 26.5 ยาหลอกร้อยละ 23.4) ท้องเสีย (letermovir ร้อยละ 26 ยาหลอกร้อยละ 24.5) และอาเจียน (letermovir ร้อยละ 18.5 ยาหลอกร้อยละ 13.5)

### Phase III study follow-up analyses

ผู้ป่วย 70 ราย จาก phase III มีการตรวจพบ CMV DNA แต่เนื่องจากการตรวจ viral load ต้องใช้ระยะเวลาในการรอผล ผู้ป่วยเหล่านี้จึงยังอยู่ในการศึกษาและได้รับยาต่อ แต่จะถูกตัดออกจากการศึกษาประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อ CMV (primary efficacy analysis) ผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อจนครบ 14 สัปดาห์ของการศึกษาในกลุ่มที่

ได้รับ letermovir (25 จาก 48) มีมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (2 จาก 22) ซึ่งเหตุผลของการหยุดการศึกษาคือเกิด CS-CMV โดยสัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ letermovir ที่เกิด CS-CMV ในสัปดาห์ที่ 14 และ 24 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก คือ สัปดาห์ที่ 14: letermovir 22 ราย (ร้อยละ 45.8) กลุ่มที่ได้รับยาหลอก 20 ราย (ร้อยละ 90.9)  $p$ -value $<0.001$  สัปดาห์ที่ 24: letermovir 31 ราย (ร้อยละ 64.6) กลุ่มที่ได้รับยาหลอก 20 ราย (ร้อยละ 90.9)  $p$ -value $<0.01$ <sup>8,14</sup>

เวลาเฉลี่ยของการเกิด CS-CMV ในกลุ่มที่ได้ letermovir (156 วัน 95%CI: 113 - not reached) นานกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (36 วัน 95%CI: 29 - 41) อัตราการเสียชีวิตที่สัปดาห์ที่ 24: letermovir ร้อยละ 15 (95%CI: 4.8 - 25.3) กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 18.2 (95%CI: 2.1 - 34.3) และสัปดาห์ที่ 48: letermovir ร้อยละ 26.5 (95%CI: 13.6 - 39.5) กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 40.9 (95%CI: 20.4 - 61.5)  $p$ -value=0.268 ถึงแม้การศึกษานี้ถูกจำกัดด้วยจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อยและการตรวจพบ CMV ในระดับต่ำ แต่แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการเริ่มให้ letermovir โดยเร็วเพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV<sup>8,14</sup>

### Post hoc analysis of phase III study<sup>8,15</sup>

ศึกษาผลของ letermovir ต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ เพื่อวิเคราะห์ว่า letermovir ลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างไร

ในผู้ป่วย 495 รายที่ตรวจไม่พบ CMV DNA ตอนเริ่มการศึกษาพบว่า สัปดาห์ที่ 24 อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุของกลุ่มที่ได้รับ letermovir และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญและการวิเคราะห์โดยใช้ข้อมูลการมีชีวิตรอดจนถึงสัปดาห์ที่ 24 แสดงให้เห็นผลลัพธ์ที่คล้ายคลึงกัน และข้อมูลที่ได้จาก Kaplan-Meier อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุที่สัปดาห์ที่ 24 ในกลุ่มที่ได้ letermovir (ร้อยละ 12.1, 95%CI: 8.6 - 15.7) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 17.2, 95%CI: 11.5 - 22.9, log-rank test, 2-side,  $p$ -value=0.04) และอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุที่สัปดาห์ที่ 48 กลุ่มที่ได้รับ

letermovir (ร้อยละ 23.8, 95%CI: 19.1 - 28.5) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 27.6, 95%CI: 20.8 - 30.4),  $p$ -value=0.21

Cox model แบบตัวแปรเดียวและหลายตัวแปรสำหรับอุบัติการณ์การเสียชีวิตจนถึงสัปดาห์ที่ 24 คำนวณปัจจัยเสี่ยงที่เป็นไปได้สำหรับการเสียชีวิต พบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตนอกเหนือจากการได้ letermovir และ baseline risk ของ CMV reactivation คือ อายุ และ GVHD grade II-IV หลังจากตัดปัจจัยเสี่ยงเรื่องอายุ GVHD grade II-IV และ baseline risk ของ CMV reactivation พบว่าความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุที่ 24 สัปดาห์ของกลุ่มที่ได้รับ letermovir ต่ำกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ hazard ratio (HR) 0.58 [95%CI: 0.35 - 0.98,  $p$ -value=0.04] ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 48 สัปดาห์ (HR 0.74, 95%CI: 0.49 - 1.11,  $p$ -value=0.14)

อุบัติการณ์ของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุถูกประเมินในสัปดาห์ที่ 48 ในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มี CS-CMV ที่สัปดาห์ที่ 24 หลังปลูกถ่าย โดยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอุบัติการณ์การเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มี CS-CMV มากกว่าผู้ป่วยไม่มี CS-CMV (HR 2.34, 95%CI: 1.17 - 4.67,  $p$ -value=0.02) ส่วนในกลุ่มที่ได้รับ letermovir อุบัติการณ์การเสียชีวิตของทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน (HR 1.15 (95%CI: 0.56 - 2.37,  $p$ -value=0.71) สำหรับแบบจำลอง Cox regression พบว่า HR for all-cause mortality ที่สัปดาห์ที่ 48 ในผู้ป่วยที่มี CS-CMV ของ letermovir เทียบกับยาหลอก คือ 0.45 (95%CI: 0.21 - 1.00,  $p$ -value=0.05) การศึกษานี้สนับสนุนว่า letermovir ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตโดยการป้องกันหรืออาจชะลอการเกิด CS-CMV

#### Retrospective, single-center, real-world data

Foolad F และคณะ ศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ letermovir ในการป้องกันการติดเชื้อ CMV โดยศึกษาในผู้ป่วย allo-HCT 74 รายครบ 100 วัน ผู้ป่วย 53 รายได้รับ letermovir และ 21 รายไม่ได้รับยา

พบว่ากลุ่มที่ได้รับ letermovir เกิด CS-CMV น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (ร้อยละ 21 และ 25,  $p$ -value= 0.01) และอุบัติการณ์การเสียชีวิต ณ วันที่ 100 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยามากกว่ากลุ่มที่ได้รับ letermovir (ร้อยละ 14 และ 4,  $p$ -value=0.10)<sup>16</sup>

Sharma P และคณะ ศึกษาการใช้ letermovir ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเลือดทางสายสะดือ (cord blood transplantation; CBT) ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่ม [1] ได้รับ letermovir จนครบ 100 วันหลังปลูกถ่าย (32 ราย) กลุ่ม [2] ได้รับ valacyclovir 2 g จนครบ 100 วันหลังปลูกถ่าย (60 ราย) และกลุ่ม [3] ได้รับ valacyclovir 2 g จนออกจากโรงพยาบาลและต่อด้วย acyclovir 800 mg (41 ราย) เมื่อให้ยาครบ 100 วัน พบว่าไม่มีผู้ป่วยในกลุ่ม [1] ที่ได้รับ letermovir เกิด CS-CMV (0%) กลุ่ม [2] เกิด CS-CMV 6 ราย (ร้อยละ 10) และกลุ่ม [3] เกิด CS-CMV 9 ราย (ร้อยละ 22)  $p$ -value=0.005, letermovir เทียบกับ valacyclovir 2 g จนออกจากโรงพยาบาลและต่อด้วย acyclovir 800 mg และ letermovir เทียบกับ valacyclovir 2 g จนครบ 100 วัน  $p$ -value=0.06 โดยสรุป letermovir มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเลือดทางสายสะดือ<sup>17</sup>

Lin A และคณะ ศึกษาการใช้ letermovir ในผู้ป่วย allo-HCT พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ letermovir ป้องกันการติดเชื้อ CMV เกิด CS-CMV 2 ราย จาก 39 ราย (ร้อยละ 5) และผู้ป่วย 29 รายที่เสียชีวิตเนื่อง 100 วัน พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 1 ราย (ร้อยละ 3.4) ที่เกิด CS-CMV และศึกษาการใช้ letermovir ป้องกันการติดเชื้อซ้ำในผู้ป่วย 14 ราย ไม่พบผู้ที่ติดเชื้อซ้ำ การศึกษานี้แสดงให้เห็นประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อ CMV ของ letermovir เมื่อใช้ต่อเนื่อง 100 วันและประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อซ้ำ<sup>18</sup>

#### ข้อบ่งใช้<sup>19-20</sup>

Letermovir มีข้อบ่งใช้ป้องกันการติดเชื้อ CMV และโรคในผู้ใหญ่ที่เข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

ตารางที่ 1 การศึกษา letermovir ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น<sup>8,12-18</sup>

การออกแบบการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ผลลัพธ์	สรุปผล
Chemaly RF และคณะ Phase IIb Prospective, randomized, placebo controlled, multi-center, dose ranging	LTV 60 mg n=33 LTV 120 mg n=31 LTV 240 mg n=34 ยาหลอก n=33	<ul style="list-style-type: none"> <li>อุบัติการณ์การเกิดความเสี่ยงในการป้องกันการติดเชื้อ CMV; จำนวน (ร้อยละ), p-value ของ LTV เทียบกับ ยาหลอก LTV 60 mg = 16 (48), p-value=0.32</li> <li>LTV 120 mg = 10 (32), p-value=0.01</li> <li>LTV 240 mg = 10 (29), p-value=0.007</li> <li>ยาหลอก = 21 (64)</li> <li>อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา; จำนวน (ร้อยละ)</li> <li>LTV 60 mg = 11 (33)</li> <li>LTV 120 mg = 4 (13)</li> <li>LTV 240 mg = 2 (6)</li> <li>ยาหลอก = 11 (33)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>อุบัติการณ์การเกิดความเสี่ยงในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในกลุ่มที่ได้รับ LTV 120 mg และ 240 mg น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ส่วนกลุ่มที่ได้รับ LTV 60 mg ไม่ต่างจากยาหลอก</li> <li>อาการไม่พึงประสงค์ของกลุ่มที่ได้รับ LTV และยาหลอก ไม่แตกต่างกัน และทั้งสองกลุ่มไม่ทำให้เกิด hematology toxicity</li> </ul>
Marty FM และคณะ Phase III Prospective, randomized, placebo controlled, multi-center	LTV n=325 ยาหลอก n=170	<ul style="list-style-type: none"> <li>CS-CMV i สัปดาห์ที่ 14; จำนวน (ร้อยละ)</li> <li>LTV = 62 (19.1), ยาหลอก = 85 (50), p-value&lt;0.001</li> <li>CS-CMV i สัปดาห์ที่ 24; จำนวน (ร้อยละ)</li> <li>LTV = 122 (37.5), ยาหลอก = 103 (60.6), p-value&lt;0.001</li> <li>อัตราการเสียชีวิต สัปดาห์ที่ 24</li> <li>LTV = ร้อยละ 10.2, ยาหลอก = ร้อยละ 15.9, p-value=0.03</li> <li>อัตราการเสียชีวิต สัปดาห์ที่ 48</li> <li>LTV = ร้อยละ 20.9, ยาหลอก = ร้อยละ 25.5, p-value=0.12</li> <li>อาการไม่พึงประสงค์</li> <li>LTV ร้อยละ 97.9, ยาหลอก ร้อยละ 100, p-value=0.07</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>อุบัติการณ์การเกิด CS-CMV i ในกลุ่มที่ได้รับ LTV น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 14 และ 24</li> <li>อัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ LTV น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกในสัปดาห์ที่ 24 แต่ไม่มีความแตกต่างในสัปดาห์ที่ 48</li> <li>อาการไม่พึงประสงค์ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่าง</li> </ul>

**ตารางที่ 1** การศึกษา letermovir ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น<sup>8,12-18</sup> (ต่อ)

การออกแบบการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ผลลัพธ์	สรุปผล
Marty FM และคณะ	LTV n=48	<ul style="list-style-type: none"> <li>CS-CMV<sub>i</sub> สัปดาห์ที่ 14; จำนวน (ร้อยละ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>อุบัติการณ์การเกิด CS-CMV<sub>i</sub> ในกลุ่มที่ได้รับ LTV น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 14 และ 24</li> </ul>
Phase III follow-up analyses	ยาหลอก n=22	LTV = 22 (45.8), ยาหลอก 20 (90.9), p-value<0.001	
Analysis of patients with detectable CMV at randomization excluded from phase III trial		<ul style="list-style-type: none"> <li>CS-CMV<sub>i</sub> สัปดาห์ที่ 24; จำนวน (ร้อยละ)</li> <li>LTV = 31 (64.6), ยาหลอก 20 (90.9), p-value&lt;0.01</li> <li>อัตราการเสียชีวิต สัปดาห์ที่ 24</li> <li>LTV = ร้อยละ 15, ยาหลอก = ร้อยละ 18.2</li> <li>อัตราการเสียชีวิต สัปดาห์ที่ 48</li> <li>LTV = ร้อยละ 26.5, ยาหลอก = ร้อยละ 40.9, p-value=0.268</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>อัตราการเสียชีวิตในสัปดาห์ที่ 24 และ 48 ไม่ต่างกันในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก</li> </ul>
Ljungman P และคณะ	<ul style="list-style-type: none"> <li>สัปดาห์ที่ 24 (59 เสียชีวิต)</li> <li>LTV n=293</li> <li>ยาหลอก n=143</li> <li>สัปดาห์ที่ 48 (101 เสียชีวิต)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HR all-cause mortality สัปดาห์ที่ 24</li> <li>LTV เทียบกับยาหลอก = 0.58 (95%CI: 0.35 - 0.98)</li> <li>p-value=0.04</li> <li>HR all-cause mortality สัปดาห์ที่ 48</li> <li>LTV เทียบกับยาหลอก = 0.74 (95%CI: 0.49 - 1.11)</li> <li>p-value=0.14</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>อัตราการเสียชีวิตในสัปดาห์ที่ 24 ของกลุ่มที่ได้รับ LTV น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ไม่มีความแตกต่างกันในสัปดาห์ที่ 48</li> </ul>
Post hoc analysis of phase III data	<ul style="list-style-type: none"> <li>LTV n=264</li> <li>ยาหลอก n=130</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HR ของ LTV ในผู้ป่วยที่มีเทียบกับไม่มี CS-CMV<sub>i</sub> (สัปดาห์ที่ 48) = 1.15 (95%CI: 0.56 - 2.37) p-value=0.71</li> <li>HR ของยาหลอก ในผู้ป่วยที่มีเทียบกับไม่มี CS-CMV<sub>i</sub> (สัปดาห์ที่ 48) = 2.34 (95%CI: 1.17 - 4.67) p-value=0.02</li> <li>HR all-cause mortality CS-CMV<sub>i</sub></li> <li>LTV เทียบกับยาหลอก = 0.45 (95%CI: 0.21 - 1.00)</li> <li>p-value=0.05</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>อัตราการเสียชีวิตในสัปดาห์ที่ 48 ของกลุ่มที่ได้รับ LTV ไม่ต่างกันในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มี CS-CMV<sub>i</sub></li> <li>อัตราการเสียชีวิตโดยการเกิด CS-CMV<sub>i</sub> ในกลุ่มที่ได้รับ LTV น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก</li> </ul>

**ตารางที่ 1** การศึกษา letermovir ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น<sup>8,12-18</sup> (ต่อ)

การออกแบบการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ผลลัพธ์	สรุปผล
Foolad F และคณะ Retrospective, single-center, real-world data	LTV n=53 ไม่ได้รับยา n=21	<ul style="list-style-type: none"> <li>LTV เกิด CS-CMV ร้อยละ 21</li> <li>ไม่ได้รับยา เกิด CS-CMV ร้อยละ 25, <math>p</math>-value=0.01</li> <li>อุบัติการณ์การเสียชีวิต ณ วันที่ 100 ในกลุ่มที่ได้รับ LTV = ร้อยละ 4</li> <li>อุบัติการณ์การเสียชีวิต ณ วันที่ 100 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา = ร้อยละ 14, <math>p</math>-value=0.10</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>กลุ่มที่ได้รับ LTV เกิด CS-CMV น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา</li> <li>อุบัติการณ์การเสียชีวิต ณ วันที่ 100 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยามากกว่ากลุ่มที่ได้รับ LTV</li> </ul>
Sharma P และคณะ Retrospective, single-center, real-world data	LTV n=32 Valacyclovir 2 g จนครบ 100 วันหลังปลูกถ่าย n=60 Valacyclovir 2 g จนออกจากโรงพยาบาล และต่อด้วย acyclovir 800 mg n=41	<ul style="list-style-type: none"> <li>CS-CMV กลุ่มที่ได้รับ LTV = ร้อยละ 0</li> <li>CS-CMV กลุ่มที่ได้รับ valacyclovir 2 g จนครบ 100 วัน = ร้อยละ 10</li> <li>CS-CMV กลุ่มที่ได้รับ valacyclovir 2 g จนออกจากโรงพยาบาลและต่อด้วย acyclovir 800 mg = ร้อยละ 22</li> <li><math>p=0.005</math>, LTV เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ valacyclovir 2 g จนออกจากโรงพยาบาลและต่อด้วย acyclovir 800 mg</li> <li><math>p=0.06</math>, LTV เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ valacyclovir 2 g จนครบ 100 วัน</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LTV มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเม็ดเลือดทางสายสะดือ</li> </ul>
Lin A และคณะ Retrospective, single-center, real-world data	LTV n=39 LTV ใช้ยาต่อเนื่อง 100 วัน n=29 LTV สำหรับป้องกันการติดเชื้อซ้ำ n=14	<ul style="list-style-type: none"> <li>CS-CMV ในกลุ่มที่ได้ LTV = 2 (ร้อยละ 5)</li> <li>CS-CMV ในกลุ่มที่ได้ LTV ต่อเนื่อง 100 วัน = 1 (ร้อยละ 3.4)</li> <li>ไม่พบผู้ที่ติดเชื้อซ้ำ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LTV มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อเมื่อใช้ต่อเนื่อง 100 วันและมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อซ้ำ</li> </ul>

CMV = cytomegalovirus; HR = hazard ratio; LTV = letermovir; CS-CMV = clinically significant CMV infection

เม็ดเลือดจากผู้อื่นที่ตรวจเลือดพบผลบวกต่อเชื้อ CMV

### รูปแบบยา<sup>20</sup>

Film-coated tablet 240 mg และ 480 mg

Solution for injection 240 mg/vial และ 480 mg/vial

### ขนาดยา<sup>8,19-20</sup>

#### ยารับประทาน:

- 480 mg วันละ 1 ครั้ง หรือ 240 mg วันละ 1 ครั้งในผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine ร่วมด้วย
- รับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้
- กลืนยาทั้งเม็ด ห้ามเคี้ยว แบ่ง หรือบดเม็ดยา

#### ยาฉีดทางหลอดเลือดดำ:

- 480 mg วันละ 1 ครั้ง หรือ 240 mg วันละ 1 ครั้งในผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine ร่วมด้วย
- ให้นานาน 1 ชั่วโมง
- ให้อาหารผ่านทางสายให้ยาโดยผ่านตัวกรองชนิด polyethersulfone in-line filter ขนาด 0.2 ไมครอน
- เจือจางยาด้วยสารละลาย NSS หรือ 5% dextrose in water 250 mL สารละลายที่เจือจางแล้วสามารถเก็บได้ 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง หรือ 48 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส

เริ่มให้ยาในวันที่ปลูกถ่ายหรือภายใน 28 วันหลังปลูกถ่าย และให้ยาต่อเนื่อง 100 วัน

**ภาวะไตบกพร่อง:** ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอในคนไข้ที่มี CrCL  $\leq 10$  mL/min หรือผู้ป่วยล้างไต) มีข้อควรระวังในผู้ป่วยที่มี CrCL  $\leq 50$  mL/min ที่ได้รับยาทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากอาจมีการสะสมของ hydroxypropyl betadex ซึ่งเป็นน้ำกระสายยา โดยสารนี้ขับออกทางไตเป็นหลัก

**ภาวะตับบกพร่อง:** ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh class A) ถึงปานกลาง (Child-Pugh class B) และ

ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh class C)

### เภสัชจลนศาสตร์

#### การดูดซึมยา<sup>8,20</sup>

Letermovir ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายอย่างรวดเร็วโดยมีค่ามัธยฐานของเวลาจนกระทั่งถึงระดับความเข้มข้นสูงสุด (median time to peak concentration) เท่ากับ 1.5 ชั่วโมง ค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ในอาสาสมัครสุขภาพดี คือ ร้อยละ 94 ในผู้ป่วย allo-HCT ที่ได้รับ letermovir ขนาด 480 mg วันละครั้งโดยไม่ได้รับ cyclosporine ร่วมด้วย คือ ร้อยละ 35 และในผู้ป่วย allo-HCT ที่ได้รับ cyclosporine ร่วมด้วย คือ ร้อยละ 85 สาเหตุที่ค่าชีวประสิทธิผลเพิ่มขึ้นเนื่องจาก cyclosporine ยับยั้ง OATP1B

#### การกระจายตัวของยา<sup>8,20</sup>

Letermovir มีปริมาตรการกระจายตัว 45.5 ลิตร ยาจับกับโปรตีนในเลือดได้ดี (ร้อยละ 92) โดยจับกับ albumin และ alpha 1-acid glycoprotein

#### การกำจัดยา<sup>8,20</sup>

Letermovir ถูกขับออกทางอุจจาระเป็นหลัก (ร้อยละ 93) โดยถูกขับออกในรูปแบบ ค่าครึ่งชีวิตของยา คือ 12 ชั่วโมง

### การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ<sup>20</sup>

**เด็ก:** ยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี

**หญิงตั้งครรภ์:** ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอว่า letermovir มีผลต่อการตั้งครรภ์หรือไม่

**มารดาให้นมบุตร:** ยังไม่มีข้อมูลว่า letermovir ถูกขับทางน้ำนมได้หรือไม่

**ผู้สูงอายุ:** ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

### อาการไม่พึงประสงค์<sup>8,13</sup>

การศึกษาของ Chemaly RF และคณะ และการศึกษาของ Marty FM และคณะ พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ ท้องเสีย และอาเจียน โดย

## แสดงดังตารางที่ 2

### อันตรกิริยาระหว่างยา<sup>20</sup>

อันตรกิริยาระหว่าง letermovir และยาอื่นที่ให้ร่วมกัน แสดงดังตารางที่ 3 โดยมีรายงานว่า letermovir เป็นได้ทั้ง substrate, inhibitor และ inducer ของ เอนไซม์และ transporter ดังนี้

1. เป็น substrate ของ CYP3A, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A3, P-glycoprotein transporter และ OATP1B1/3
2. เป็น moderate inhibitor ของ CYP3A, CYP-2C8 และ ยับยั้ง P-glycoprotein, OAT3, OATP1B1/3
3. เป็น inducer ของ CYP2C9, CYP2C19, CYP-2B6 และ CYP3A

### ข้อห้ามใช้<sup>20</sup>

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ letermovir หรือส่วนประกอบอื่นใดของยา

ห้ามใช้ร่วมกับ pimozide และ ergot alkaloids เนื่องจากทำให้ระดับยาในเลือดของ pimozol และ ergot เพิ่มมากขึ้น

นอกจากนี้ letermovir ยังมีข้อห้ามใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins และ dabigatran ดังสรุปในตารางที่ 4

### ข้อควรระวังการใช้ letermovir ในผู้ป่วย allo-HCT

Letermovir มีอันตรกิริยาระหว่างยาหลายตัว ซึ่งยาที่มีการใช้บ่อยในผู้ป่วย allo-HCT คือ ยากดภูมิคุ้มกันและยาด้านเชื้อรา ซึ่งมีรายงานการศึกษาว่า letermovir เพิ่ม AUC ของ cyclosporine, tacrolimus และ sirolimus เนื่องจากฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A ของ letermovir นอกจากนี้ยังพบว่า cyclosporine เพิ่ม AUC และระดับ letermovir ในเลือด เนื่องจาก cyclosporine ยับยั้ง OATP1B1/3 ส่งผลต่อการกำจัด letermovir ออกจากร่างกาย จึงควรลดขนาด letermovir เป็น 240 mg ต่อวันเมื่อให้ร่วมกับ cyclosporine<sup>21</sup>

การให้ letermovir ร่วมกับ voriconazole พบว่า AUC และระดับยาในเลือดของ voriconazole ลดลงเนื่องจากการเป็น CYP2C9 inducer และ CYP2C19 inducer ของ letermovir หากจำเป็นต้องให้ยาร่วมกัน ควรตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือดของ voriconazole ในช่วง 2 สัปดาห์แรกของการเริ่มให้ยาหรือหลังการให้ letermovir<sup>20,22</sup>

### ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับ letermovir<sup>8,13</sup>

อาการไม่พึงประสงค์	Letermovir (n=373)	Placebo (n=192)
คลื่นไส้	26.5%	23.4%
ท้องเสีย	26.0%	24.5%
ไอ	20.6%	22.4%
ผื่น	20.4%	21.4%
อาเจียน	18.5%	13.5%
อาการบวม	14.5%	9.4%
ไอ	14.2%	10.4%
ปวดหัว	13.9%	9.4%
อ่อนเพลีย	13.4%	10.9%
ปวดท้อง	11.8%	9.4%

**ตารางที่ 3** อันตรกิริยาระหว่าง letemovir และยาอื่นที่ใช้ร่วม<sup>20</sup>

ยาที่ใช้ร่วม	ระดับยาในเลือด	ข้อแนะนำการใช้ร่วมกับ letemovir
<b>Antifungal</b>		
Fluconazole	↔ Fluconazole	• ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
Posaconazole	↔ Posaconazole	• ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
Voriconazole	↓ Voriconazole	• ติดตามระดับยาในเลือดของ voriconazole หลังให้ยาหรือหยุด letemovir 2 สัปดาห์
<b>Antivirals</b>		
Acyclovir	↔ Acyclovir	• ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
Valacyclovir	↔ Valacyclovir	• ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
<b>HMG-CoA reductase inhibitors</b>		
Atorvastatin	↑ Atorvastatin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ติดตามอาการข้างเคียงจากยาในกลุ่ม statins อย่างใกล้ชิด เช่น อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง</li> <li>• ขนาดยา atorvastatin เมื่อให้ร่วมกับ letemovir ไม่ควรเกิน 20 mg ต่อวัน</li> </ul>
Simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	↑ Simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	• letemovir เพิ่มระดับยาในเลือดของ simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin จึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
Pravastatin	↑ Pravastatin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ติดตามอาการข้างเคียงจากยาในกลุ่ม statins อย่างใกล้ชิด เช่น อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง และอาจต้องปรับลดขนาดยา pravastatin ลง</li> <li>• หากให้ letemovir ร่วมกับ cyclosporine ไม่แนะนำให้ใช้ pravastatin ร่วมด้วย</li> </ul>
<b>Immunosuppressants</b>		
Cyclosporine (50 mg single dose)	↑ Cyclosporine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• หากให้ letemovir ร่วมกับ cyclosporine ขนาด letemovir ควรลดลงเป็น 240 mg ต่อวัน</li> </ul>
Cyclosporine (200 mg single dose)	↑ Letemovir	
Mycophenolate mofetil	↔ Mycophenolate mofetil	• ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
Sirolimus	↑ Sirolimus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ติดตามระดับยา sirolimus ในเลือดในระหว่างให้ letemovir เมื่อเปลี่ยนวิธีการบริหารยา และเมื่อหยุดให้ letemovir</li> <li>• เมื่อให้ letemovir ร่วมกับ cyclosporine ควรติดตามระดับยา sirolimus ในเลือด เมื่อเริ่มและหยุดให้ cyclosporine</li> <li>• เมื่อให้ letemovir ร่วมกับ cyclosporine ระดับยาในเลือดของ sirolimus จะเพิ่มขึ้นมากกว่าการให้ letemovir เพียงอย่างเดียว</li> </ul>

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

**ตารางที่ 3** อันตรกิริยาระหว่าง letermovir และยาอื่นที่ใช้ร่วม<sup>20</sup> (ต่อ)

ยาที่ใช้ร่วม	ระดับยาในเลือด	ข้อแนะนำการใช้ร่วมกับ letermovir
Tacrolimus	↑ Tacrolimus	• ติดตามระดับ tacrolimus ในเลือดในระหว่างให้ letermovir เมื่อเปลี่ยนวิธีการบริหารยาและเมื่อหยุดให้ letermovir
<b>Oral contraceptives</b>		
Ethinylestradiol	↔ Ethinylestradiol	• ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
Levonorgestrel	↔ Levonorgestrel	• ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
<b>Antidiabetics</b>		
Repaglinide	↑ หรือ ↓ repaglinide	• ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
<b>Antiepileptics</b>		
Phenytoin	↓ Phenytoin, letermovir	• ติดตามระดับ phenytoin ในเลือดหลังให้หรือหยุดให้ letermovir 2 สัปดาห์
<b>Oral anticoagulants</b>		
Warfarin	↓ Warfarin	• ติดตามระดับ INR หลังให้หรือหยุดให้ letermovir 2 สัปดาห์
Dabigatran	↓ Dabigatran	• ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาพร้อมกันเนื่องจากความเสี่ยงในการลดประสิทธิภาพของ dabigatran
<b>Antiarrhythmics</b>		
Amiodarone	↑ Amiodarone	• ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จาก amiodarone
<b>Cardiovascular medicinal products</b>		
Digoxin	↔ Digoxin	• ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

**ตารางที่ 4** ยาที่ห้ามใช้ร่วมกับ letermovir

รายการยา	ข้อแนะนำการใช้ร่วมกับ letermovir
Atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin	หากใช้ letermovir ร่วมกับ cyclosporine ห้ามให้ยากลุ่ม statins เหล่านี้ร่วมด้วย เนื่องจากมีผลเพิ่มระดับ statin ในเลือด
Dabigatran	หากใช้ letermovir ร่วมกับ cyclosporine ห้ามให้ dabigatran ร่วมด้วย

**อภิปราย**

Letermovir เป็นยาที่มีประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ใหญ่ allo-HCT ที่ตรวจเลือดพบ CMV[R+] เนื่องจากการศึกษาใน phase II และ phase III แสดงให้เห็นว่าการติดเชื้อ CMV และการเกิด CS-CMVi ในกลุ่ม

ที่ได้รับ letermovir น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ letermovir น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก และ letermovir ยังมีประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อซ้ำ นอกจากนี้การศึกษา phase III พบว่า letermovir สามารถป้องกันการเกิด CS-CMVi ได้ดีกว่า

valacyclovir และความปลอดภัยในภาพรวมไม่แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การใช้ letermovir ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับหรือไตบกพร่อง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่อาจต้องระวังในผู้ป่วยที่มี CrCL  $\leq 50$  mL/min ที่ได้รับยาทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากอาจมีการสะสมของ hydroxypropyl beta-dex ซึ่งเป็นน้ำกระสายยา และไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh class C) และ letermovir จับกับโปรตีนในเลือดสูงจึงอาจต้องระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypoalbuminemia

การใช้ letermovir ร่วมกับ cyclosporine ทำให้ระดับยาในเลือดของ cyclosporine และ letermovir เพิ่มขึ้น จึงควรลดขนาด letermovir เป็น 240 mg ต่อวันเมื่อให้ร่วมกับ cyclosporine

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statins หรือผู้ป่วยที่ได้รับ dabigatran และอาจต้องระมัดระวัง

การเกิดอันตรกิริยาระหว่าง letermovir กับยาเดิมของผู้ป่วย

## บทสรุป

Letermovir ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ป้องกันการติดเชื้อ CMV และโรคในผู้ใหญ่ allo-HCT ที่ตรวจเลือดพบผลบวกต่อเชื้อ โดยยามีประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อ CMV ช่วยลดอัตราการเกิด CS-CMV และช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อ CMV อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ยาออกฤทธิ์ที่จำเพาะจึงสามารถใช้ในผู้ที่ต้องยาต้านไวรัสกลุ่ม DNA polymerase inhibitors โดยไม่เกิดการดื้อข้ามกลุ่มและไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับหรือไตบกพร่อง อีกทั้งยังมีความปลอดภัย อย่างไรก็ตามควรมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในระยะยาวต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Mayo Clinic. Cytomegalovirus (CMV) infection [Internet]. N.P.: Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER); 2022 [cited 2023 May 5]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cmV/symptoms-causes/syc-20355358>
2. CDC. Cytomegalovirus (CMV) and congenital CMV infection [Internet]. Atlanta: U.S. Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [cited 2023 May 5]. Available from: [https://www.cdc.gov/cytomegalovirus/about/?CDC\\_AAref\\_Val=https://www.cdc.gov/cmV/overview.html](https://www.cdc.gov/cytomegalovirus/about/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/cmV/overview.html)
3. Cleveland Clinic. Cytomegalovirus (CMV) [Internet]. Cleveland (Ohio): Cleveland Clinic; 2022 [cited 2023 May 5]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21166-cytomegalovirus>
4. วรมันต์ ไวดาบ. วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อซีเอ็มวี [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย; ม.ป.ป. [สืบค้นเมื่อ 5 พ.ค. 2566]. สืบค้นจาก: [https://pidst.or.th/userfiles/37\\_วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อซีเอ็มวี.pdf](https://pidst.or.th/userfiles/37_วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อซีเอ็มวี.pdf)
5. Gupta M, Shorman M. Cytomegalovirus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cite 2023 May 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459185/>
6. Cedeno-Mendoza R. Cytomegalovirus (CMV) treatment & management [Internet]. N.P.: Medscape; 2023 [cited 2023 Jun 16]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/215702-treatment?form=fpf>
7. Morgan KK. Cytomegalovirus (CMV) [Internet]. N.P.: WebMD LLC; 2022 [cited 2023 Jun 16]. Available from: <https://www.webmd.com/hiv-aids/aids-hiv-opportunistic-infections-cytomegalovirus>
8. Shigle TL, Handy VW, Chemaly RF. Letermovir and its role in the prevention of cytomegalovirus infection in seropositive patients receiving an allogeneic hematopoietic cell transplant. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620720937150. doi: 10.1177/2040620720937150.

9. Verghese PS, Schleiss MR. Letermovir treatment of human cytomegalovirus infection anti-infective agent. *Drugs Future*. 2013;38(5):291-8. doi: 10.1358/dof.2013.038.05.1946425.
10. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. PREVYMIS® 480 MG TABLETS. ใน: ตรวจสอบผลิตภัณฑ์ [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข; 2567 [สืบค้นเมื่อ 15 ก.ค. 2567]. สืบค้นจาก: [https://per-tento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/pop-up\\_drug.aspx?Newcode\\_U=U1DR1C1012650002311C](https://per-tento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug.aspx?Newcode_U=U1DR1C1012650002311C)
11. Merck. U.S. FDA approves new indication for Merck's PREVYMIS® (letermovir) for prevention of cytomegalovirus (CMV) disease in high-risk adult kidney transplant recipients [Internet]. Rahway (NJ): Merck & Co., Inc.; 2023 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://www.merck.com/news/u-s-fda-approves-new-indication-for-mercks-prevymis-letermovir-for-prevention-of-cytomegalovirus-cmv-disease-in-high-risk-adult-kidney-transplant-recipients/>
12. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1781-9. doi 10.1056/NEJMoa1309533.
13. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2433-44. doi: 10.1056/NEJMoa1706640.
14. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Wan H, Teal VL, Butterson JR, et al. Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant*. 2020;20(6):1703-11. doi: 10.1111/ajt.15764.
15. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, Maertens J, Chemaly RF, Kartsonis NA, et al. A mortality analysis of letermovir prophylaxis for cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1525-33. doi: 10.1093/cid/ciz490.
16. Foolad F, Shigle TL, Handy VW, Khawaja F, Aitken SL, Chemaly RF. A single center experience of letermovir for the prevention of CMV infection in CMV-seropositive allogeneic cell transplant (Allo-HCT) recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(3):S275. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.339.
17. Sharma P, Gakhar N, Macdonald J, Abidi MZ, Benamu E, Bajrovic V, et al. Letermovir prophylaxis through day 100 post transplant is safe and effective compared with alternative CMV prophylaxis strategies following adult cord blood and haploidentical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(4):780-6. doi: 10.1038/s41409-019-0730-y.
18. Lin A, Maloy M, Su Y, Bhatt V, Derespiris L, Griffin M, et al. Letermovir for primary and secondary cytomegalovirus prevention in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: real-world experience. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(6):e13187. doi: 10.1111/tid.13187.
19. European Medicines Agency. European Commission decision: Prevymis [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2018 [cited 2023 Jul 8]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevymis>
20. Merck Sharp & Dohme Limited. Summary of product characteristics: Prevymis® [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2018 [cited 2023 Jul 8]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139609/anx\\_139609\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139609/anx_139609_en.pdf)
21. McCrea JB, Macha S, Adedoyin A, Marshall W, Menzel K, Cho CR, et al. Pharmacokinetic drug-drug interactions between letermovir and the immunosuppressants cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, and mycophenolate mofetil. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(10):1331-9. doi: 10.1002/jcph.1423.
22. Marshall WL, McCrea JB, Macha S, Menzel K, Liu F, van Schanke A, et al. Pharmacokinetics and tolerability of letermovir coadministered with azole anti-

- fungals (posaconazole or voriconazole) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(7):897-904. doi: 10.1002/jcph.1094.
23. CADTH. CADTH common drug review, CADTH Canadian Drug Expert Committee recommendation: letermovir (Prevymis – Merck Canada Inc.) [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2018 [cited 2023 Jul 18]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538995/pdf/Bookshelf\\_NBK538995.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538995/pdf/Bookshelf_NBK538995.pdf)

## Follitropin delta: ยาในกลุ่ม recombinant human follicle stimulating hormone สำหรับผู้หญิงที่ใช้เทคโนโลยีช่วยเจริญพันธุ์

### Follitropin Delta: A Recombinant Human Follicle Stimulating Hormone for Women Undergoing Assisted Reproductive Technologies

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

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

#### บทคัดย่อ

เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์เป็นกระบวนการทำให้คู่สมรสที่มีบุตรยากสามารถมีบุตรได้ ข้อมูลในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้หญิงประมาณ 1 ใน 5 หรือร้อยละ 19 ประสบกับปัญหานี้ สำหรับประเทศไทยพบว่าอัตราการเกิดมีชีวิตต่อผู้หญิง 1 คน ลดลงอย่างต่อเนื่อง ในปี พ.ศ. 2530 อัตราการเกิดมีชีวิต 2.429 คน ต่อผู้หญิง 1 คน ลดลงเหลือ 1.461 คน ต่อผู้หญิง 1 คน ในปี พ.ศ. 2566 การรักษาภาวะมีบุตรยากจึงมีความสำคัญเพิ่มขึ้นในยุคปัจจุบัน สำหรับการกระตุ้นไข่เป็นขั้นตอนที่สำคัญลำดับแรก โดยขั้นตอนจะเริ่มจากการกระตุ้นฟอลลิเคิลในรังไข่ให้เจริญเติบโตเพื่อเก็บไข่แล้วนำมาปฏิสนธิกับเชื้ออสุจิภายนอกร่างกาย เมื่อเจริญเป็นตัวอ่อนจะนำตัวอ่อนใส่ในหลอดแก้วเพื่อฝังตัว โดยตัวอ่อนที่เหลือ สามารถนำไปแช่แข็งเพื่อใส่ในอนาคตได้ follitropin delta เป็น recombinant human follicle stimulating hormone ชนิดแรกที่ผลิตจาก human cell line ที่ใช้สำหรับการกระตุ้นฟอลลิเคิลในรังไข่ จากการศึกษาประสิทธิภาพโดยการให้ follitropin delta ขนาดยาคงที่แบบเฉพาะเจาะจงแต่ละรายตามค่า anti-Mullerian hormone และน้ำหนักตัว โดยเปรียบเทียบกับ follitropin alfa หรือ follitropin beta ซึ่งผลการศึกษาพบว่าอัตราการตั้งครรภ์และจำนวนไข่ที่เก็บได้จากการใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญ-

#### Abstract

Assisted reproductive technology comprises various treatments that enable couples struggling with infertility to have children. Data from the United States show that approximately 1 in 5 women, or 19 percent, suffer from infertility. In Thailand, the number of live births per woman has been steadily decreasing, from 2.429 in 1987 to just 1.461 in 2023. As a result, infertility treatment has become increasingly important in the modern era. The first critical step in treatment is ovarian stimulation, which induces the development of multiple follicles in the ovaries. The matured eggs are then retrieved, fertilized with sperm outside the body, and implanted in the uterus. Any remaining fertilized eggs or embryos can be frozen for future use. Follitropin delta is the first recombinant human follicle-stimulating hormone produced in a human cell line, used to stimulate the development of multiple ovarian follicles. A study on the efficacy of follitropin delta found that administering an individualized fixed dose

รับบทความ: 8 ตุลาคม 2566

แก้ไข: 14 พฤษภาคม 2567

ตอบรับ: 5 กรกฎาคม 2567

พันธุ์ *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection ของ follitropin delta ไม่ได้ดีกว่า follitropin alfa และ follitropin beta แต่พบว่าอุบัติการณ์ของกลุ่มอาการกระตุ้นรังไข่มากเกินไปต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การให้ follitropin delta แบบคงที่เฉพาะเจาะจงแต่ละราย มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาเดิม แต่มีความปลอดภัยมากกว่า อย่างไรก็ตามการศึกษาใน phase 3 ยังไม่ครอบคลุมผู้หญิงที่มีบุตรยากบางกลุ่ม เช่น polycystic ovarian syndrome เป็นต้น จึงยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงขนาดยาที่ให้อีกต่อไป

based on anti-Mullerian hormone levels and body weight showed that the *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection, the pregnancy rates and the number of eggs retrieved with follitropin delta were comparable to those with follitropin alfa and follitropin beta. However, the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome was significantly lower in the follitropin delta group. This individualized fixed-dose administration of follitropin delta proved to be as effective as its predecessors but with improved safety. However, the phase III study did not include certain groups, such as those with polycystic ovarian syndrome, so further research is needed to determine the appropriate dosage for this population.

**คำสำคัญ:** เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์; มีบุตรยาก; follitropin delta; *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection; กลุ่มอาการกระตุ้นรังไข่มากเกินไป

**Keyword:** assisted reproductive technologies; infertility; follitropin delta; *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection; ovarian hyperstimulation syndrome

#### การอ้างอิงบทความ:

สรราชู กิตติเกษมสุข. Follitropin delta: ยาในกลุ่ม recombinant human follicle stimulating hormone สำหรับผู้หญิงที่ใช้เทคโนโลยีช่วยเจริญพันธุ์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567 ;34(2):201-17.

#### Citation:

Kittikasemsook S. Follitropin delta: a recombinant human follicle stimulating hormone for women undergoing assisted reproductive technologies. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(2):201-17.

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายเกี่ยวกับ follitropin delta ในด้านคุณสมบัติของยา การศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิก และข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา
2. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ในการบริหารทางเภสัชกรรมในการดูแลผู้ป่วยได้

#### บทนำ

จากข้อมูลในสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้หญิงที่แต่งงานอายุระหว่าง 15-49 ปี ประมาณ 1 ใน 5 (ร้อยละ 19) ไม่สามารถตั้งครรภ์ได้หลังจากการมีเพศสัมพันธ์อย่าง

สม่ำเสมอเป็นระยะเวลา 1 ปี<sup>1</sup> สำหรับประเทศไทยพบว่าการตั้งครรภ์มีชีพต่อผู้หญิง 1 คน ลดลงอย่างต่อเนื่อง โดยในปี พ.ศ. 2530 อัตราการเกิดมีชีพ คือ 2.429 คน ต่อผู้หญิง 1 คน ลดลงเหลือ 1.461 คน ต่อผู้หญิง 1 คน ในปี

พ.ศ. 2566<sup>2</sup>

ความเสี่ยงของการมีบุตรยากของผู้หญิงจะเพิ่มขึ้นจาก อายุที่มากขึ้น การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์มากเกินไป น้ำหนักตัวมากหรือน้อยเกินไป ความเครียด ซึ่งอาจส่งผลให้ไม่มีประจำเดือน โดยสาเหตุพบบ่อยที่สุด ในผู้หญิงมีบุตรยากคือกลุ่มอาการถุงน้ำหลายใบในรังไข่ (polycystic ovary syndrome; PCOS) ส่วนสาเหตุอื่นเกิดจากการทำงานของ hypothalamus และ pituitary gland ผิดปกติ รังไข่หยุดทำงาน รอบประจำเดือนผิดปกติ จำนวนไข่ที่ลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้น

สำหรับฝ่ายชาย ความเสี่ยงของการมีบุตรยากจะเพิ่มขึ้นเมื่อมีอายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป น้ำหนักเกินหรือโรคอ้วน สูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์หรือใช้สารเสพติด มีประวัติการบาดเจ็บที่อัณฑะ การได้รับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน การฉายรังสี อัณฑะอยู่ในอุณหภูมิที่สูงเป็นประจำ การใช้ยาต่าง ๆ ได้แก่ flutamide, cyproterone, bicalutamide, spironolactone, ketoconazole หรือ cimetidine การสัมผัสสารพิษต่าง ๆ รวมถึงยาฆ่าแมลง ตะกั่ว แคดเมียม หรือปรอท โรคทางพันธุกรรม ความผิดปกติของฮอร์โมนและพันธุกรรม นอกจากนี้ อาจเกิดจากความผิดปกติในการสร้างอสุจิ การหลั่งน้ำอสุจิ ซึ่งการหาสาเหตุความผิดปกติทำได้โดยการตรวจน้ำอสุจิ ซึ่งจะดูทั้งปริมาณ จำนวน รูปร่างและการเคลื่อนไหว

แนวทางการรักษาภาวะมีบุตรยากทั้งในผู้ชายและผู้หญิงเริ่มจากการประเมินและปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การดำเนินชีวิตเพื่อเพิ่มโอกาสการตั้งครรภ์ และให้พิจารณารักษาหรือแก้ไขสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับภาวะมีบุตรยากทั้งนี้ การรักษาเบื้องต้น ได้แก่ การใช้ยากระตุ้นไข่ร่วมกับไข่ยาเหนี่ยวนำการตกไข่ โดยมีเป้าหมายคือทำให้มีไข่ตก 1-2 ใบในรอบเดือนนั้น อาจจะร่วมกับการฉีดอสุจิเข้าโพรงมดลูก โดยไม่แนะนำให้กระตุ้นไข่ร่วมกับการฉีดอสุจิเข้าโพรงมดลูกติดต่อกันมากกว่า 6 รอบเดือน เนื่องจากอัตราการประสบความสำเร็จไม่เพิ่มขึ้น

สำหรับการรักษาที่ต้องอาศัยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์การปฏิสนธิภายนอกร่างกาย ได้แก่ conventional in vitro fertilization (IVF), intracytoplasmic sperm

injection (ICSI) การกระตุ้นไข่ด้วยยา ได้แก่ ยาฉีดกลุ่ม gonadotropin อาจใช้เป็นยาเสริมร่วมกับยากกลุ่ม selective estrogen receptor modulator (SERM) หรือ aromatase inhibitor (AI)<sup>3</sup> โดยขั้นตอนการกระตุ้นฟอลลิเคิลในรังไข่เป็นขั้นตอนที่สำคัญ จึงเป็นที่มาของการศึกษา follitropin delta ซึ่งเป็นยากกลุ่ม recombinant human follicle stimulating hormone ที่มีข้อบ่งชี้สำหรับกระตุ้นการเจริญของฟอลลิเคิลในรังไข่

### เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (assisted reproductive technology; ART)

ตามพระราชบัญญัติคุ้มครองเด็กที่เกิดโดยอาศัยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ทางการแพทย์ พ.ศ. 2558 หมายความว่า กรรมวิธีใด ๆ ทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่นำอสุจิและไข่ออกจากร่างกายมนุษย์ เพื่อให้เกิดการตั้งครรภ์โดยไม่เป็นไปตามธรรมชาติรวมทั้งการผสมเทียม<sup>4</sup>

เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ ได้แก่

1. Intra-uterine insemination (IUI) เป็นการฉีดเชื้ออสุจิเข้าสู่โพรงมดลูกในช่วงเวลาที่ไข่ตก โดยอสุจิจะเข้าไปปฏิสนธิกับไข่ที่ตนเอง วิธินี้คล้ายกับวิถีธรรมชาติ<sup>3</sup>
2. In vitro fertilization (IVF) เป็นวิธีการปฏิสนธิภายนอกร่างกาย โดยนำไข่และอสุจิมาปฏิสนธิกันในห้องทดลอง เมื่อได้ตัวอ่อนอายุ 3-5 วัน จะนำใส่กลับเข้าไปในมดลูกเข้าไปฝังตัวในเยื่อโพรงมดลูกตัวอ่อนสามารถแข็งแรงไว้สำหรับใส่ในอนาคตได้ ตัวอ่อนแข็งแรงที่นำมาละลายและใส่กลับเข้าไปในมดลูก เรียก ตัวอ่อนนี้ว่า frozen embryo transfer<sup>5</sup>
3. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) เป็น IVF ชนิดหนึ่ง มักใช้สำหรับคู่สมรสฝ่ายชายที่มีภาวะมีบุตรยาก เช่น ในกรณีที่อสุจิของฝ่ายชายมีปริมาณและลักษณะที่ผิดปกติ โดยนำอสุจิ 1 ตัว ฉีดเข้าไปในไข่<sup>5</sup>
4. Gamete intrafallopian transfer (GIFT) เป็นการนำไข่และอสุจิ ใส่เข้าไปในท่อนำไข่ โดยให้ไข่และอสุจิผสมกันเป็นตัวอ่อนภายในร่างกายและฝังตัวในโพรงมดลูก<sup>5</sup>

5. Zygote intrafallopian transfer (ZIFT) เป็นวิธีการปฏิสนธิในห้องทดลอง จากนั้นจะย้ายตัวอ่อนระยะเซลล์เดียวเข้าไปในท่อนำไข่และให้มีการฝังตัวในโพรงมดลูก<sup>5</sup>

### การควบคุมการเจริญเติบโตของฟองไข่ในรังไข่

ในระยะแรกฟองไข่อยู่ในระยะ primordial follicle ซึ่งเป็นระยะที่มี granulosa cell เป็นชั้นแบน ๆ เป็นช่วงที่ฟองไข่อยู่ในระยะสงบจนกว่าจะถูกกระตุ้นโดยรังไข่และเซลล์ข้างเคียง ซึ่งเป็นการกระตุ้นอย่างต่อเนื่องและเป็นแบบสุม ฟองไข่จะพัฒนาต่อไปเป็นระยะ primary follicle การพัฒนาดังกล่าวเป็นลักษณะที่บ่งว่าฟองไข่นั้นได้รับการคัดเลือก เรียกช่วงนี้ว่า “initial recruitment” โดยเป็นระยะที่ไม่ต้องการการแสดงผลออกของ gonadotropin (gonadotropin-independent) หลังจากนั้นจะเริ่มเป็นช่วง “cyclic recruitment” ซึ่งต้องอาศัยการทำงานร่วมกันของรังไข่และ gonadotropin โดยจะเริ่มมีการตอบสนองต่อ gonadotropin ดังที่จะเห็นได้จากการแสดงผลออกของตัวรับของ follicle stimulating hormone (FSH receptor) ใน primary follicle และจะพัฒนาต่อไปเป็นระยะ secondary follicle และเข้าสู่ระยะ preantral follicle ซึ่งมีการพัฒนาของ theca cell เป็นชั้นที่อยู่ล้อมรอบ granulosa cell โดยจะพบการแสดงผลออกของตัวรับ luteinizing hormone (LH receptor) มีการสร้างเส้นเลือดขึ้นและพัฒนาไปถึงระยะ antral follicle ซึ่งเป็นระยะ gonadotropin dependent ทั้งการแสดงผลออกของ FSH receptor และ LH receptor เมื่อฟองไข่ถึงระยะ antral follicle จะเข้าสู่กระบวนการคัดเลือก dominant follicle ซึ่งอาศัยการทำงานของ gonadotropin โดยในรอบธรรมชาติจะมี antral follicle เพียง 1 ใบ ที่มีความหนาแน่นของ FSH receptor สูงที่สุดจะสามารถพัฒนาไปเป็น dominant follicle โดย antral follicle ใบนั้น จะต้องมียกระดับ FSH ที่สูงกว่า FSH threshold และระดับ FSH ที่สูงกว่า threshold นี้ต้องอยู่ในระยะเวลาที่เหมาะสม เรียกว่า FSH window ดังนั้นในกระบวนการกระตุ้นไข่ที่ต้องการให้ได้เซลล์ไข่

จำนวนหลายใบ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องใช้ FSH จากภายนอกปริมาณที่มากกว่าและสูงกว่า FSH threshold และให้เป็นเวลาที่เหมาะสม เพื่อให้เกิด dominant follicle จำนวนหลายใบ นอกจากนี้ ระดับของ LH ก็มีความสำคัญ โดย LH ceiling คือ ระดับของ LH สูงที่สุดที่ไม่ทำให้ฟองไข่เกิดการฝ่อตัว<sup>6</sup>

### แนวทางเวชปฏิบัติภาวะมีบุตรยาก

หลังจากแพทย์ทั่วไปทำการประเมินและแนะนำให้คู่สมรสปรับเปลี่ยนพฤติกรรมดำเนินชีวิตเพื่อเพิ่มโอกาสการตั้งครรภ์และมีบุตรแล้ว คู่สมรสจะได้รับการส่งต่อสูตินรีแพทย์ ซึ่งอาจส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ต่อไป

การรักษาหรือแก้ไข จะพิจารณาตามสาเหตุที่สัมพันธ์กับภาวะมีบุตรยาก เช่น รักษาด้วยการผ่าตัดแก้ไขโรคในบริเวณที่เกี่ยวข้องกับภาวะมีบุตรยาก และให้การรักษาเบื้องต้น ได้แก่ การใช้ยากกระตุ้นไข่หรือใช้ยาเหนี่ยวนำการตกไข่ โดยอาจร่วมกับการฉีดอสุจิเข้าโพรงมดลูก ทั้งนี้เป้าหมายของการกระตุ้นไข่ด้วยยา คือ ทำให้มีไข่ตก 1-2 ใบในรอบเดือนนั้น

#### ยากกระตุ้นไข่

1. ยากลุ่ม SERM คือ clomiphene citrate เป็นยากกระตุ้นไข่ลำดับแรกที่แนะนำให้ใช้ในผู้หญิงที่มีบุตรยากที่ไม่สามารถอธิบายสาเหตุ พบอัตราไข่ตกร้อยละ 70-92 ขนาดยารับประทาน 50-150 mg/day เริ่มยาภายในวันที่ 5 ของรอบเดือน รับประทานติดต่อกัน 5 วัน ยากลุ่ม aromatase inhibitor (AI) คือ letrozole เป็นยากกระตุ้นไข่ลำดับแรกที่แนะนำให้ใช้ในผู้หญิงที่มีภาวะมีบุตรยากจากโรค PCOS ขนาดยารับประทาน 2.5-7.5 mg/day เริ่มยาภายในวันที่ 5 ของรอบเดือน รับประทานติดต่อกัน 5 วัน

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค PCOS และมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน หรือดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร การใช้ยากกลุ่ม insulin-sensitizing agents คือ metformin มีประสิทธิภาพในการลดภาวะ insulin resistance ใช้เป็นยาเสริมระหว่างใช้ยา

กระตุ้นไข่ออกมา SERM หรือ AI พิจารณาให้ขนาดยาปรับ-  
ประทาน 500-2,000 mg/day

**2. ยากลุ่ม dopamine agonist** คือ bromo-  
criptine มีประสิทธิภาพในการลดระดับฮอร์โมนโปร-  
แลคติน และกระตุ้นการสร้าง gonadotropin-releasing  
hormone (GnRH) และสามารถชักนำให้เกิดการตกไข่ได้  
ขนาดยาเริ่มต้นคือรับประทาน 1.25 mg/day และปรับ  
เพิ่มขึ้นจนระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดปกติ จากนั้น  
ให้ยาเหนี่ยวนำการตกไข่ ได้แก่ urinary human chorio-  
nic gonadotropin (hCG) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเนื้อ 5,000 unit  
เมื่อมีฟองไข่โตตั้งแต่ 18-20 mm ขึ้นไป หรือใช้ recom-  
binant hCG ฉีดเข้าใต้ผิวหนังบริเวณหน้าท้อง ขนาด 250  
mcg เมื่อมีฟองไข่โตตั้งแต่ 18-20 mm ขึ้นไป ยาฉีดกลุ่ม  
gonadotropin ในผู้หญิงที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนอง  
ต่อยากระตุ้นไข่ออกมาในระดับน้อยกว่าที่คาดไว้ แนะนำ  
ให้ใช้ gonadotropin ในขนาดต่ำ คือ เริ่มต้นที่ 37.5-75  
unit/day และไม่เกิน 150 unit/day<sup>3</sup>

### 3. ยากลุ่ม GnRH antagonist

GnRH antagonist มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการ  
หลั่ง gonadotropin จากต่อมใต้สมองโดยไปจับกับตัวรับ  
GnRH ทำให้ลดการหลั่งฮอร์โมน FSH และ LH ภายใน  
8 ชั่วโมง โดยมีผลลดการหลั่ง LH มากกว่า FSH และ  
ป้องกันการเพิ่มสูงขึ้นของ LH อย่างไรก็ตาม การหลั่งของ  
FSH และ LH จะกลับมาเป็นปกติอย่างรวดเร็วเมื่อหยุด  
การใช้ GnRH antagonist ทั้งนี้ จะเริ่มให้ยาในวันที่คาด  
ว่าจะมีการเพิ่มสูงขึ้นของ LH ระยะเวลาใช้ยาประมาณ  
4-7 วัน GnRH antagonist ที่มีใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ gani-  
relix และ cetrorelix ขนาดยา 0.25 มิลลิกรัม วันละ 1  
ครั้ง<sup>6</sup>

### 4. ยากลุ่ม GnRH agonist

hCG ถือเป็นฮอร์โมนมาตรฐานที่ใช้ในการกระตุ้น  
ให้ไข่ออกมาในระยะสุดท้าย แต่การใช้ hCG มีค่าครึ่งชีวิตยาว  
จะทำให้กระตุ้นการทำงานจนนำไปสู่ความเสี่ยงของการ  
เกิดภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป จากการกระตุ้นไข่ออกมา  
ด้วย GnRH antagonist ตามรูปแบบข้างต้น ทำให้พบว่า  
การใช้ GnRH agonist รูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังสามารถ

กระตุ้นไข่ออกมาได้เช่นเดียวกับ hCG โดย GnRH agonist  
จะเข้าไปจับแทนที่ GnRH antagonist ที่บริเวณตัวรับ  
ของฮอร์โมนทำให้ตัวรับถูกกระตุ้นเกิดการหลั่ง gonado-  
tropin ออกมา การใช้ GnRH agonist จะทำให้เกิดการ  
เพิ่มขึ้นของทั้งฮอร์โมน FSH และ LH ซึ่งมีความคล้ายคลึง  
กับธรรมชาติมากกว่าการใช้ hCG และจะช่วยลดความ  
เสี่ยงของการเกิดภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไปได้  
เนื่องจากระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้นกว่า hCG<sup>6</sup>

## เทคโนโลยีทางการแพทย์

### 1. การฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูก (intrauterine insemination; IUI)<sup>3</sup>

การฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูก คือ การฉีดน้ำเชื้ออสุจิ  
ที่ผ่านการเตรียมจากห้องปฏิบัติการเข้าสู่โพรงมดลูก  
เป็นการรักษาเบื้องต้นที่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่มีภาวะมีบุตร  
ยากที่ไม่สามารถอธิบายสาเหตุ หรือมีความผิดปกติของ  
อสุจิเพียงเล็กน้อย แนะนำให้ใช้ยาเหนี่ยวนำการตกไข่  
ร่วมกับการฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูก ไม่แนะนำให้กระตุ้น  
ไข่ร่วมกับการฉีดอสุจิเข้าสู่โพรงมดลูกติดต่อกันมากกว่า 6  
รอบเดือนเนื่องจากอัตราการประสบความสำเร็จไม่เพิ่มขึ้น

### 2. การรักษาภาวะมีบุตรยากโดยอาศัยเทคโนโลยีทางการแพทย์ขั้นสูง<sup>3</sup>

การรักษาภาวะมีบุตรยากที่อาศัยเทคโนโลยีช่วย  
การเจริญพันธุ์ การปฏิสนธิในอกร่างกาย ได้แก่ conven-  
tional in vitro fertilization (IVF), intracytoplasmic  
sperm injection (ICSI)

## ยากระตุ้นฟอลลิเคิลในรังไข่

ปัจจุบันมียาชนิดใหม่ที่เป็น FSH ของคนที่สัง-  
เคราะห์ด้วยเทคโนโลยี recombinant (recombinant  
human follicle stimulating hormone; rhFSH)<sup>7,8</sup> ทำ  
หน้าที่เช่นเดียวกับฮอร์โมน FSH จึงกระตุ้นฟอลลิเคิลใน  
รังไข่

ผลิตภัณฑ์ rhFSH ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมี 3  
ชนิด ได้แก่ follitropin alfa, follitropin beta, และ fol-  
litropin delta ส่วน follitropin epsilon ยังอยู่ระหว่าง  
การพัฒนา

Follitropin alfa และ follitropin beta ผลิตในเซลล์ของหนู Chinese hamster แต่ follitropin delta ผลิตจาก retina cell ของทารก rhFSH ทั้งสามชนิดมีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างสั้น การให้ยาจะฉีดทุกวันร่วมกับการประเมินการตอบสนองของรังไข่

### Follitropin delta<sup>8</sup>

โครงสร้างของ follitropin delta มี glycosylation ที่  $\alpha$ 2,3- และ  $\alpha$ 2,6-linked sialic acid แตกต่างจาก follitropin alfa และ follitropin beta ที่มี  $\alpha$ 2,3-linked sialic acid เท่านั้น ทำให้ follitropin delta มีโครงสร้างเหมือนกับ human FSH ทำให้มี potency สูงกว่า

#### เภสัชวิทยาของ follitropin delta<sup>9</sup>

Follitropin delta เป็น FSH ตัวแรกที่ผลิตด้วยวิธี DNA recombinant technology จาก human cell โดยการเรียงกรดอะมิโนของ FSH 2 subunit ใน follitropin delta ให้เหมือนกับ endogenous human FSH จึงทำให้ follitropin delta มี potency สูงกว่าและ clearance ช้ากว่าเมื่อเทียบกับ follitropin alfa

Follitropin delta เป็นยาตัวแรกที่ใช้หลักการให้ยาแบบ individualized dosing regimen โดยเป็นการหาขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย จากการใช้ค่าความเข้มข้นของฮอร์โมน anti-Mullerian hormone ในซีรัมและน้ำหนักตัวของผู้หญิง ทำให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่เหมาะสม

Anti-Mullerian hormone (AMH)<sup>10</sup> สารยับยั้ง Mullerian ใช้บอกถึงการทำงานของรังไข่ สร้างจากเซลล์ granulosa ของรังไข่ ค่า AMH จึงนำมาใช้ในการบอกถึงการทำงานของรังไข่ที่เหลือ ระดับของ AMH จะลดลงตามอายุ พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมากระหว่างระดับของ AMH ต่อการตอบสนองการกระตุ้นไข่ และนำมาใช้ในการบอกถึงเซลล์ไข่ที่เหลือ

Follitropin delta ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในข้อบ่งใช้เพื่อกระตุ้นการตอบสนองของรังไข่ในผู้หญิงที่ใช้เทคโนโลยีช่วยเจริญ-

พันธุ์ ได้แก่ การปฏิสนธิในหลอดทดลอง หรือการฉีดเชื้อ-อสุจิเข้าไปในไข่

#### เภสัชพลศาสตร์ของ follitropin delta<sup>9</sup>

Follitropin delta มีกลไกการออกฤทธิ์กระตุ้นการเจริญของฟองไข่ในผู้หญิงที่รังไข่ยังทำงาน

#### เภสัชจลนศาสตร์ของ follitropin delta<sup>9</sup>

##### การดูดซึมยา

หลังจากให้ follitropin delta ฉีดเข้าทางใต้ผิวหนังครั้งเดียว พบว่าได้ระดับความเข้มข้นสูงสุดในซีรัมที่เวลา 20 ชั่วโมง แต่หลังจากให้วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน พบว่าได้ระดับความเข้มข้นสูงสุดในซีรัมที่เวลา 10 ชั่วโมง มีชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ ร้อยละ 64

##### การกระจายยา

ปริมาตรการกระจายยาหลังจากฉีดเข้าทางใต้-ผิวหนังมีค่าเท่ากับ 25 ลิตร และปริมาตรการกระจายยาคงที่หลังจากฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำมีค่าเท่ากับ 9 ลิตร

##### การกำจัดยา

หลังจากฉีดเข้าทางใต้ผิวหนังค่าการกำจัดยาเท่ากับ 0.6 L/h และหลังจากฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำค่าการกำจัดยาเท่ากับ 0.3 L/h ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาหลังจากฉีดเข้าทางใต้ผิวหนังครั้งเดียวเท่ากับ 40 ชั่วโมงและหลังจากฉีดเข้าทางใต้ผิวหนังหลายครั้งเท่ากับ 28 ชั่วโมง follitropin delta มีการขจัดยาเหมือนกับ follitropin ชนิดอื่น ๆ โดยขจัดออกทางไตเป็นหลักและถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลงประมาณ ร้อยละ 9

#### การใช้ follitropin delta ในประชากรกลุ่มพิเศษ<sup>9</sup>

##### ผู้สูงอายุ

ไม่มีการศึกษาการใช้ follitropin delta ในผู้สูงอายุ

##### ผู้ที่มีภาวะการทำงานของตับและไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และเภสัชจลนศาสตร์ของ follitropin delta ในผู้ที่มีภาวะการทำงานของตับและไตบกพร่อง ถึงแม้ว่าข้อมูลจะมีจำกัด ก็ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

### ผู้ที่มีภาวะถุงน้ำหลายใบในรังไข่ (polycystic ovary syndrome: PCOS) หรือผู้ที่มีภาวะไข่ไม่ตก (anovulatory disorders)

ไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไข่ไม่ตกพร้อมกับภาวะถุงน้ำหลายใบในรังไข่ สำหรับผู้ที่มีไข่ตกพร้อมกับภาวะถุงน้ำหลายใบในรังไข่มีการศึกษาการให้ follitropin delta พบว่ามีอุบัติการณ์เกิด early moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) และ/หรือ preventive intervention สำหรับ early OHSS 7.7% เทียบกับ follitropin alfa 26.7%

#### สตรีตั้งครรภ์

Follitropin delta ไม่มีข้อบ่งใช้ในสตรีตั้งครรภ์ ไม่มีรายงานการเกิดทารกวิรูปจากการใช้ follitropin กระตุ้นฟอลลิเคิลในรังไข่ ไม่มีข้อมูลการศึกษาการให้ follitropin delta แก่สตรีตั้งครรภ์ แต่มีการศึกษาในสัตว์ทดลองที่แสดงให้เห็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในขนาดที่มากกว่าขนาดสูงสุดในมนุษย์

#### มารดาให้นมบุตร

Follitropin delta ไม่มีข้อบ่งใช้ในมารดาที่อยู่ระหว่างให้นมบุตร

#### ภาวะเจริญพันธุ์

Follitropin delta มีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ที่มีภาวะมีบุตรยาก

#### กลุ่มอาการที่รังไข่ตอบสนองการกระตุ้นมากเกินไป

ภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป (ovarian hyperstimulation syndrome; OHSS)<sup>11,12</sup> คือ การที่รังไข่มีการตอบสนองมากเกินไปต่อการกระตุ้นไข่ในกระบวนการเทคโนโลยีช่วยเจริญพันธุ์ โดยพบภาวะที่มีของเหลวรั่วซึมออกมาจากระบบหลอดเลือด มีการเพิ่มขึ้นของการซึมผ่านเส้นเลือดฝอยขนาดเล็ก ในรายที่มีอาการรุนแรงพบรังไข่มีขนาดขยายใหญ่ขึ้น มีน้ำคั่งในช่องเยื่อหุ้มปอดและในช่องท้อง ปัสสาวะน้อยลง อาการที่แสดงมีตั้งแต่ อึดอัดไม่สบายท้อง แน่นท้อง หน้าท้องขยายคลีนไส้ อาเจียน ท้องเสีย ในรายที่มีอาการรุนแรงจะมีอาการแน่นหน้าอก ปัสสาวะออกน้อย ภาวะเลือดข้น มี

hematocrit มากกว่าร้อยละ 45 และโปรตีนในเลือดต่ำ

ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อ OHSS ได้แก่ การมีระดับ AMH สูงตั้งแต่ 3.36 ng/mL ขึ้นไป การมีจำนวน antral follicle count (AFC) > 14 ใบ ผู้ที่มีประวัติการเกิด OHSS มาก่อน ผู้ที่มีภาวะ PCOS ผู้ที่อายุน้อยกว่า 33 ปี ผู้ที่มีจำนวนฟอลลิเคิลขนาดโตกว่า 11 mm มากกว่า 14 ใบ ค่าระดับ estradiol มากกว่า 4,500 ng/L ผู้ที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ inhibin-B การรักษาถ้ามีอาการน้อยจะให้การรักษาตามอาการในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงอาจจะต้องเจาะน้ำออกจากช่องท้อง ให้น้ำเกลือทางหลอดเลือดดำในอัตรา 100-150 mL/h ถ้ายังพบว่ามีอาการขาดน้ำควรให้ albumin ร่วมด้วย

#### ข้อมูลความปลอดภัยของ follitropin delta

ในการศึกษา ESTHER-1<sup>9</sup> การให้ยา follitropin delta ขนาดตาม individualized AMH-stratified dosing algorithm พบว่ามีอัตราการเกิด OHSS any grade and/or preventive intervention น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 5.6 เทียบกับ ร้อยละ 8,  $p$ -value = 0.037 และเมื่อดู sub group ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด OHSS สูง เช่น ovulatory PCOS พบว่ากลุ่มที่ได้รับ follitropin delta เกิด early OHSS ระดับปานกลางถึงรุนแรงน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 1

สำหรับภาวะรังไข่บิตัวและภาวะลิ่มเลือดอุดตันเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้น้อยจากการกระตุ้นไข่

#### การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา<sup>9</sup>

ยังไม่มีข้อมูลการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

#### ข้อมูลการศึกษาของ follitropin delta

##### การศึกษา phase 3 ของ follitropin delta

มี 3 การศึกษา ของ follitropin delta เปรียบเทียบกับ follitropin alfa หรือ follitropin beta (ตารางที่ 2) ดังนี้

1. การศึกษา ESTHER-1<sup>13</sup> เป็นการศึกษา randomized, multicenter, assessor-blinded, noninferiority trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความ

ปลอดภัยของ follitropin delta individualized fixed dose regimen และ conventional follitropin alfa dosing ในผู้หญิงที่ทำ IVF ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 1,326 ราย อายุ 18-40 ปี แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ขนาดยาที่ให้ปรับตาม serum AMH และน้ำหนักตัว โดย AMH<15 pmol/L ให้ 12 mcg/day, AMH≥15 pmol/L ให้ 0.10-0.19 mcg/kg/day ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 12 mcg/day และกลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa ขนาดยา 150 IU/day สามารถปรับขนาดยาได้สูงสุดไม่เกิน 450 IU/day ผลลัพธ์การศึกษาหลักคือ กำหนด non-inferiority margin มีค่า -8.0% พบว่าอัตราการตั้งครรภ์ (ongoing pregnancy rate) ในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta เท่ากับ 30.7% เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa คือ 31.6% ซึ่งต่างกัน -0.9% [95% confidence interval (CI): -5.9% ถึง 4.1%] ส่วนอัตราการฝังตัว (ongoing implantation rate) เป็น 35.2% กับ 35.8% ซึ่งต่างกัน -0.6% [95%CI: -6.1% ถึง 4.8%] ตามลำดับ ผลลัพธ์การศึกษารองคือ อัตราการเกิดของทารกที่มีชีวิต (live birth rate) พบในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta 29.8% กลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa 30.7% ซึ่งต่างกัน -0.9% [95%CI: -5.8% ถึง 4.0%] อัตราการเกิด OHSS ในกลุ่ม any grade and/or preventive intervention ของ follitropin delta

น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 5.6% กับ 8.0% ( $p$ -value=0.037) รวมทั้งในกลุ่มที่เกิด OHSS ระดับปานกลางและรุนแรงก็พบในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta น้อยกว่า follitropin alfa อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 4.4% กับ 6.7% ( $p$ -value=0.013) ค่า  $p$ -value มาจากการ adjust ใน multivariate model สรุปได้ว่า การให้ยาแบบ individualized dosing ทำให้ได้ประสิทธิภาพใกล้เคียงกับการให้ยาแบบดั้งเดิมและช่วยให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาน้อยลงในการกระตุ้นการเจริญของรังไข่ไม่มากเกินไป

2. การศึกษา STORK<sup>14</sup> เป็นการศึกษา randomized, multicenter, assessor-blinded, noninferiority trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ follitropin delta individualized fixed dose regimen และ conventional follitropin beta dosing ในผู้หญิงชาวญี่ปุ่นที่ทำ IVF หรือ ICSI ผู้เข้าร่วมการศึกษา 347 รายแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ขนาดยาที่ให้ปรับตาม serum AMH และน้ำหนักตัว โดย AMH<15 pmol/L ให้ 12 mcg/day, AMH≥15 pmol/L ให้ 0.10-0.19 mcg/kg/day ขนาดยาต่ำสุด 6 mcg/day และขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 12 mcg/day และกลุ่มที่ได้รับ follitropin beta ขนาดยา 150 IU/day ใน 5 วันแรกร่วมกับการปรับขนาดยาตาม

**ตารางที่ 1** อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ follitropin delta ในการศึกษาทางคลินิก<sup>9</sup>

ระบบของอวัยวะในร่างกาย	พบบ่อย (≥1/100 ถึง <1/10)	พบไม่บ่อย (≥1/1,000 ถึง <1/100)
ความผิดปกติทางจิตเวช		อารมณ์แปรปรวน
ความผิดปกติทางของระบบประสาท	ปวดศีรษะ	ง่วงนอน เวียนศีรษะ
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	คลื่นไส้	ท้องเสีย อาเจียน ท้องผูก ไม่สบายท้อง
ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม	OHSS, ปวดท้องน้อย ปวดปีก- มดลูก รู้สึกไม่สบายท้องน้อย	เลือดออกจากช่องคลอด ปวดเต้านม คัดตึงเต้านม
ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณฉีดยา	อ่อนเพลีย	

ความเห็นของแพทย์ ผลลัพธ์การศึกษาหลักคือจำนวนไข่ที่เก็บได้ (number of oocytes retrieved) โดยกำหนด non-inferiority margin คือ -3.0 oocytes ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ได้ไข่ 9.3 ไข่ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ follitropin beta ได้ไข่ 10.5 ไข่ [95%CI: -2.3 ถึง -0.1] อุบัติการณ์การเกิดภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป (OHSS) ในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ต่ำกว่า follitropin beta อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกระยะคือ 11.2% และ 19.8% ตามลำดับ ( $p$ -value=0.021) และ 7.1% และ 14.1% ตามลำดับ ( $p$ -value=0.027) สำหรับภาวะ OHSS ระดับปานกลางถึงรุนแรง ผลสรุปของการศึกษานี้คือ การให้ follitropin delta แบบ individualized dosing ในผู้หญิงชาวญี่ปุ่น ไม่ด้อยกว่าการให้ follitropin beta ในรูปแบบ conventional dosing ต่อจำนวนไข่ที่เก็บได้จากกระตุ้นฟอลลิเคิลในรังไข่ ในการให้ยาแบบ individualized dosing นั้นแสดงให้เห็นว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของ OHSS ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

3. การศึกษา GRAPE<sup>15</sup> เป็นการศึกษาแบบ randomized, controlled, assessor-blinded, parallel groups, multicenter, noninferiority trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ follitropin delta individualized fixed dose regimen และ conventional follitropin alfa dosing ในผู้หญิงเอเชียที่ทำ IVF หรือ ICSI ผู้หญิงเอเชียส่วนใหญ่เป็นชาวจีน เกาหลีใต้ เวียดนาม ไต้หวัน 1,009 ราย ที่ทำ IVF/ICSI ครั้งแรก จัดกลุ่มตามอายุ <35 ปี 35-37 ปี 38-40 ปี แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ขนาดยาที่ให้ปรับตาม serum AMH และน้ำหนักตัว โดย AMH<15 pmol/L ให้ 12 mcg/day, AMH≥15 pmol/L ให้ 0.10-0.19 mcg/kg/day ขนาดยาต่ำสุด 6 mcg/day และขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 12 mcg/day และขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 12 mcg/day และกลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa ขนาดยา 150 IU/day ใน 5 วันแรกร่วมกับการปรับขนาดยาตามความเห็นของแพทย์ โดยกำหนด non-inferiority margin เท่ากับ -10.0% ผลลัพธ์การศึกษาหลักคืออัตราการตั้งครรภ์ ซึ่งอัตราการ

ตั้งครรภ์ในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta 31.3% และกลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa คือ 25.7% [95%CI: -0.2% ถึง 11.0%] อัตราการเกิดของทารกที่มีชีวิตในกลุ่ม follitropin delta คือ 31.3% และในกลุ่ม follitropin alfa คือ 24.7% [95%CI: 0.9% ถึง 11.9%] ( $p$ -value=0.023) อุบัติการณ์ของ OHSS ในระยะ early พบในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ต่ำกว่า follitropin beta อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 5.0% และ 9.6% ตามลำดับ ( $p$ -value=0.004) ผลการศึกษาสรุปได้ว่าในกระบวนการกระตุ้นรังไข่ การให้ follitropin delta แบบ individualized dosing ให้ผลลัพธ์ต่ออัตราการตั้งครรภ์ไม่ด้อยกว่าการให้ follitropin alfa แบบ conventional dosing แต่ให้ผลลัพธ์ดีกว่าต่ออัตราการเกิดของทารกที่มีชีวิต (live birth rate) และลดอุบัติการณ์เกิด OHSS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### การศึกษาทางคลินิกของ follitropin delta

มี 2 การศึกษา ได้แก่

1. การศึกษา PROFILE<sup>16</sup> เป็น real-world, prospective multicenter, observational study เก็บข้อมูลการใช้ follitropin delta ในผู้เข้าร่วมการศึกษา 1,013 ราย 34 sites ใน 10 ประเทศ ผลลัพธ์พบว่ามีอัตราการตั้งครรภ์ที่ดีและเกิดภาวะ OHSS ต่ำ ใน cycle แรกของการกระตุ้น โดยแพทย์ใช้ขนาดยาตามคำแนะนำ 94.5% จำนวนไข่ที่เก็บได้  $10.1 \pm 7.03$  ไข่ อัตราการตั้งครรภ์ใน cycle แรก 27.0% ซึ่งอัตราการตั้งครรภ์แนวโน้มใกล้เคียงกับการศึกษา phase 3 ที่ผ่านมา

2. การศึกษาย้อนหลังให้ follitropin delta ตามแนวทางของ ESHRE และ ASRM<sup>17</sup> ผู้เข้าร่วมการศึกษา อายุ 21-42 ปี 157 ราย ที่ได้รับ follitropin delta สำหรับ IUI ตั้งแต่ มกราคม ค.ศ. 2017 ถึง มีนาคม ค.ศ. 2020 จากมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่ง เก็บข้อมูลการกระตุ้นล้มเหลว การกระตุ้นเหมาะสม หรือการกระตุ้นที่มากเกินไป ที่กำหนดให้ไม่เกิน 2 ฟอลลิเคิล การศึกษาจัดกลุ่มผู้ป่วยตาม AFC, AMH และน้ำหนักตัว การศึกษาให้ขนาดยาเริ่มต้นต่างกัน ผู้หญิงที่น้ำหนักตัว < 80 กิโลกรัม หรือ AMH ≥ 1.5 ng/mL หรือ AFC ≥ 10 ไข่ ขนาดยาเริ่มต้น

**ตารางที่ 2** สรุปข้อมูลการศึกษา phase 3 ของ follitropin delta

การศึกษา	ผู้เข้าร่วมการศึกษา	ชนิดและขนาดยาที่ใช้	การวัดผลลัพธ์หลัก	ผลการศึกษา
ESTHER-1 <sup>13</sup>	ผู้หญิงอายุ 18-40 ปี จำนวน 1,326 ราย ที่ทำ IVF/CSI cycle แรก และได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะมีบุตรยากไม่ทราบสาเหตุ มีบุตรยากจากท่อไข่ ตับต้น endometriosis stage I/II หรือภาวะมีบุตรยากจากคู่สมรสฝ่ายชาย BMI 17.5-32.0 kg/m <sup>2</sup> รอบประจำเดือน 24-35 วัน ระดับ FSH 1-15 IU/L	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม • Follitropin delta: AMH<15 pmol/L ให้ 12 mcg/day, AMH≥15 pmol/L ให้ 0.10-0.19 mcg/kg/day ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 12 mcg/day • Follitropin alfa 150 IU/day ขนาดยาปรับได้สูงสุด 450 IU/day	• Ongoing pregnancy rate • Ongoing implantation rate	ผลลัพธ์การศึกษาหลัก กำหนด non-inferiority margin -8.0% พบว่า อัตราการตั้งครรภ์ในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta เท่ากับ 30.7% เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa คือ 31.6% ซึ่งต่างกัน -0.9% [95%CI -5.9% ถึง 4.1%] อัตราการฝังตัว 35.2% กับ 35.8% ตามลำดับ ซึ่งต่างกัน -0.6% [95%CI -6.1% ถึง 4.8%] ผลลัพธ์การศึกษารอง คือ อัตราการเกิดของทารกที่มีชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta 29.8% และกลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa 30.7% ซึ่งต่างกัน -0.9% [95%CI -5.8% ถึง 4.0%] อัตราการเกิด OHSS ในกลุ่ม any grade and/or preventive intervention ของ follitropin delta น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa คือ 5.6% กับ 8.0%, p-value =0.037
STORK <sup>14</sup>	ผู้หญิงอายุ 20-40 ปี จำนวน 347 รายที่ทำ IVF/CSI cycle แรก และได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะมีบุตรยากไม่ทราบสาเหตุ มีบุตรยากจากท่อไข่ ตับต้น endometriosis stage I/II หรือภาวะมีบุตรยากจากคู่สมรสฝ่ายชาย BMI 17.5-32.0 kg/m <sup>2</sup> รอบประจำเดือน 24-35 วัน ระดับ FSH 1-15 IU/L	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม • Follitropin delta: AMH<15 pmol/L ให้ 12 mcg/day, AMH≥15 pmol/L ให้ 0.10-0.19 mcg/kg/day ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 12 mcg/day • Follitropin beta 150 IU/day ขนาดยาปรับได้สูงสุด 450 IU/day	Number of oocytes retrieved	ผลลัพธ์การศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ได้ไข่ 9.3 ใบเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ follitropin beta ได้ไข่ 10.5 ใบ [95%CI -2.3 ถึง -0.1] พบว่า อุบัติการณ์ของ OHSS ในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ต่ำกว่า follitropin beta อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกระยะคือ 11.2% และ 19.8% ตามลำดับ (p-value=0.021) และ 7.1% และ 14.1% ตามลำดับ (p-value=0.027) สำหรับภาวะ OHSS ระดับปานกลางถึงรุนแรง

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลการศึกษา phase 3 ของ follitropin delta (ต่อ)

การศึกษา	ผู้เข้าร่วมการศึกษา	ชนิดและขนาดยาที่ใช้	การวัดผลลัพธ์หลัก	ผลการศึกษา
GRAPE <sup>15</sup>	ผู้หญิงอายุ 20-40 ปี จำนวน 1,009 ราย ที่ทำ IVF/ ICSI cycle แรก และได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะมีบุตรยากไม่ทราบสาเหตุ มีบุตรยากจากท่อ นำไข่ดิบตัน endometriosis stage I/II หรือภาวะมีบุตรยาก จากคู่สมรสฝ่ายชาย BMI 17.5-32.0 kg/m <sup>2</sup> รอบประจำเดือน 24-35 วัน ระดับ FSH 1-15 IU/L	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม • Follitropin delta: AMH<15 pmol/L ให้ 12 mcg/day, AMH≥15 pmol/L ให้ 0.10-0.19 mcg/kg/day ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 12 mcg/day • Follitropin alfa 150 IU/day ขนาดยาปรับได้สูงสุด 450 IU/day	Ongoing pregnancy rate	ผลลัพธ์การศึกษาหลัก คือ อัตราการตั้งครรภ์ กำหนด non-inferiority margin เท่ากับ -10.0% พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ตั้งครรภ์ 31.3% และกลุ่มที่ได้รับ follitropin alfa คือ 25.7% [95%CI: -0.2% ถึง 11.0%] อัตราการเกิดของทารกที่มีชีวิตในกลุ่ม follitropin delta คือ 31.3% และในกลุ่ม follitropin alfa คือ 24.7% [95%CI: 0.9% ถึง 11.9%] ( <i>p</i> -value=0.023) อุบัติการณ์ของ OHSS ระยะ early ในกลุ่มที่ได้รับ follitropin delta ต่ำกว่า follitropin alfa อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 5.0% และ 9.6% ตามลำดับ ( <i>p</i> -value=0.004)

AMH = anti-Mullerian hormone BMI = body mass index CI = confidence interval

FSH = follicle stimulating hormone ICSI = intracytoplasmic sperm injection IVF = in vitro fertilization

OHSS = ovarian hyperstimulation syndrome

ของ follitropin delta 2.0 ถึง 3.0 mcg/day ผู้หญิงที่มี AFC 6-9 ใบ จะให้ follitropin delta 3.0 mcg/day ผู้หญิงที่มี AFC < 6 ใบหรือ AMH < 1.5 ng/mL จะให้ 3.0-4.0 mcg/day ผู้หญิงที่น้ำหนัก > 80 กิโลกรัมจะเริ่มต้นด้วยขนาดยา 4.0-6.0 mcg/day ผลการศึกษาพบว่าสามารถกระตุ้นไข่ได้เหมาะสมร้อยละ 49 กระตุ้นไข่ล้ม-เหลวร้อยละ 5.6 และกระตุ้นไข่มากเกินไป ร้อยละ 45.4 ผลการศึกษาพบว่า follitropin delta สามารถใช้กระตุ้นไข่ตามแนวทางการรักษาในปัจจุบันได้

**ข้อบ่งใช้และขนาดยาที่แนะนำ**

Follitropin delta มีข้อบ่งใช้เพื่อควบคุมการกระตุ้นไข่เพื่อให้มีการเจริญของฟอลลิเคิลหลาย ๆ ฟอลลิเคิลในสตรีที่ใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ เช่น IVF หรือ ICSI

ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกของ follitropin delta ใน GnRH agonist protocol

การเริ่มใช้ยาควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ที่มีประสบการณ์การรักษามีบุตรยาก โดยขนาดยาของ follitropin delta กำหนดอย่างจำเพาะเจาะจงเพื่อให้มีประสิทธิภาพและปลอดภัยจากกระบวนการกระตุ้นไข่ โดยมีจุดประสงค์เพื่อให้ได้จำนวนไข่ที่ต้องการและป้องกันการเกิดภาวะ OHSS ขนาดยา follitropin delta มีหน่วยเป็นไมโครกรัม ขนาดยาที่แนะนำไม่สามารถนำไปใช้กับ gonadotropin ชนิดอื่นได้

สำหรับการให้การรักษาใน cycle แรก ให้ขนาดยาต่อวันแบบเฉพาะเจาะจงในผู้หญิงแต่ละรายตามค่า AMH และน้ำหนักตัว ค่า AMH ล่าสุดที่วัดได้ควรอยู่ภายใน 12 เดือน ซึ่งวัดโดยชุดทดสอบของ Roche: ELECSYS AMH

plus immunoassay ขนาดยาต่อวันของแต่ละรายจะคงที่ตลอดช่วงการกระตุ้นไข่ สำหรับสตรีที่มีค่า AMH < 15 pmol/L ขนาดยาต่อวันเท่า 12 ไมโครกรัมโดยไม่มีขึ้นกับน้ำหนักตัว สตรีที่มีค่า AMH ≥ 15 pmol/L ขนาดยาต่อวันจะลดลงถ้าความเข้มข้นของ AMH เพิ่มขึ้น ตั้งแต่ 0.19 ถึง 0.10 mcg/kg ดังแสดงในตารางที่ 3 ขนาดยาควรปรับให้ลงด้วย 0.33 mcg ซึ่งเป็นช่องในสเกลของปากกาสำหรับฉีดยา ขนาดยาสูงสุดต่อวันสำหรับ cycle แรกคือ 12 ไมโครกรัม

ความเข้มข้นของ AMH แสดงในหน่วย pmol/L ถ้าความเข้มข้นของ AMH แสดงในหน่วย ng/ml ให้ปรับเป็น pmol/L โดยการคูณด้วย 7.14 ก่อน: ng/ml x 7.14 = pmol/L

**ข้อห้ามใช้**

ข้อห้ามใช้มีดังนี้

- ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้สารออกฤทธิ์หรือสารประกอบอื่น ๆ
- ห้ามใช้ในผู้ที่มึนงงที่ไฮโปทาลามัสหรือต่อมใต้สมอง
- ห้ามใช้ในผู้ที่มีรังไข่โตหรือถุงน้ำรังไข่เนื่องจากภาวะ PCOS
- ห้ามใช้ในผู้ที่มีเลือดออกที่โพรงมดลูกโดยไม่ทราบสาเหตุ
- ห้ามใช้ในผู้ที่เป็นมะเร็งรังไข่ มดลูก เต้านม

**คำเตือนและข้อควรระวัง**

Follitropin delta เป็น gonadotropin ที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เล็กน้อยจนถึงรุนแรงได้ การให้ยาควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเรื่อง

**ตารางที่ 3** ขนาดยา follitropin delta ที่ใช้ใน cycle แรก

AMH (pmol/L)	<15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥40
ขนาดยาต่อวัน	12	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10
หน่วย	mcg					mcg/kg					

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

ภาวะมีบุตรยากและสามารถแก้ไขจัดการอาการไม่พึง-  
ประสงค์ที่เกิดขึ้นได้ แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์  
ควรมีการติดตามการใช้ยาอย่างเหมาะสม ติดตามประ-  
สิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ follitropin  
delta การตอบสนองของรังไข่อาจจะใช้วิธีการอัลตรา-  
ซาวด์อย่างเดียวหรือร่วมกับการวัดระดับ estradiol ใน  
ซีรัม ขนาด follitropin delta ที่กำหนดขึ้นอย่างจำเพาะ  
เจาะจงเพื่อให้ประสิทธิภาพและความปลอดภัยต่อการ  
ตอบสนองของรังไข่เหมาะสม ก่อนเริ่มการให้ยา คู่สามี  
ภรรยาที่มีภาวะมีบุตรยากควรได้รับการประเมินความ  
เหมาะสมและข้อห้ามสำหรับการตั้งครรภ์ ภาวะฮอร์โมน  
ไทรอยด์ต่ำ ภาวะโปรแลคตินในเลือดสูง ถ้าพบภาวะดัง-  
กล่าวควรให้การรักษาอย่างเหมาะสม<sup>9</sup>

สำหรับการหาขนาดยา follitropin delta ไม่  
แนะนำให้ใช้ผล AMH จากชุดทดสอบปริมาณด้วยวิธีอื่น ๆ  
นอกเหนือจากวิธี ELECSYS AMH plus immunoassay  
ของ Roche เนื่องจากยังไม่มีมาตรฐาน สำหรับ  
ผู้ที่ได้รับการกระตุ้นให้มีการเจริญของฟอลลิเคิลจะทำให้  
รังไข่มีขนาดใหญ่ขึ้นและมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ  
OHSS การใช้ขนาดยา follitropin delta ตามคำแนะนำ  
และติดตามอย่างใกล้ชิดจะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิด  
เหตุการณ์ดังกล่าวได้<sup>9</sup>

การใช้ยานี้อาจจะมีผลทำให้เกิดการตั้งครรภ์แฝด  
แนะนำให้ผู้ป่วยรับทราบถึงความเสี่ยงก่อนที่จะเริ่มใช้ยา<sup>18</sup>

**ขั้นตอนการใช้ปากกาฉีดยาพร้อมใช้ follitropin  
delta มีดังนี้<sup>9</sup>**

Follitropin delta เป็นปากกาฉีดยาพร้อมใช้ สา-  
มารถปรับเพื่อให้ได้ขนาดยาตั้งแต่ 0.33 ถึง 20 mcg โดย  
สามารถปรับขนาดยาขึ้นได้ครั้งละ 0.33 mcg เมื่อหมุน  
ปรับขนาดยาจะได้ยินเสียงคลิก

1. ล้างมือ ตรวจสอบปากกาฉีดยาพร้อมใช้ คู่วา  
ยาใสและไม่มีอนุภาคปนเปื้อน ห้ามใช้ปากกาฉีดยาพร้อม  
ใช้ที่มีอนุภาคปนเปื้อนหรือยาที่มีลักษณะขุ่น ตรวจสอบ  
วันหมดอายุบนฉลากปากกาฉีดยาพร้อมใช้

2. การประกอบเข็ม ใช้เข็มใหม่สำหรับการฉีด  
แต่ละครั้ง ดึงฝาครอบปากกาฉีดยาพร้อมใช้ออก ดึง

พอยล์ออกจากเข็ม ประกอบเข็ม หมุนเข็มจนรู้สึกถึงแรง  
ต้านเล็กน้อย แสดงว่าใส่ได้อย่างแน่นหนาและปลอดภัย  
ดึงฝาครอบเข็มด้านนอกออก ห้ามทิ้งฝาครอบเข็มด้าน  
นอก เพราะจะใช้น้ำอีกครั้งเพื่อทิ้งเข็มหลังฉีดยา ดึงฝา  
ครอบเข็มด้านในออกและทิ้ง

3. การฉีดยานำ (priming) ก่อนการใช้ปากกาฉีด-  
ยาพร้อมใช้ครั้งแรก ให้ไล่ฟองอากาศออกจากส่วนที่บรรจุ  
ยา การฉีดยานำทำเฉพาะครั้งแรกของการฉีดยาเท่านั้น  
หมุนปุ่มปรับขนาดยาตามเข็มนาฬิกาจนกระทั่งสัญ-  
ลักษณ์หยดน้ำปรากฏตรงกับตัวชี้ขนาดยา สามารถปรับ  
ขนาดยาแก้ไขให้ถูกต้องได้ด้วยการหมุนปุ่มปรับไปทิศ  
ทางใดทิศทางหนึ่ง จับปากกาในลักษณะชี้ขึ้น เคาะส่วน  
ที่บรรจุยาด้วยนิ้ว เพื่อให้ฟองอากาศในส่วนที่บรรจุยาขึ้น  
สู่ด้านบน กดปุ่มฉีดยาจนสุด จนกระทั่งเห็นเลข 0 ที่ตัวชี้  
ขนาดยา ตรวจสอบว่ามีหยดของเหลวปรากฏที่ปลายเข็ม  
หากไม่มีหยดน้ำให้ทำซ้ำขั้นตอนเดิม หากทำแล้ว 5 ครั้ง  
ยังไม่มีหยดของเหลวให้ประกอบเข็มอันใหม่

4. การปรับขนาดฉีดยา หมุนปุ่มปรับขนาดยา  
ตามเข็มนาฬิกาจนกระทั่งขนาดยาที่ต้องการตรงกับตัวชี้  
ขนาดยาในช่องแสดงขนาดยา สามารถปรับขนาดยาแก้ไข  
ให้ถูกต้องได้ด้วยการหมุนปุ่มปรับไปทิศทางใดทิศทาง  
หนึ่ง

5. การฉีดยา ให้ฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง (subcuta-  
neous) ในบริเวณหน้าท้อง เช็ดทำความสะอาดผิวหนัง  
ตรงตำแหน่งที่จะฉีดยาด้วยแผ่นทำความสะอาดชุบ  
แอลกอฮอล์ จับปากกาฉีดยาพร้อมใช้ให้เห็นช่องแสดง  
ขนาดยาได้ระหว่างการฉีดยา ดึงผิวหนังขึ้นมาและแทง  
เข็มเข้าสู่ผิวหนังตรง ๆ หลังจากเข็มฉีดยาแทงเข้าสู่ผิวหนัง  
แล้ว กดปุ่มฉีดยาให้สุดและค้างไว้จนเห็นเลข 0 ให้รอจน  
ครบ 5 วินาทีเพื่อให้แน่ใจว่าได้รับขนาดยาครบถ้วน ปล่อย  
ปุ่มฉีดยาแล้วดึงเข็มออกช้า ๆ ในแนวตรง หากพบมีเลือด  
ออกในตำแหน่งที่ฉีดยา ให้กดด้วยผ้าก๊อชหรือสำลีตรง  
ตำแหน่งที่ฉีดยาเบาๆ เปลี่ยนบริเวณฉีดยาใหม่สำหรับการ  
ฉีดแต่ละครั้ง เพื่อลดการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง เช่น  
รอยแดงและการระคายเคือง

6. การทิ้งเข็ม ให้ใส่ฝาครอบเข็มฉีดยาอย่างระ-

มัดระวัง กัดให้แน่น คลายเกลียวเข็มฉีดยาในทิศทางวนเข็มนาฬิกา เพื่อนำเข็มออกจากปากกา ทิ้งเข็มฉีดยา จากนั้นใส่ฝาครอบปากกา

#### การเก็บรักษา<sup>9</sup>

ก่อนการใช้: เก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2 °C ถึง 8 °C ห้ามแช่แข็ง

หลังการใช้ครั้งแรก: เก็บได้นานถึง 28 วัน ที่อุณหภูมิ 2 °C ถึง 25 °C

#### อภิปราย

การกระตุ้นฟอลลิเคิลในรังไข่ในภาวะมีบุตรยากเป็นกระบวนการที่มีความสำคัญ ส่งผลต่อจำนวนไข่ที่เก็บได้ การกระตุ้นที่มากเกินไปจะทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ OHSS สำหรับ follitropin delta เป็น rhFSH ที่แตกต่างจากตัวอื่น ๆ เพราะผลิตจาก human cell line มีความคล้ายคลึงกับฮอร์โมนของมนุษย์มากกว่า จากการศึกษาใน phase 3 พบว่าการให้ยา follitropin delta แบบ fixed dose individualized เปรียบเทียบกับการให้แบบ conventional dose (follitropin alfa และ beta) ที่แพทย์สามารถปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นได้ตามความเห็นแพทย์โดยไม่เกินขนาดยาสูงสุด ผลการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพของ follitropin delta ไม่ด้อยกว่า follitropin alfa และ follitropin beta แต่พบว่ามีอุบัติการณ์เกิดภาวะ OHSS น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>13-15,22</sup> บ่งบอกถึงการให้ยาด้วย fixed dose จะให้ผลเรื่องความปลอดภัยดีกว่าการให้แบบสามารถปรับขนาดยาได้ โดยการใช้ค่า AMH ร่วมกับน้ำหนักตัว มากำหนดขนาดยา follitropin delta นั้น มีข้อมูลการศึกษาว่า AMH เป็นตัวทำนายที่ดีในการทำนายการตอบสนองของรังไข่<sup>23,24</sup> โดยแสดงข้อมูลของ recombinant FSH แต่ละชนิดดัง [ตารางที่ 4](#) สำหรับการกระตุ้นไข่ที่เหมาะสมจะเป็น

การใช้ gonadotropin ในปริมาณที่เหมาะสมเพื่อให้ได้ปริมาณไข่ที่เพียงพอโดยเกิดอาการข้างเคียงที่น้อยที่สุด ซึ่งในผู้หญิงแต่ละคนอาจจะได้รับปริมาณยาไม่เท่ากัน จึงอาจจะเปรียบเทียบความคุ้มค่าของ rhFSH แต่ละตัวได้ยาก สำหรับการการศึกษาใน phase 3 พบว่าไม่ได้มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย PCOS เนื่องจาก PCOS เป็นสาเหตุหนึ่งของการมีภาวะมีบุตรยาก ต่อมาได้มีการศึกษาแบบย้อนหลังโดย Trio fertility ในผู้หญิง 74 ราย ที่มีภาวะ PCOS พบว่าในกลุ่ม PCOS phenotype B (hyper-androgenism และ ovulatory disorder) จำนวนไข่ที่เก็บได้ค่อนข้างน้อย<sup>25</sup> ที่เป็นเช่นนี้อาจเกิดจากผู้ที่เป็น PCOS จะมีค่า AMH สูง ทำให้ขนาดยาที่คำนวณได้ต่ำกว่าที่ควรจะเป็น ดังนั้น การใช้ follitropin delta ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรพิจารณาถึงการตอบสนองและเป้าหมายของจำนวนไข่ที่ต้องการ

#### บทสรุป

การกระตุ้นไข่เป็นขั้นตอนที่สำคัญ เนื่องจากการกระตุ้นไข่ที่เหมาะสมจะทำให้มีผลต่อความสำเร็จในกระบวนการปฏิสนธิในอกร่างกาย การใช้ gonadotropin ในขนาดที่เพียงพอที่จะทำให้ได้จำนวนไข่ในปริมาณที่เหมาะสม ทำให้อัตราการเกิดมีชีพสูงและมีภาวะแทรกซ้อนจากกระบวนการรักษาน้อยที่สุด สำหรับ follitropin delta นั้นเป็น recombinant human FSH ที่ผลิตมาจาก human cell line ทำให้ยามี potency สูงกว่า follitropin ที่ได้จาก Chinese hamster มีประสิทธิภาพที่ดีและเกิดภาวะ OHSS น้อยกว่า สามารถใช้กระตุ้นการเจริญของฟอลลิเคิลในกระบวนการ IVF/ICSI การให้ขนาดยาแบบ individualized fixed dose อาจจะมีเหมาะสมเพื่อลด OHSS แต่อาจจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงขนาดยาต่อผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ต่อไปในอนาคต

**ตารางที่ 4** ความแตกต่างของ recombinant FSH แต่ละชนิดสำหรับข้อบ่งใช้ กระตุ้นการเจริญของฟอลลิเคิลในรังไข่  
ในผู้หญิงที่ใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์

Recombinant FSH	Follitropin alfa <sup>20</sup>	Follitropin beta <sup>21</sup>	Follitropin delta <sup>9</sup>
ชื่อทางการค้า	Gonal-f®	Puregon®	Rekovel®
บริษัทผู้ผลิต	Merck Serono S.p.A	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG
บริษัทผู้รับอนุญาต	Merck Ltd.	Organon (Thailand) Ltd.	Ferring Pharmaceuticals Co., Ltd.
บริษัทผู้จำหน่าย	DKSH (Thailand) Ltd.	Zuellig Pharma Ltd.	DKSH (Thailand) Ltd.
ชนิดของเซลล์ที่ใช้ ผลิต	Chinese hamster cell line	Chinese hamster cell line	Human cell line
การบริหารยา	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous
ขนาดยาเริ่มต้น/วัน	150-225 IU	150-225 IU	AMH ≥ 15 pmol/L : 0.1-0.19 mcg/kg AMH < 15 pmol/L : 12 mcg
ขนาดยาสูงสุด/วัน	450 IU	450 IU	24 mcg
กลไกการออกฤทธิ์	ผู้หญิง: กระตุ้นการเจริญของ ฟอลลิเคิลในรังไข่ ผู้ชาย: กระตุ้นการสร้าง สเปิร์ม	ผู้หญิง: กระตุ้นการเจริญของ ฟอลลิเคิลในรังไข่ ผู้ชาย: กระตุ้นการสร้าง สเปิร์ม	ผู้หญิง: กระตุ้นการเจริญของ ฟอลลิเคิลในรังไข่ ผู้ชาย: กระตุ้นการสร้าง สเปิร์ม
ขนาดยาเทียบเท่า <sup>13</sup>	150 IU	150 IU	10 mcg
รูปแบบ	Pre-filled multidose pen delivers	Solution for injection use with pen	Pre-filled multidose pen delivers
การเก็บรักษา	<ul style="list-style-type: none"> <li>เก็บที่อุณหภูมิตู้เย็น 2°C - 8°C ห้ามแช่แข็ง</li> <li>เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 25°C ได้ไม่เกิน 3 เดือน</li> <li>กรณีเปิดใช้แล้ว เก็บที่ อุณหภูมิไม่เกิน 25°C ได้ไม่เกิน 28 วัน</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>เก็บที่อุณหภูมิตู้เย็น 2°C - 8°C ห้ามแช่แข็ง</li> <li>เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 25°C ได้ไม่เกิน 3 เดือน</li> <li>กรณีเปิดใช้แล้ว เก็บที่ อุณหภูมิไม่เกิน 25°C ได้ไม่เกิน 28 วัน</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>เก็บที่อุณหภูมิตู้เย็น 2°C - 8°C ห้ามแช่แข็ง</li> <li>ไม่มีการศึกษาการเก็บที่ อุณหภูมิห้อง</li> <li>กรณีเปิดใช้แล้ว เก็บที่ อุณหภูมิไม่เกิน 25°C ได้ไม่เกิน 28 วัน</li> </ul>

## เอกสารอ้างอิง

1. Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. What is infertility? [Internet]. n.p.: U.S. Center for Disease Control and Prevention; 2023 [cited 2023 Aug 29]. Available from: [https://www.cdc.gov/reproductive-health/infertility-faq/?CDC\\_AAref\\_Val=https://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/index.htm](https://www.cdc.gov/reproductive-health/infertility-faq/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/index.htm)
2. www.macrotrends.net. Thailand fertility rate 1950-2024 [Internet]. n.p.: Macrotrends LLC; 2024 [cited 2024 May 11]. Available from: <https://www.macrotrends.net/global-metrics/countries/THA/thailand/fertility-rate>
3. ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทยร่วมกับกรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติภาวะมีบุตรยากฉบับ พ.ศ. 2566 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักอนามัยการเจริญพันธุ์ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข; 2566 [สืบค้นเมื่อ 11 พ.ค. 2567]. สืบค้นจาก: <https://rh.anamai.moph.go.th/th/manual>
4. พระราชบัญญัติคุ้มครองเด็กที่เกิดโดยอาศัยเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ทางการแพทย์ พ.ศ. 2558 [สืบค้นเมื่อ 28 ส.ค. 2566]. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 132 ตอนที่ 38 ก (ลงวันที่ 1 พฤษภาคม 2558). สืบค้นจาก: [https://hss.moph.go.th/fileupload\\_doc/2015-10-19-15662082.pdf](https://hss.moph.go.th/fileupload_doc/2015-10-19-15662082.pdf)
5. Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. 2. What is assisted reproductive technology (ART)? In: Assisted Reproductive Technology (ART) [Internet]. n.p.: U.S. Center for Disease Control and Prevention; 2023 [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://www.cdc.gov/art/reports/2021/questions.html>
6. พันธุ์แก้ว ดันตวิริยพันธุ์. การกระตุ้นไข่. ใน: วิสันต์ เสรีภาพวงศ์, พรทิพย์ สิริยาภีวัฒน์, พันธุ์แก้ว ดันตวิริยพันธุ์, ชนกานต์ สืบถวิลกุล, ปวีณา ฐะนะนุติ, ญัฐนันท์ ปัญญาวงศ์อุดม, บรรณานิการ. Infertility et cetera. ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2566. หน้า 131-70.
7. Lunenfeld B, Bilger W, Longobardi S, Alam V, D'Hooghe T, Sunkara SK. The development of gonadotropins for clinical use in the treatment of infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:429. doi:10.3389/fendo.2019.00429.
8. Olsson H, Sandström R, Grundemar L. Different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) derived from a human cell line compared with rFSH from a non-human cell line. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(11):1299-307. doi: 10.1002/jcph.328.
9. Ferring Pharmaceuticals A/S. Rekovelle. Summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021 [cited 2023 Aug 27]. Available from: [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rekovelle-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rekovelle-epar-product-information_en.pdf)
10. Shahrokh Tehraninezhad E, Mehrabi F, Taati R, Kalantar V, Azimineko E, Tarafdari A. Analysis of ovarian reserve markers (AMH, FSH, AFC) in different age strata in IVF/ICSI patients. *Int J Reprod Biomed*. 2016;14(8):501-6. PMID: 27679824.
11. Delvigne A, Kostyla K, Leener AD, Lejeune B, Cantiniaux B, Bergmann P, et al. Metabolic characteristics of women who developed ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*. 2002;17(8):1994-6. doi: 10.1093/humrep/17.8.1994.
12. Mathur R, Kailasam C, Jenkins J. Review of the evidence base of strategies to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Fertil (Camb)*. 2007;10(2):75-85. doi: 10.1080/14647270601111239.
13. Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BC, Garcia-Velasco JA, Klein BM, Arce JC; ESTHER-1 study group. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril*. 2017;107(2):387-96.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.033.
14. Ishihara O, Arce JC; Japanese Follitropin Delta Phase 3 Trial (STORK) Group. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(5):909-18. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.01.023.

15. Qiao J, Zhang Y, Liang X, Ho T, Huang HY, Kim SH, et al. A randomised controlled trial to clinically validate follitropin delta in its individualised dosing regimen for ovarian stimulation in Asian IVF/ICSI patients. *Hum Reprod.* 2021;36(9):2452-62. doi: 10.1093/humrep/deab155.
16. Blockeel C, Griesinger G, Rago R, Larsson P, Sonderegger YLY, Rivière S, et al. Prospective multicenter non-interventional real-world study to assess the patterns of use, effectiveness and safety of follitropin delta in routine clinical practice (the PROFILE study). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:992677. doi: 10.3389/fendo.2022.992677.
17. Arab S, Frank R, Ruiter J, Dahan MH. How to dose follitropin delta for the first insemination cycle according to the ESHRE and ASRM guidelines; a retrospective cohort study. *J Ovarian Res.* 2023;16(1):24. doi: 10.1186/s13048-022-01079-w.
18. Lexicomp Inc. Follitropin delta [Drug information]. n.p.: UpToDate Inc.; 2023 [cited 2024 May 14]. Available from: [www.uptodate.com/contents/follitropin-delta-recombinant-human-follicle-stimulating-hormone-united-states-not-available-drug-information](http://www.uptodate.com/contents/follitropin-delta-recombinant-human-follicle-stimulating-hormone-united-states-not-available-drug-information) [Subscriber is required]
19. Merck Europe B.V. Gonal-f. Summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2010 [cited 2023 Aug 27]. Available from: [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gonal-f-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gonal-f-epar-product-information_en.pdf)
20. N.V. Organon. Puregon. Summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency. 2006 [cited 2023 Aug 27]. Available from: [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/puregon-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/puregon-epar-product-information_en.pdf)
21. Arce J-C, Larsson P, Garcia-Velasco JA. Establishing the follitropin delta dose that provides a comparable ovarian response to 150 IU/day follitropin alfa. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(4):616-22. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.07.006.
22. Doroftei B, Ilie OD, Anton N, Marcu OA, Scripcariu IS, Ilea C. A narrative review discussing the efficiency of personalized dosing algorithm of follitropin delta for ovarian stimulation and the reproductive and clinical outcomes. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(2):177. doi: 10.3390/diagnostics13020177.
23. Huang J, Lin J, Gao H, Wang Y, Zhu X, Lu X, et al. Anti-Müllerian hormone for the prediction of ovarian response in progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:325. doi: 10.3389/fendo.2019.00325.
24. Kozłowski IF, Carneiro MC, Rosa VBD, Schuffner A. Correlation between anti-Müllerian hormone, age, and number of oocytes: a retrospective study in a Brazilian in vitro fertilization center. *JBRA Assist Reprod.* 2022;26(2):214-21. doi: 10.5935/1518-0557.20210083.
25. Yacoub S, Cadesky K, Casper RF. Low risk of OHSS with follitropin delta use in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes: a retrospective case series. *J Ovarian Res.* 2021;14(1):31. doi: 10.1186/s13048-021-00773-5.

## Rezafungin: ทางเลือกใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือด และการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน

### Rezafungin: A New Approach for Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis

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

Rezafungin เป็นยาในกลุ่ม echinocandins รุ่นที่สอง ถัดจาก anidulafungin, micafungin และ caspofungin กลไกการออกฤทธิ์ของยาคือไปยับยั้ง 1,3- $\beta$ -D-glucan synthase โดย rezafungin เป็นยาในรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละ 1 ครั้ง และยาได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศไทย สหรัฐอเมริกาในวันที่ 22 มีนาคม ค.ศ. 2023 สำหรับการรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ซึ่งมีข้อจำกัดในการใช้ยาหรือไม่มีทางเลือกในการรักษาอื่นแล้ว นอกจากนี้ยายังถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้ป้องกันการติดเชื้อราในกระแสเลือดและผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกด้วย จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า ยามีค่าครึ่งชีวิตยาวทำให้สามารถให้ยาสัปดาห์ละ 1 ครั้งได้ นอกจากนี้ rezafungin ยังมีความเป็นพิษต่อตับน้อยกว่ายาในกลุ่ม echinocandin รุ่นแรก ทำให้มีความปลอดภัยในการใช้ยามากขึ้น

#### Abstract

Rezafungin is a second-generation echinocandin, following in the footsteps of anidulafungin, micafungin, and caspofungin. It works by inhibiting 1,3- $\beta$ -D-glucan synthase, an enzyme involved in the synthesis of fungal cell walls. Administered as a once-weekly intravenous injection, it received approval from the United States Food and Drug Administration on March 22, 2017. Rezafungin is indicated for the treatment of candidemia and invasive candidiasis in patients aged 18 years and older who have limited or no alternative treatment options. Additionally, rezafungin has been developed for the prevention of fungal infections in patients undergoing bloodstream and bone marrow transplants. Systematic reviews have demonstrated that its long half-life allows for weekly administration. Rezafungin is also safer to use than first-generation echinocandins, as it has lower hepatotoxicity.

**คำสำคัญ:** rezafungin; การติดเชื้อราแคนดิดาในกระแสเลือด; การติดเชื้อราแคนดิดาแบบรุกราน

**Keyword:** rezafungin; candidemia; invasive candidiasis

### การอ้างอิงบทความ:

สุวิชา สเวกุลชล. Rezafungin: ทางเลือกใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(2):218-28.

### Citation:

Sawekkulchol S. Rezafungin: a new approach for treatment of candidemia and invasive candidiasis. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(2):218-28.

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับ rezafungin ในด้านเภสัชวิทยาและการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิก
2. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการบริหารทางเภสัชกรรมในการดูแลผู้ป่วยได้

### บทนำ

การติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานเป็นสาเหตุสำคัญของการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตในโรงพยาบาล โดยเชื้อแคนดิดาที่ก่อให้เกิดโรคในมนุษย์นั้นมียาอย่างน้อย 15 สายพันธุ์ที่แตกต่างกัน แต่การติดเชื้อมากกว่าร้อยละ 95 เกิดจากเชื้อ 6 สายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* และ *C. auris*<sup>1</sup> ซึ่งเชื้อเหล่านี้แต่ละชนิดจะก่อให้เกิดความรุนแรง ความไวต่อยาต้านเชื้อรา และระบาดวิทยาที่แตกต่างกัน การติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานนั้นเชื้อจะกระจายไปทั่วร่างกายรวมทั้งในเลือด ซึ่งทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดได้ ในปัจจุบันโรคติดเชื้อแคนดิดาพบเป็นปัญหามากขึ้นทั่วโลก โดยพบการติดเชื้อรา *C. albicans* เป็นสาเหตุมากที่สุดและมีรายงาน *Candida non-albicans* เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ การติดเชื้อราแคนดิดาในกระแสเลือดยังเป็นสาเหตุที่พบบ่อยอันดับที่ 4 ของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลในประเทศต่าง ๆ<sup>2</sup> โดยทั่วไปการติดเชื้อจะเกิดในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำหรือผู้ที่มีการบาดเจ็บบริเวณเนื้อเยื่อซึ่งทำให้เชื้อสามารถแพร่กระจายได้ อาการของผู้ป่วยที่ติดเชื้อคือ มีไข้และหนาวสั่นซึ่งยาปฏิชีวนะไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยดีขึ้นได้ การติดเชื้ออาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการช็อกร่วมกับมีความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นเร็ว และหายใจเร็ว การแพร่กระจายของเชื้อแคนดิดาสามารถทำให้อวัยวะต่าง ๆ เช่น ไต หัวใจ ตับ ม้าม ตา และสมอง ได้รับความเสียหายได้<sup>3</sup> ในประเทศสหรัฐอเมริกา นั้นศูนย์ควบคุมโรคติดต่อ

รายงานอุบัติการณ์การติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดระหว่างปี ค.ศ. 2013 ถึง 2017 ประมาณ 9 ใน 100,000 คน ซึ่งคิดเป็นประมาณ 25,000 คนต่อปี<sup>4</sup> ส่วนประเทศในแถบยุโรปพบการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานประมาณ 1.2 ใน 10,000 คนต่อปี ซึ่งคิดเป็นประมาณ 62,000 คนต่อปี<sup>3</sup> และสำหรับในประเทศไทย พบอุบัติการณ์การติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดระหว่างปี ค.ศ. 2010 ถึง 2011 ประมาณ 1.31 ต่อ 1,000 คนของผู้ป่วยที่ออกจากโรงพยาบาล<sup>5</sup>

ยาต้านเชื้อราที่ใช้สำหรับการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานที่มีในปัจจุบัน ได้แก่ fluconazole, voriconazole, amphotericin B deoxycholate, amphotericin B liposomal และ echinocandins ซึ่งได้แก่ anidulafungin, micafungin, caspofungin<sup>4</sup> และ rezafungin<sup>6</sup> โดย rezafungin เป็นยาในกลุ่ม echinocandins รุ่นที่สองซึ่งถูกพัฒนาขึ้นเพื่อปรับปรุงความคงตัวทางเคมี การผ่านเข้าสู่เนื้อเยื่อ ค่าครึ่งชีวิต และเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยามากขึ้นเมื่อเทียบกับยาในกลุ่ม echinocandins รุ่นแรก<sup>6</sup> (anidulafungin, caspofungin, micafungin) ทั้งนี้ rezafungin ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ในวันที่ 22 มีนาคม ค.ศ. 2023<sup>6</sup> สำหรับการรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ซึ่งไม่มีทางเลือกในการรักษาอื่นแล้ว<sup>7</sup>

Rezafungin ถูกพัฒนาขึ้นจาก anidulafungin โดย rezafungin เป็น lipopeptide ที่มี cyclic depsipeptide และ N-linked acyl lipid side chain (ส่วนสำคัญในการออกฤทธิ์ต้านเชื้อรา) เหมือนกับ anidulafungin แตกต่างกันตรง C5 ornithine residue ที่บริเวณ hemiaminal ของ cyclic core ถูกแทนที่ด้วย choline aminal ether ดังรูปที่ 1 ซึ่งการเปลี่ยนโครงสร้างส่วนนี้ทำให้การย่อยสลายที่ไม่ใช่เอนไซม์ที่ปกติเกิดบริเวณ hemiaminal ของ anidulafungin นั้นลดลงอย่างมีนัยสำคัญ rezafungin จึงมีค่าครึ่งชีวิตยาวนานขึ้นกว่ายาในกลุ่ม echinocandins ตัวอื่น ๆ ทำให้สามารถให้ยาแบบสัปดาห์ละ 1 ครั้งได้ นอกจากนี้ rezafungin ยังมีความคงตัวทางเคมีมากกว่า และทนต่อการถูกเปลี่ยนแปลงสภาพได้มากกว่า anidulafungin ทำให้ลดความเป็นพิษต่อตับได้<sup>6</sup>

### กลไกการออกฤทธิ์ของยา<sup>2,6-9</sup>

Rezafungin ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 1,3-β-D-glucan synthase ดังนั้นจึงป้องกันการสังเคราะห์ glucan ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ การยับยั้งเอนไซม์ 1,3-β-D-glucan synthase ทำให้ glu-

can polymers ในเซลล์เชื้อราลดลง ส่งผลให้ผนังเซลล์ผิดปกติ อ่อนแอลง และไม่สามารถทนต่อแรงดันออสโมซิสได้ ทำให้เซลล์เชื้อราตาย<sup>6</sup> ข้อดีของ rezafungin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม echinocandins คือ ยาออกฤทธิ์ที่ผนังเซลล์ของเชื้อราซึ่งเป็นโครงสร้างที่ไม่พบในเซลล์ของสัตว์ ทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงต่ำกว่ายาต้านเชื้อรากลุ่มอื่น

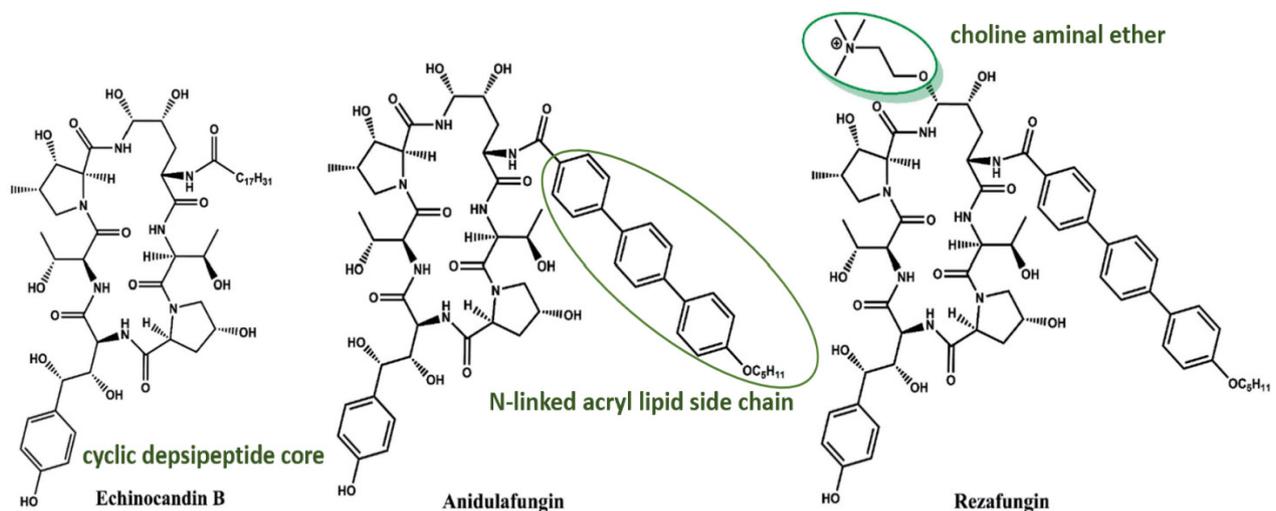
ยาด้านเชื้อราแบ่งออกได้เป็น 5 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ polyenes, triazoles, allylamines, echinocandins และ antimetabolites ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ดังตารางที่ 1

### เภสัชพลศาสตร์<sup>7,12</sup>

ในการศึกษาทางคลินิกพบว่า การได้รับ rezafungin ในขนาดยาที่แนะนำนั้นการตอบสนองจะสูงสุดและไม่ขึ้นกับขนาดของยาที่ให้เพิ่มขึ้นอีกต่อไป (plateau of flat exposure-efficacy response curve)

### สรรพวิทยาไฟฟ้าหัวใจ

Rezafungin ไม่ได้ยืดระยะเวลาของ QTs ให้นานขึ้นแม้จะให้ขนาดยาซึ่งสูงเป็น 3.5 เท่าของขนาดยาที่



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยา (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

**ตารางที่ 1** กลไกการออกฤทธิ์ของยาด้านเชื้อราแต่ละกลุ่ม (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10 และ 11)

กลุ่มของยาด้านเชื้อรา	กลไกการออกฤทธิ์
<b>Polyenes</b>	
Amphotericin B	จับกับ ergosterol ที่ cell membrane ของเชื้อรา ทำให้การซึมผ่านของเซลล์ถูกขัดขวางส่งผลให้เซลล์ตาย
<b>Triazoles</b>	
Fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, isavuconazole	ขัดขวางการเกิด demethylation ของ lanosterol ส่งผลในการยับยั้งการสร้าง ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ cell membrane
<b>Allylamines</b>	
Naftifine, terbinafine	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ squalene epoxidase ส่งผลในการยับยั้งการสร้าง ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ cell membrane
<b>Echinocandins</b>	
Anidulafungin, micafungin, caspofungin, rezafungin	ขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ 1,3-β-D-glucan synthase ยับยั้งการสร้าง cell membrane
<b>Antimetabolites</b>	
Flucytosine	ยาเปลี่ยนเป็น 5-fluorouracil ภายในเซลล์ของเชื้อราและขัดขวางการสร้าง nucleic acid

แนะนำสำหรับ loading dose

### ขอบเขตการออกฤทธิ์

การศึกษาในหลอดทดลองและการทดลองการติดเชื้อสำหรับ rezafungin พบว่า ยามีฤทธิ์ต้าน *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* และ *C. tropicalis*

การศึกษาในหลอดทดลอง พบว่า ที่ความเข้มข้นน้อยสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ร้อยละ 90 (MIC90) rezafungin มีฤทธิ์ต้าน *C. krusei*, *C. auris*, *C. dubliniensis*, *C. fabianii*, *C. guilliermondii*, *C. inconspicua*, *C. kefyri*, *C. lusitaniae*, *C. metapsilosis*, *C. orthopsilosis*, *C. pulcherrima*, *C. rugosa* และ *C. sojae* แต่ในส่วนของคุณภาพของยาในการรักษาการติดเชื้อทางคลินิกนั้นยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอ

### การเกิดเชื้อดื้อยา

เชื้อราลดความไวต่อยากกลุ่ม echinocandin โดยการเกิดกลายพันธุ์ของยีน glucan synthase catalytic subunit-encoding FKS (FKS1 และ/หรือ FKS2) ซึ่งส่งผลในส่วน hot spot ของโปรตีน Fks rezafungin มีความต้านทานต่อการกลายพันธุ์ของยีน FKS ในระดับหนึ่งทำให้ยามีความไวต่อเชื้อมากกว่ายากกลุ่ม echinocandin รุ่นแรก ความเกี่ยวข้องของโปรตีน Fks ที่ลดความไวของยาซึ่งมีผลลัพธ์ทางคลินิกนั้นยังไม่พบอย่างสมบูรณ์ใน rezafungin

### เภสัชจลนศาสตร์

จากการศึกษาการให้ยาแบบครั้งเดียวและแบบหลายครั้ง Cmax และ AUC ของ rezafungin จะเพิ่มขึ้น

ตามสัดส่วนของขนาดยาที่ได้รับในช่วงขนาดยา 50 mg (ขนาดยาเท่ากับ 0.125 เท่าของขนาดยาที่แนะนำสำหรับ loading dose) ถึง 400 mg และจากการวิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรพบว่าค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ rezafungin จะอธิบายได้ด้วยรูปแบบการกำจัดยา three compartment model ร่วมกับการกำจัดยาที่ขึ้นกับความเข้มข้นของยา (linear pharmacokinetics) และการปลดปล่อยยาที่เวลาใด ๆ เป็นแบบซ้ำ ๆ และคงที่ (zero order drug input)<sup>6</sup>

ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดหรือติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานซึ่งได้รับ rezafungin แบบ iv infusion ที่ขนาดยา loading dose ครั้งเดียวคือ 400 mg และตามด้วยขนาดยา 200 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง จะมีค่าเฉลี่ยของ Cmax เท่ากับ 19.2 และ 11.8 mcg/mL ส่วนค่า AUC เท่ากับ 827 และ 667 mcg.h/mL ส่วนค่า Cmin เท่ากับ 2.4 และ 2.2 mcg/mL ในวันที่ 1 และ 15 ตามลำดับ ร้อยละการจับกับโปรตีนในพลาสมาเท่ากับ 87.5-93.6 (ส่วนในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี มีร้อยละการจับกับโปรตีนในพลาสมา เท่ากับ 95.6 หรือมากกว่าร้อยละ 98.6)<sup>12</sup> Vd เท่ากับ 67 ลิตร ค่าการกำจัดเท่ากับ 0.35 L/h และค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 152 ชั่วโมง rezafungin ไม่ได้ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ การขจัดยาส่วนใหญ่ออกทางอุจจาระ ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับ radioactive rezafungin พบยาในอุจจาระร้อยละ 74.3 (ส่วนใหญ่อยู่ในรูป unchanged drug) และพบยาในปัสสาวะร้อยละ 25.7 (ส่วนใหญ่อยู่ในรูป inactive metabolites)<sup>6</sup>

ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ rezafungin ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในปัจจัยเรื่องอายุ (ช่วงอายุ 20-89 ปี) เพศ (ชายและหญิง) เชื้อชาติ (ผิวขาว ผิวดำ ผิวเหลือง) น้ำหนักตัว (ช่วง 34-155 กิโลกรัม) ค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติ (Child Pugh class B หรือ C) ค่าการทำงานของไตที่ผิดปกติ (CrCl อยู่ในช่วง 9.3 ถึงค่ามากกว่า 120 mL/min) รวมทั้งการทำ hemodialysis หรือ continuous renal replacement therapy ก็ไม่พบความแตกต่างในค่าเภสัชจลนศาสตร์<sup>6</sup>

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า rezafungin ไม่ได้

ถูกเปลี่ยนแปลงผ่านตับ และไม่ใช้ substrate ของเอนไซม์ CYP หรือ drug transporters และไม่ใช้ inhibitor หรือ inducer ของเอนไซม์ CYP ที่พบทั่วไป สำหรับอันตรกิริยาระหว่างยานั้นมีการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า rezafungin ไม่มีผลต่อ substrate สำหรับเอนไซม์ CYP หรือ drug transporters ได้แก่ caffeine (CYP-1A2), digoxin (P-gp), efavirenz (CYP3A), metformin (OCT, MATE), midazolam (CYP3A), pitavastatin (OATP), repaglinide (CYP2C8), rosuvastatin (BCRP, OATP) และ tacrolimus (CYP3A, P-gp) รวมทั้ง rezafungin ไม่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ให้ร่วมกัน เช่น cyclosporine, ibrutinib, mycophenolate mofetil และ venetoclax<sup>6</sup>

ยาด้านเชื้อราที่ใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน ในปัจจุบัน ได้แก่ amphotericin B deoxycholate, amphotericin B liposomal, fluconazole, voriconazole, adidulafungin, micafungin, caspofungin และ rezafungin ซึ่งค่าทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละตัว มีค่าตามตารางที่ 2

### การศึกษาทางคลินิก

#### การศึกษาวินิจฉัยทางคลินิก ระยะที่ 2 (STRIVE)<sup>15</sup>

การศึกษาวินิจฉัยทางคลินิก ระยะที่ 2 ในหลายประเทศแบบ double-blind และ double-dummy การศึกษานี้มีผู้ใหญ่จำนวน 207 คนที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ร่วมกับมีอาการแสดงทั้งระบบและการยืนยันว่ามีการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดหรือติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษาคือรูปแบบของการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานบางอย่าง เช่น endocarditis, myocarditis, osteomyelitis และ meningitis รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาด้านเชื้อราทางหลอดเลือดดำมากกว่า 48 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มให้ rezafungin ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ 400 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือให้ rezafungin ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ 400 mg ในสัปดาห์ที่ 1 ตามด้วยการ

**ตารางที่ 2** ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านเชื้อราสำหรับการรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อ  
แคนดิดาแบบรุกราน<sup>7,13,14</sup>

รายการยา	Cmax (mcg/mL)	AUC (mg x h/L)	ร้อยละการจับกับ โปรตีนในพลาสมา	การเปลี่ยน สภาพยา	การกำจัด ยา	ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)
<b>Polyenes</b>						
Amphotericin B deoxycholate	0.5-2	17	>95	ต่ำ (ส่วนน้อย)	อุจจาระ	50
Amphotericin B liposomal	83	555	>95	ไม่ทราบ	ไม่ทราบ	100-150
<b>Triazoles</b>						
Fluconazole	6-20	400-800	10	ต่ำ	ไต	27-34
Voriconazole	3-4.6	20.3	58	ต่ำ	อุจจาระ	6
<b>Echinocandins</b>						
Anidulafungin	6-7	99	84	การย่อยสลาย ทางเคมี	อุจจาระ	26
Micafungin	10-16	158	99	ต่ำ	อุจจาระ	15
Caspofungin	8-10	119	97	ต่ำ	ปัสสาวะ	30
Rezafungin	13-24	827	87.5-93.6	ไม่ทราบ	อุจจาระ	152

ให้ขนาด 200 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือ ให้ caspofungin ทางหลอดเลือดดำ 70 mg ในวันที่ 1 ตามด้วยการให้ขนาด 50 mg วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับการให้ fluconazole รูปแบบรับประทานสำหรับการรักษาแบบ step-down หลังจากการรักษาในวันที่ 3 โดยให้ยาเป็นระยะเวลาสั้นกว่าหรือเท่ากับ 4 สัปดาห์ ประสิทธิภาพของยาถูกประเมินในกลุ่มผู้ป่วยที่หายาทั้งหมด 183 คน โดยแบ่งเป็นให้ rezafungin 400 mg จำนวน 76 คน rezafungin 400/200 mg จำนวน 46 คน และ caspofungin จำนวน 61 คน พบว่า อัตราการรักษาหายโดยรวมในวันที่ 14 ซึ่งเป็นผลลัพธ์หลักมีค่าเท่ากับร้อยละ 60.5 (46/76) ร้อยละ 76.1 (35/46) และ ร้อยละ 67.2 (41/61) ส่วนผลลัพธ์รองได้แก่ อัตราการรักษาหายทางคลินิกซึ่งประเมินโดย

ผู้วิจัยมีค่าเท่ากับ ร้อยละ 69.7 (53/76) ร้อยละ 80.4 (37/46) และ ร้อยละ 70.5 (43/61) อัตราการเสียชีวิตทุกสาเหตุในวันที่ 30 มีค่าเท่ากับร้อยละ 15.8 ร้อยละ 4.4 และ ร้อยละ 13.1 รวมทั้งอัตราการรักษาหายในวันที่ 14 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *C. albicans* เท่ากับร้อยละ 57.9 ร้อยละ 84.2 และ ร้อยละ 73.5 เปรียบเทียบกับอัตราการรักษาหายในวันที่ 14 ของผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อ *C. albicans* คือ ร้อยละ 80.5 ร้อยละ 81.3 และ ร้อยละ 68.8 ในการศึกษานี้สรุปได้ว่า rezafungin มีความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดหรือติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน แต่ยังไม่สามารถพิสูจน์ความแตกต่างในเรื่องประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาแต่ละกลุ่มได้

### การศึกษาวิจัยทางคลินิก ระยะที่ 3 (ReSTORE)<sup>16</sup>

การศึกษาวิจัยทางคลินิก ระยะที่ 3 ในหลายประเทศแบบ double-blind และ double-dummy การศึกษานี้มีผู้ใหญ่จำนวน 199 คนที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ร่วมกับมีอาการแสดงทั้งระบบและการยืนยันว่ามีการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดหรือติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 70 มีการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดเท่านั้น เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษาคือ รูปแบบของการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานบางอย่าง เช่น endocarditis, myocarditis, osteomyelitis และ meningitis รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราทางหลอดเลือดดำมากกว่า 48 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มให้ rezafungin ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ 400 mg ในสัปดาห์ที่ 1 ตามด้วยการให้ขนาด 200 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง รวมทั้งหมดที่ให้ยา คือ 2-4 ครั้ง หรือ ให้ caspofungin ทางหลอดเลือดดำ 70 mg ในวันที่ 1 ตามด้วยการให้ขนาด 50 mg วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับการให้ fluconazole รูปแบบรับประทานสำหรับการรักษาแบบ stepdown เป็นระยะเวลา 14-28 วัน ซึ่งพบว่า ประสิทธิภาพของ rezafungin ไม่ด้อยกว่า caspofungin ในเรื่องผลลัพธ์หลักคือ การรักษาหายจากโรคในวันที่ 14 และ สถานะของการเสียชีวิตหรือการไม่ทราบถึงการรอดชีวิตที่ 30 วัน โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rezafungin และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ caspofungin มีการรักษาหายจากโรคในวันที่ 14 เท่ากับ ร้อยละ 59.1 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 60.6 (ค่าความต่างที่ถ่วงน้ำหนักเท่ากับ ร้อยละ -1.1 และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ -14.9 ถึง 12.7) ในส่วนสถานะของการเสียชีวิตหรือการไม่ทราบถึงการรอดชีวิตที่ 30 วัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rezafungin และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ caspofungin มีค่าเท่ากับ ร้อยละ 23.6 และร้อยละ 21.2 ตามลำดับ (ค่าความต่างเท่ากับร้อยละ 2.4 และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ -9.7 ถึง 14.4) ผลลัพธ์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดเท่านั้นและกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานมีลักษณะคล้ายกัน การรักษาหายจากโรคจะประกอบด้วย การประเมินอาการทางคลินิก

ของผู้วิจัย การรักษาด้วยรังสี และการกำจัดเชื้อรา ซึ่งทั้งหมดจะทบทวนข้อมูลแบบปกปิด

ในการศึกษา ReSTORE พบประสิทธิภาพของ rezafungin เปรียบเทียบกับ caspofungin ในระยะแรกของการรักษา โดยสัดส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลเลือดเป็นลบที่ 24 ชั่วโมง และ 48 ชั่วโมง คือ ร้อยละ 54 เปรียบเทียบกับร้อยละ 46 และร้อยละ 74 เปรียบเทียบกับร้อยละ 64 ตามลำดับ ส่วนอัตราการรักษาหายจากโรค คือ ร้อยละ 56 เปรียบเทียบกับร้อยละ 52 รวมทั้งอัตราการกำจัดเชื้อราในวันที่ 5 คือ ร้อยละ 69 เปรียบเทียบกับร้อยละ 62 โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ rezafungin และ caspofungin มีการรักษาหายจากโรคและอัตราการกำจัดเชื้อราในวันที่ 14 ไม่แตกต่างกันในเชื้อสายพันธุ์แคนดิดา (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* และ *C. parapsilosis*) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยน้อยร้อยละ 5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ rezafungin และ caspofungin ได้แก่ ไข้ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ปวดบวม ภาวะช็อคจากการติดเชื้อในกระแสเลือด และภาวะโลหิตจาง รวมทั้งยังพบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ rezafungin จำนวน 55 คน (ร้อยละ 56) และกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ caspofungin จำนวน 52 คน (ร้อยละ 53)

ในการศึกษาของ Thompson GR 3rd และคณะ<sup>17</sup> ได้นำข้อมูลของการศึกษา STRIVE และ ReSTORE มาวิเคราะห์ร่วมกันเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา rezafungin พบว่า จากทั้ง 2 การศึกษามีผู้ป่วยทั้งหมด 294 คน โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับ rezafungin จำนวน 139 คน และมีผู้ป่วยที่ได้รับ caspofungin จำนวน 155 คน พบอัตราการเสียชีวิตทุกสาเหตุที่ 30 วัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rezafungin และ caspofungin มีค่าเท่ากับ ร้อยละ 19 (26 จาก 139 คน) และร้อยละ 19 (30 จาก 155 คน) ตามลำดับ สำหรับค่าขอบบนของช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ในเรื่องความแตกต่างในการรักษามีค่าต่ำกว่าร้อยละ 10 (ค่าความแตกต่างที่ถ่วงน้ำหนักเท่ากับ ร้อยละ -1.5 และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ -10.7 ถึง 7.7) อัตราการกำจัดเชื้อราที่ 5 วัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rezafungin และ caspofungin มีค่า

เท่ากับ ร้อยละ 73 (102 จาก 139 คน) และร้อยละ 65 (100 จาก 155 คน) ตามลำดับ (ค่าความต่างที่ถ่วงน้ำหนักเท่ากับ ร้อยละ 10 และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ -0.3 ถึง 20.4) ในเรื่องข้อมูลความปลอดภัยของยานั้นไม่แตกต่างกัน จากการศึกษาที่สรุปได้ว่า rezafungin ไม่ได้มีข้อดีเหนือกว่า caspofungin สำหรับการเสียชีวิตทุกสาเหตุ แต่มีข้อดีกว่าในเรื่องประสิทธิภาพในการเริ่มรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน

### ข้อบ่งใช้<sup>7</sup>

ใช้รักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ซึ่งมีข้อจำกัดในการใช้ยาหรือไม่มีทางเลือกอื่นในการรักษาแล้ว

### ขนาดยา<sup>7,12</sup>

Rezafungin บริหารยาโดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละ 1 ครั้ง โดยขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ ได้แก่ loading dose 400 mg และหลังจากนั้นตามด้วยขนาดยา 200 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง โดยความปลอดภัยของยายังไม่ได้ศึกษาในการให้ยามากกว่า 4 ครั้ง

กรณีไม่ได้บริหารยาในวันที่กำหนด ควรบริหารยาทันทีที่เป็นไปได้ โดยถ้าบริหารยาภายใน 3 วัน ของวันที่กำหนดไว้ การบริหารในสัปดาห์ถัดไปสามารถบริหารตามวันเดิมที่กำหนดได้ แต่ถ้าบริหารยาเกิน 3 วัน ของวันที่กำหนดไว้ ควรทบทวนการบริหารยาใหม่โดยให้ห่างจากขนาดยาถัดไปอย่างน้อย 4 วัน กรณีกลับมาบริหารยาใหม่อีกครั้ง ให้เริ่ม loading dose ที่ขนาด 400 mg

### อาการไม่พึงประสงค์<sup>7</sup>

#### อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา loading dose 400 mg และตามด้วยขนาด 200 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง มีดังนี้  
ความผิดปกติทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้อง-

เสีย อาเจียน คลื่นไส้ ปวดท้อง และท้องผูก

ความผิดปกติในระดับอวัยวะไตในเลือด ได้แก่ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ และภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ

ความผิดปกติทั่วไป ได้แก่ มีไข้

ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง ได้แก่ภาวะโลหิตจาง

#### อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยกว่าร้อยละ 5 ได้แก่ ปฏิกริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ สัน ภาวะลิ้ม-เลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด ภาวะคลื่นลำบาก ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ภาวะน้ำเกิน นอนไม่หลับ อาการผิวหนังร้อนแดง ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ภาวะไต-วายเฉียบพลัน ค่าตับผิดปกติ (ค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ และมีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ gamma-glutamyltransferase) และภาวะปลายประสาทอักเสบ

### การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ<sup>7</sup>

#### หญิงตั้งครรภ์

ไม่มีข้อมูลการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

#### มารดาให้นมบุตร

ไม่มีข้อมูลว่าพบ rezafungin หรือ เมแทบอลิท์ในน้ำนมของมนุษย์ แต่มีข้อมูลว่าพบ rezafungin ในน้ำ-นมของหนู เมื่อยาถูกพบในน้ำนมของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมก็มีความเป็นไปได้ที่จะพบยาในน้ำนมของมนุษย์ ดังนั้นจึงต้องพิจารณาภาวะของผู้ป่วยถึงความจำเป็นที่ต้องใช้ยาร่วมกับอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นกับทารกได้

### ข้อห้ามในการใช้ยา<sup>7</sup>

ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่ไวต่อ rezafungin หรือยาในกลุ่ม echinocandins ตัวอื่น

### การติดตามการใช้ยา<sup>7</sup>

1. ปฏิกริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ: อาจพบหน้าแดง รู้สึกร้อน ผื่นลมพิษ คลื่นไส้ และอาการแน่นหน้าอก ถ้ามีอาการเหล่านี้ควรให้ยาช้าลงหรือหยุด

ยา แล้วเริ่มให้ใหม่ในอัตราการใช้ยาต่ำ ๆ

2. ความไวต่อแสง: ยาอาจทำให้ไวต่อแสงได้ ผู้ป่วยจึงควรได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการเจอแดดหรือแหล่งที่พบรังสียูวีในช่วงที่ให้อาอยู่

3. อาการไม่พึงประสงค์ต่อดับ: อาจพบค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติได้ และเมื่อมีค่าความผิดปกติที่ชัดเจน ควรมีการติดตามผู้ป่วยระหว่างการรักษาให้ยา ร่วมกับประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับจากการให้ยา

### การเตรียมยา ก่อนบริหาร<sup>7</sup>

ยาเป็นผงสีขาวถึงเหลืองอ่อน บรรจุในขวดยาแบบใช้ครั้งเดียว ยามีความแรงเดียว คือ 200 mg โดยก่อนบริหารยาต้องผสมยาด้วย sterile water for injection USP การบริหารยาขนาด 200 mg ต้องผสม sterile water for injection 9.5 mL ได้ความเข้มข้นสุดท้าย 20 mg/mL ส่วนการบริหารยาขนาด 400 mg ต้องผสมยาจำนวน 2 ขวด หลังจากนั้นเจือจางยาที่ผสมแล้วใน 0.9% sodium chloride injection, 0.45% sodium chloride injection หรือ 5% dextrose injection ให้มีปริมาตร 250 mL ยาที่ผสมแล้วให้ทางหลอดเลือดดำ อย่างช้า ๆ อย่างน้อย 1 ชั่วโมง

### การเก็บรักษา ยาและความคงสภาพของยา<sup>7</sup>

ยาที่ยังไม่ได้ผสมให้เก็บที่อุณหภูมิ 20-25 องศาเซลเซียส

ยาที่ผสม sterile water for injection แล้วสามารถเก็บที่อุณหภูมิ 5-25 องศาเซลเซียส และมีความคงสภาพ 24 ชั่วโมง

ยาที่ผสมเป็นสารละลายแล้วจะให้ทางหลอดเลือดดำ สามารถเก็บที่อุณหภูมิ 5-25 องศาเซลเซียส และห้ามนำยาเก็บในช่องแช่แข็ง

### อภิปราย

การติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน เป็นสาเหตุสำคัญในการทำให้เกิดการเจ็บป่วยและเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาใน

โรงพยาบาล นอกจากนี้ยังมีผลกระทบในเรื่องค่าใช้จ่ายต่อผู้ป่วยและครอบครัวเนื่องจากค่ารักษาพยาบาลที่สูงอีกด้วย ยากลุ่ม echinocandins เป็นยาทางเลือกแรกที่ใช้รักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานทั้งในประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศแถบยุโรปซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการรักษาของประเทศไทยซึ่งอ้างอิงแนวทางการดูแลรักษาจากสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย แต่ในทางปฏิบัติประเทศไทยจะแนะนำให้ใช้ amphotericin B deoxycholate เนื่องจากมีข้อจำกัดด้านราคา

ยากลุ่ม echinocandins มีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อราได้ดี รวมถึงเชื้อก่อโรคที่ต่อต่อยากลุ่ม azoles ข้อดีของยากลุ่ม echinocandins เมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านเชื้อรากรุ่นอื่น ๆ ได้แก่ ขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง มีความเป็นพิษน้อย และสามารถให้ร่วมกับยากลุ่มอื่นได้ แต่ยากลุ่ม echinocandins รุ่นแรกก็ยังมีข้อจำกัด เช่น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือภาวะตับอักเสบและผื่นแพ้ การให้ยาทางหลอดเลือดดำที่จำเป็นต้องให้ทุกวัน ดังนั้นจึงมีการพัฒนารุ่นใหม่เพื่อแก้ไขข้อจำกัดเหล่านี้ rezafungin เป็นยารุ่นที่สองในกลุ่ม echinocandins ซึ่งมีข้อดีกว่ายากลุ่ม echinocandins รุ่นแรก (anidulafungin, caspofungin, micafungin) ในเรื่องความคงตัวของยาและเภสัชจลนศาสตร์โดยยาสามารถให้ทางหลอดเลือดดำแบบสัปดาห์ละ 1 ครั้งได้ เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตยาว (ค่าครึ่งชีวิตของยาในการให้ยาครั้งแรกมากกว่า 80 ชั่วโมง และจะเพิ่มขึ้นเป็นประมาณ 150 ชั่วโมง เมื่อให้ยาในครั้งที่ 2 และ 3) และยังพบว่า อาจมีค่าความเข้มข้นของยาสูงตั้งแต่เริ่มการรักษา (ความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือดที่ประมาณ 1 ชั่วโมง) ซึ่งเป็นข้อดีในการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อรา นอกจากนี้ยาายังทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อดับและปฏิกิริยาระหว่างยาที่น้อยลงอีกด้วย การศึกษาระยะที่ 2 STRIVE เป็นการศึกษาที่มีวัตถุประสงค์ในการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ rezafungin เปรียบเทียบกับ caspofungin ซึ่งเป็น echinocandins รุ่นแรก โดยเมื่อวิเคราะห์ผลการศึกษาแล้วพบว่า ยามีความปลอดภัย ความทนต่อยา

และมีประสิทธิภาพในการให้ยาแบบสัปดาห์ละ 1 ครั้งได้ เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ caspofungin แบบวันละ 1 ครั้งร่วมกับการให้ fluconazole โดยเมื่อพิจารณาในเรื่อง ประสิทธิภาพของยาแล้วพบว่าไม่แตกต่างกัน แต่ระยะเวลาในการให้ rezafungin กับ caspofungin นั้นต่างกัน การให้ rezafungin น่าจะเป็นทางเลือกที่ดีกว่าเนื่องจากการให้ยาแค่สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ซึ่งช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย รวมทั้งคำรักษาโดยรวมน่าจะมีความคุ้มค่ามากกว่า ส่วนการศึกษาในระยะที่ 3 ReSTORE เป็นการศึกษาที่มีวัตถุประสงค์การประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ rezafungin เปรียบเทียบกับ caspofungin เช่นเดียวกับการศึกษา STRIVE แต่มีความชัดเจนกว่าในเรื่องการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเหลือแค่ 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับ rezafungin 400 mg ในสัปดาห์ที่ 1 และได้รับ rezafungin 200 mg ในสัปดาห์ที่ 2-4 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ caspofungin แบบวันละ 1 ครั้ง โดยเมื่อพิจารณาผลการศึกษาแล้วพบว่า ข้อมูลประสิทธิภาพของยานั้นไม่แตกต่างกันซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษา STRIVE รวมทั้งไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงซึ่งช่วยสนับสนุนข้อมูลความปลอดภัยในการให้ยาได้ แต่อย่างไรก็ตามยังขาดผลการศึกษาความปลอดภัยในผู้ป่วยจำนวนมากเนื่องจากเมื่อพิจารณาจากการศึกษาของ

Thompson GR 3rd และคณะ ที่ได้นำข้อมูลของการศึกษา STRIVE และ ReSTORE มาวิเคราะห์ร่วมกันยังมีจำนวนผู้ป่วยเพียง 294 คน ซึ่งอาจยังไม่สามารถยืนยันได้ว่า rezafungin มีความเหมาะสมในผู้ป่วยทุกคนได้ จำเป็นต้องมีการศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมต่อไป

## สรุป

Rezafungin เป็นยา รุ่นที่สองในกลุ่ม echinocandins ออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ 1,3-β-D-glucan synthase ส่งผลในการยับยั้งการสร้าง cell membrane ทำให้เซลล์ของเชื้อราตาย ข้อดีของ rezafungin ที่ดีกว่ายาในกลุ่ม echinocandins รุ่นแรกคือ ยามีค่าครึ่งชีวิตยาวทำให้สามารถให้ยาทางหลอดเลือดดำเพียงสัปดาห์ละ 1 ครั้งได้ และยามีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อราสูงเนื่องจากผ่านเข้าสู่บริเวณที่ติดเชื้อได้ดี นอกจากนี้ยายังมีความปลอดภัยเพิ่มขึ้นเนื่องจากไม่ได้ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และพบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงน้อย สำหรับเภสัชกรจะมีบทบาทสำคัญในการให้คำแนะนำแก่แพทย์และพยาบาลในเรื่องข้อบ่งใช้ยา ขนาดยาที่แนะนำ รวมทั้งการเฝ้าติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบจากยา เช่น ปฏิกริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำและความเป็นพิษ

## เอกสารอ้างอิง

1. McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(2):389-413. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.007.
2. de Oliveira Santos GC, Vasconcelos CC, Lopes AJO, de Sousa Cartágenes MDS, Filho AKDB, do Nascimento FRF, et al. Candida infections and therapeutic strategies: mechanisms of action for traditional and alternative agents. *Front Microbiol.* 2018;9:1351. doi: 10.3389/fmicb.2018.01351.
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: rezafungin acetate for the treatment of invasive candidiasis. EU

- designation No. EU/3/20/2385 [Internet]. Amsterdam: EMA; 2021 [cited 2023 Jul 18]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/20/2385-public-summary-opinion-orphan-designation-rezafungin-acetate-treatment-invasive-candidiasis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/20/2385-public-summary-opinion-orphan-designation-rezafungin-acetate-treatment-invasive-candidiasis_en.pdf)
4. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933.
5. Tan BH, Chakrabarti A, Li RY, Patel AK, Watcharananan

- SP, Liu Z, et al. Incidence and species distribution of candidaemia in Asia: a laboratory-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(10):946-53. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.010.
6. Syed YY. Rezafungin: first approval. *Drugs*. 2023; 83(9):833-40. doi: 10.1007/s40265-023-01891-8.
7. Melinta Therapeutics LLC. REZZAYO™ (rezafungin for injection), for intravenous use [Internet]. Lincolnshire (IL): Melinta Therapeutics LLC; 2023. [cited 2023 Jul 18]. Available from: [https://www.rezzayo.com/wp-content/pdfs/REZZAYO%20\(rezafungin%20for%20injection\)%20Package%20Insert.pdf](https://www.rezzayo.com/wp-content/pdfs/REZZAYO%20(rezafungin%20for%20injection)%20Package%20Insert.pdf)
8. Szymanski M, Chmielewska S, Czyzewska U, Malinowska M, Tylicki A. Echinocandins - structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2022;37(1):876-94. doi: 10.1080/14756366.2022.2050224.
9. Zhao Y, Perlin DS. Review of the novel echinocandin antifungal rezafungin: animal studies and clinical data. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(4):192. doi: 10.3390/jof6040192.
10. McKeney PT, Nessel TA, Zito PM. Antifungal antibiotics. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jul 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538168/>
11. Robbins N, Wright GD, Cowen LE. Antifungal drugs: the current armamentarium and development of new agents. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0002-2016.
12. Merative Corporation. DRUGDEX [data on the internet]. Ann Arbor (MI): Micromedex, Merative Corporation; 2023 [cited 2024 May 10]. Available from: [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/C56967/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/C56967/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/) (Subscription required)
13. Lepak AJ, Andes DR. Antifungal pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(5):a019653. doi: 10.1101/cshperspect.a019653.
14. Bellmann R, Smuszkievicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection*. 2017;45(6):737-79. doi: 10.1007/s15010-017-1042-z.
15. Thompson GR 3rd, Soriano A, Skoutelis A, Vazquez JA, Honore PM, Horcajada JP, et al. Rezafungin versus caspofungin in a phase 2, randomized, double-blind study for the treatment of candidemia and invasive candidiasis: the STRIVE trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e3647-55. doi: 10.1093/cid/ciaa1380.
16. Thompson GR 3rd, Soriano A, Cornely OA, Kullberg BJ, Kollef M, Vazquez J, et al. Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10370):49-59. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02324-8.
17. Thompson GR 3rd, Soriano A, Honore PM, Bassetti M, Cornely OA, Kollef M, et al. Efficacy and safety of rezafungin and caspofungin in candidaemia and invasive candidiasis: pooled data from two prospective randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(3):319-28. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00551-0.

## ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ของยาลดระดับ น้ำตาลในเลือดกลุ่มกระตุ้นตัวรับเพปไทด์ตัวเหมือนกลูคากอนชนิดที่ 1 และ กลุ่มยับยั้งโซเดียมกลูโคสโคทรานสปอร์เตอร์ชนิดที่ 2

### Effects of Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiovascular System in Type 2 Diabetes Mellitus

ธนาพร คุ่มสว่าง, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

e-mail: thanapornkhumsawang@gmail.com

Thanaporn Khumsawang, Pharm.D.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

e-mail: thanapornkhumsawang@gmail.com

#### บทคัดย่อ

โรคเบาหวานเกิดจากความผิดปกติเกี่ยวกับกระบวนการเมแทบอลิซึมในร่างกายที่ส่งผลให้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง โดยสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเบาหวานคือโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเป้าหมายจะมีประโยชน์ช่วยลดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ชนิดของยาเบาหวานเองก็มีผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดที่แตกต่างกัน ในปัจจุบันมีผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า ยาเบาหวานชนิดใหม่บางชนิดมีส่วนช่วยลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงลดอัตราการเสียชีวิตได้ ซึ่งเป็นผลมาจากการออกฤทธิ์ที่หัวใจโดยตรงหรือการช่วยลดปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ของโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น น้ำหนักตัว ความดันโลหิต หรือไขมันในเลือด เป็นต้น ดังนั้นในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมองหรือมีความเสี่ยง ควรพิจารณาเลือกใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มที่มีข้อมูลว่าสามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

#### Abstract

Diabetes Mellitus is a metabolic disorder that causes hyperglycemia. It is well-known that the main cause of death in diabetics are cardiovascular and cerebrovascular disease. Maintaining blood glucose levels within the target range is beneficial in reducing incidence of cardiovascular disease. In addition, types of glucose-lowering medications have different effects on cardiovascular disease. Recently, clinical trials revealed that some classes of new glucose-lowering medications were able to reduce cardiovascular events, including decreasing death rate. These resulted from direct action on heart or reducing other risk factors of cardiovascular disease, such as body weight, blood pressure, or blood lipids. Therefore, diabetic patients with cardiovascular or cerebrovascular disease or those in risk should take glucose-lowering medications that have evidence of reducing the incidence of cardiovascular disease.

**คำสำคัญ:** ยาเบาหวาน; ยาลดระดับน้ำตาล; โรคหัวใจและหลอดเลือด; ยากระตุ้นตัวรับเพปไทด์ตัวเหมือนกลูคากอนชนิดที่ 1; ยายับยั้งโซเดียมกลูโคสโคทรานสปอร์เตอร์ ชนิดที่ 2

**Keyword:** antidiabetic agent; glucose-lowering medications; cardiovascular disease; glucagon-like peptide 1 receptor agonist; sodium glucose cotransporter 2 inhibitor

**การอ้างอิงบทความ:**

ธนาพร คุ่มสว่าง. ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มกระตุ้นตัวรับเพปไทด์ตัวเหมือนกลูคากอนชนิดที่ 1 และ กลุ่มยับยั้งโซเดียมกลูโคสโคทรานสปอร์เตอร์ชนิดที่ 2. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(2):229-43.

**Citation:**

Khumsawang T. Effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular system in type 2 diabetes mellitus. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(2):229-43.

**วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ**

1. สามารถบอกได้ว่ายาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดใดบ้างที่มีผลลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด
2. สามารถนำความรู้ที่ได้จากบทความนี้ไปประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยอย่างเหมาะสม

**บทนำ**

โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) เป็นโรคเรื้อรังที่เกิดจากความบกพร่องของฮอร์โมนอินซูลิน (insulin) ที่สร้างขึ้นจากตับอ่อน ส่งผลให้เกิดความผิดปกติเกี่ยวกับกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism) ของคาร์โบไฮเดรต ไขมัน โปรตีน ในร่างกาย จึงทำให้เกิดภาวะที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง โดยโรคเบาหวานจัดเป็นโรคไม่ติดต่อที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย และเป็นปัญหาสาธารณสุขที่คุกคามสุขภาพคนไทยเพิ่มสูงขึ้นทุกปี ข้อมูลจากกระทรวงสาธารณสุขเมื่อปี พ.ศ. 2561 พบว่ามีผู้ป่วยโรคเบาหวานในอัตรา 14,035 คน ต่อประชากร 100,000 คน และเสียชีวิต 21.87 คนต่อประชากร 100,000 คน<sup>1</sup> และข้อมูลจากสหพันธ์โรคเบาหวานนานาชาติ (International Diabetes Federation; IDF) คาดการณ์ความชุกของโรคเบาหวานในประชากรทั่วโลกว่าในปี ค.ศ. 2019 ประชากรทั่วโลกที่เป็นโรคเบาหวานมีจำนวนประมาณ 463 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 9.3 จะเพิ่มขึ้นเป็น 578 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 10.2 ในปี ค.ศ. 2030 และเพิ่มขึ้นเป็น 700 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 10.9 ในปี ค.ศ. 2045<sup>2</sup>

โรคเบาหวานแบ่งเป็น 4 ชนิด ตามสาเหตุของการเกิดโรค

1. โรคเบาหวานชนิดที่ 1 (type 1 diabetes mellitus; T1DM)
2. โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus; T2DM)
3. โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus; GDM)
4. โรคเบาหวานที่มีสาเหตุจำเพาะ (specific types of diabetes due to other causes)

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดในคนไทย คิดเป็นประมาณร้อยละ 95 ของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด เป็นผลจากการมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance)<sup>3</sup> ซึ่งโรคเบาหวานหากไม่ได้รับการดูแลรักษาที่ถูกต้องอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนในหลายระบบของร่างกาย ได้แก่ ตา ไต เท้า หัวใจ หลอดเลือด และสมอง ซึ่งโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเบาหวาน จากข้อมูลการศึกษาของ Haffner SM และคณะพบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่เคยมีโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อน

มีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่เคยมีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด<sup>4</sup> ดังนั้นการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเป้าหมาย ถือเป็นสิ่งสำคัญในการดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวานเพื่อป้องกันหรือชะลอภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ โดยยาที่ใช้รักษาเบาหวานมีหลายกลุ่มควรมีการพิจารณาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย และควรคำนึงถึงประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือด กลไกการออกฤทธิ์ ความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ผลต่อน้ำหนักตัว อาการไม่พึงประสงค์อื่น วิธีการบริหารยาและราคายาร่วมด้วย โดยประสิทธิภาพและข้อมูลของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มต่าง ๆ ตามคำแนะนำของแนวเวชปฏิบัติของสมาคมโรคเบาหวานของสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2023 และสมาคมโรคเบาหวานของไทย แสดงในตารางที่ 1 และ 2<sup>3,5</sup>

ในการรักษาเบาหวานแนะนำให้เริ่มด้วยยา metformin เป็นตัวแรก เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี ราคาถูก ความเสี่ยงน้อยต่อการเกิดระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ไม่เปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัว<sup>3</sup> และเป็นยาเบาหวานตัวแรกที่มีข้อมูลว่าช่วยลดการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) การตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary death) และการตายจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality)<sup>6</sup> เมื่อได้

รับ metformin ในขนาดยาที่เหมาะสมแล้วแต่ผู้ป่วยยังมีระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C) มากกว่าระดับเป้าหมาย ควรเริ่มใช้ยาชนิดที่ 2 เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ใกล้เคียงค่าปกติมากที่สุด<sup>3</sup> แต่มีหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ใกล้เคียงค่าปกติในผู้ป่วยเบาหวานเป็นระยะเวลานานหรือมีโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้วอาจจะก่อให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยมากกว่า เช่น การศึกษาของ Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ควบคุมระดับน้ำตาลอย่างเข้มงวด (intensive therapy) (HbA1C น้อยกว่าร้อยละ 6) กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน (standard therapy) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 พบว่าในกลุ่ม intensive therapy มีค่า HbA1C เมื่อสิ้นสุดการศึกษาอยู่ที่ร้อยละ 7 ส่วนในกลุ่ม standard therapy มีค่า HbA1C เมื่อสิ้นสุดการศึกษาอยู่ที่ร้อยละ 9 และมีการลดลงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular complication) ได้แก่ โรคของเส้นประสาท (neuropathy) โรคจอประสาทตา (retinopathy) และ โรคไต (nephropathy) ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม intensive therapy และเมื่อติดตามในระยะยาวพบว่า ผลดังกล่าวยังคงอยู่แม้ว่าระดับน้ำตาลใน

ตารางที่ 1 ประสิทธิภาพในการลด HbA1C ของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดแต่ละชนิด<sup>3,5</sup>

ชนิดของยารักษา	ประสิทธิภาพในการลด HbA1C (ร้อยละ)
Insulin	1.5-3.5 หรือ มากกว่า
Metformin	1-2
Sulfonylurea	1-2
Thiazolidinedione	0.5-1.4
DPP-4 inhibitor	0.8
SGLT-2 inhibitor	0.8
GLP-1 analog หรือ GLP-1 receptor agonist	1-1.5

DPP = dipeptidyl peptidase; GLP = glucagon-like peptide; SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2

**ตารางที่ 2** คุณสมบัติของยาลดระดับน้ำตาลแต่ละชนิดและปัจจัยที่ควรพิจารณาของผู้ป่วยเกี่ยวกับการเลือกยาในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2<sup>5</sup>

กลุ่มยา	ประสิทธิภาพ	ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ	การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว	ผลต่อหัวใจและหลอดเลือด		รูปแบบการบริหารยา	ราคา	ข้อควรพิจารณา
				MACE	HF			
Metformin	สูง	ไม่พบ	ไม่เปลี่ยนแปลง/ ลดลง	อาจจะมี ประโยชน์	ไม่พบประโยชน์ แต่ก็ไม่ได้เพิ่ม ความเสี่ยงในการ เกิด HF	รับประทาน	ถูก	- เกิด GI side effects (ท้องเสีย, คลื่นไส้) - ขาดวิตามินบี 12 - ห้ามใช้ในผู้ที่มี GFR <30 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
SGLT2 inhibitor	ปานกลาง-สูง	ไม่พบ	ลดลง	พบประโยชน์ของ canagliflozin, empagliflozin	พบประโยชน์ ของยา cana- gliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin	รับประทาน	แพง	- เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในระบบสืบพันธุ์ - เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด DKA โดยที่ระดับน้ำตาลในเลือดไม่สูง ควรใช้ด้วยความระมัดระวังหรือควรหยุดยาในบางกรณีที่อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการขาดน้ำหรือการเกิด DKA เช่น การผ่าตัด (ควรหยุดยา 3-4 วัน) การเจ็บป่วยเฉียบพลัน ตื่นน้ำหรือรับประทานอาหารไม่ได้ - ความสามารถในการลดระดับน้ำตาลลดลงเมื่อ eGFR ต่ำลง
GLP-1RA	สูง-สูงมาก	ไม่พบ	ลดลง	พบประโยชน์ของ dulaglutide, liraglutide, semaglutide (SQ)	ไม่พบประโยชน์ แต่ไม่ได้เพิ่ม ความเสี่ยงในการ เกิด HF	ฉีดใต้ผิวหนัง	แพง	- เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งไทรอยด์ชนิด C-cell ในสัตว์ทดลอง (liraglutide, dulaglutide, exenatide extended release, semaglutide) - เกิด GI side effects (คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องเสีย) - มีรายงานพบว่าทำให้ตับอ่อนอักเสบ หากพบให้หยุดยา - ตรวจถุงน้ำดี หากสงสัยว่ามีนิ่วในถุงน้ำดี หรือ ถุงน้ำดีอักเสบ - ไม่ต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต (dulaglutide, liraglutide, semaglutide) - ติดตามการทำงานของไตหลังเริ่มหรือปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตที่เคยมีปัญหา GI รุนแรง

**ตารางที่ 2** คุณสมบัติของยาลดระดับน้ำตาลแต่ละชนิดและปัจจัยที่ควรพิจารณาของผู้ป่วยเกี่ยวกับการเลือกยาในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2<sup>5</sup> (ต่อ)

กลุ่มยา	ประสิทธิภาพ	ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ	การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว	ผลต่อหัวใจและหลอดเลือด		รูปแบบการบริหารยา	ราคา	ข้อควรพิจารณา
				MACE	HF			
GIP and GLP-1RA	สูงมาก	ไม่พบ	ลดลงมาก	อยู่ระหว่างการศึกษา	อยู่ระหว่างการศึกษา	ฉีดใต้ผิวหนัง	แพง	<ul style="list-style-type: none"> <li>- เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด medullary thyroid carcinoma ในสัตว์ทดลอง (liraglutide, dulaglutide, exenatide extended release, semaglutide)</li> <li>- เกิด GI side effect (คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องเสีย)</li> <li>- มีรายงานว่าทำให้ตับอ่อนอักเสบ หากพบให้หยุดยา</li> <li>- ตรวจถุงน้ำดี หากสงสัยว่ามีนิ่วในถุงน้ำดี หรือ ถุงน้ำดีอักเสบ</li> <li>- ไม่ต้องปรับขนาดตามการทำงานของแต่ละตัว</li> <li>- ติดตามการทำงานของแต่ละตัวหลังเริ่มหรือปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตที่เคยมีปัญหา GI รุนแรง</li> </ul>
DPP-4 inhibitors	ปานกลาง	ไม่พบ	ไม่เปลี่ยนแปลง	ไม่พบประโยชน์ แต่ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด HF ของ saxagliptin	เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด HF ของ saxagliptin	รับประทาน	แพง	<ul style="list-style-type: none"> <li>- อาจเกิดภาวะ pancreatitis</li> <li>- อาจทำให้มีอาการปวดข้อ</li> <li>- ปรับขนาดตามการทำงานของแต่ละตัว (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin)</li> <li>- ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดตามการทำงานของแต่ละตัว (linagliptin)</li> </ul>
Thiazolidinediones	สูง	ไม่พบ	เพิ่มขึ้น	อาจจะมีประโยชน์ใน pioglitazone	เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด HF	รับประทาน	ถูก	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ภาวะบวม</li> <li>- เสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก</li> <li>- มีรายงานการเกิด bladder cancer</li> <li>- ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดตามการทำงานของแต่ละตัว</li> <li>- ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่มีภาวะบวม</li> </ul>

**ตารางที่ 2** คุณสมบัติของยาลดระดับน้ำตาลแต่ละชนิดและปัจจัยที่ควรพิจารณาของผู้ป่วยเกี่ยวกับการเลือกยาในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2<sup>5</sup> (ต่อ)

กลุ่มยา	ประสิทธิภาพ	ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ	การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว	ผลต่อหัวใจและหลอดเลือด		รูปแบบการบริหารยา	ราคา	ข้อควรพิจารณา
				MACE	HF			
Sulfonylureas (second generation)	สูง	พบ	เพิ่มขึ้น	ไม่พบประโยชน์ แต่ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยง	ไม่พบประโยชน์ แต่ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยง เกิด HF	รับประทาน	ถูก	- glibenzclamide ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคไต - glipizide และ glimepiride พิจารณาเริ่มใช้ในขนาดต่ำ ๆ เพื่อหลีกเลี่ยง hypoglycemia - U.S. FDA เตือนว่าพบความเสี่ยงเพิ่มขึ้นจากการเสียชีวิตจาก CV ในผู้สูงอายุที่ใช้ tolbutamide - glimepiride มีความปลอดภัยจาก CV มากกว่า
Insulin	สูง-สูงมาก	พบ	เพิ่มขึ้น	ไม่พบประโยชน์ แต่ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยง	ไม่พบประโยชน์ แต่ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยง เกิด HF	ฉีดใต้ผิวหนัง	HI: ถูก IA:แพง	- อาจทำให้เจ็บบริเวณที่ฉีดยา - มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ - ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต

CV = cardiovascular; DKA = diabetic ketoacidosis; DKD = diabetic kidney disease; DPP 4 = dipeptidyl peptidase 4; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FDA = Food and Drug Administration; GI = gastrointestinal; GIP = gastric inhibitory polypeptide; GLP-1RA = glucagon-like peptide 1 receptor agonist; HF = heart failure; MACE = major adverse cardiovascular events; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter 2; SQ = subcutaneous  
HI = human insulin; IA = insulin analogs

เลือดของผู้ป่วยจะสูงขึ้น อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยกลุ่ม intensive therapy อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ รวมทั้งการลดระดับ HbA1C ลง อาจมีผลช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็กได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น ดังนั้นการลดระดับน้ำตาลในเลือดให้ต่ำมากเกินไปอาจก่อให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยมากกว่าผลดีที่จะได้รับ<sup>7</sup> นอกจากนี้การควบคุมระดับน้ำตาลที่มีผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้ว ชนิดของยาเบาหวานเองก็มีผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดที่แตกต่างกัน แนวทางการรักษาโรคเบาหวานของสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association; ADA) และของสมาคมโรคหัวใจแห่งทวีปยุโรป (European Society of Cardiology; ESC) ได้ออกแนวทางการรักษาใหม่ที่มีการเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม โดยแนะนำว่าในการเลือกยาเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดควรพิจารณาถึงโรคร่วมต่าง ๆ เช่น atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) ภาวะไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) และภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic heart failure; HF) ของผู้ป่วยร่วม<sup>5</sup> ซึ่งในบทความนี้จะขอเน้นไปที่กลุ่มยารักษาโรคเบาหวานที่ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นหลัก เนื่องจากผู้ป่วยเบาหวานมีความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดแดงตีตันสูงกว่าประชากรทั่วไป ซึ่งทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง เมื่อผู้ป่วยเบาหวานเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายจะมีความรุนแรงกว่าผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน มีการศึกษาเกี่ยวกับยาเบาหวานชนิดใหม่ได้แก่ ยากลุ่ม dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor (DPP-4i), sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor (SGLT-2i) และ glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) เพื่อประเมินผลของยาต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยตรง เรียกว่า cardiovascular outcome trial (CVOT) โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมซึ่งผลลัพธ์ของการศึกษามีทั้งข้อมูลที่เป็นผลดีและผลเสีย โดยข้อมูลจากการศึกษาดังกล่าวทำให้ในปัจจุบันมีหลักฐานสนับสนุนผลของยาเบาหวานที่มีต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่ม

มากขึ้นอย่างชัดเจน<sup>8</sup> โดย 3 การศึกษาหลักของ DPP-4i ได้แก่ การศึกษา EXAMINE ของ alogliptin รวมถึงการศึกษา SAVOR-TIMI 53 ของ saxagliptin และ TECOS ของ sitagliptin พบว่าการใช้ยาไม่สามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตรวมถึงอาจจะเพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวใน saxagliptin<sup>9-11</sup> ในขณะที่ empagliflozin ซึ่งเป็นกลุ่ม SGLT-2i รวมถึง liraglutide และ semaglutide ซึ่งเป็นกลุ่ม GLP-1RA นั้นมีหลักฐานการศึกษาชัดเจนว่าสามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงอัตราการเสียชีวิตได้<sup>12-14</sup>

ดังนั้นจากการศึกษาข้างต้นทำให้ยารักษาเบาหวานรุ่นใหม่ได้แก่ SGLT-2i และ GLP-1RA มีประโยชน์ต่อการลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจ (major adverse cardiac event; MACE) ซึ่งประกอบด้วยอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death; CV death) กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดแบบไม่ถึงแก่ชีวิต (nonfatal myocardial infarction) หรือโรคหลอดเลือดสมองแบบไม่ถึงแก่ชีวิต (nonfatal stroke) และโรคไตเสื่อมจากเบาหวานโดยไม่ขึ้นกับผลการลดระดับน้ำตาลในเลือด จึงนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาโรคเบาหวานในปัจจุบัน<sup>15</sup>

แนวทางเวชปฏิบัติของสมาคมโรคเบาหวานของสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2023 มีการแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม GLP-1RA หรือ SGLT-2i ในผู้ที่เป็นเบาหวานที่มีโรคร่วม โดยสามารถใช้เป็นยาตัวแรกหรือร่วมกับยาตัวอื่น และไม่ต้องคำนึงถึงระดับ HbA1C ก่อนเริ่มยา ดังต่อไปนี้

1. ผู้ที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด(ASCVD)และผู้ที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ อายุตั้งแต่ 55 ปี ร่วมกับมีการตีบของหลอดเลือดแดง carotid coronary หรือหลอดเลือดส่วนปลายมากกว่าร้อยละ 50 หรือหัวใจห้องล่างซ้ายโต ให้เลือกใช้ยากลุ่ม SGLT-2i หรือ GLP-1RA
2. ผู้ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ให้เลือกใช้ยากลุ่ม SGLT-2i
3. ผู้ที่มีโรคไตเรื้อรัง
  - 3.1 ถ้าร่วมกับภาวะที่มีโปรตีนแอลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria) ตั้งแต่ 200 mg/g ให้เลือกใช้ยา

กลุ่ม SGLT-2i แต่ถ้าไม่สามารถใช้ยากกลุ่มนี้ได้ให้ใช้ยากกลุ่ม GLP-1RA

3.2 ถ้าไม่มีโปรตีนแอลบูมินในปัสสาวะ แต่ GFR <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> ให้เลือกใช้ยากกลุ่ม SGLT-2i หรือ GLP-1RA<sup>5</sup>

### ยากกลุ่ม glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA)

อินครีติน (incretin) เป็นฮอร์โมนที่สร้างขึ้นจากลำไส้เล็ก แบ่งออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) และ glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) โดยข้อแตกต่างของฮอร์โมน 2 ชนิดนี้ คือ GLP-1 สามารถลดการหลั่งกลูคากอนได้ แต่ GIP ไม่สามารถลดได้ เมื่อร่างกายหลั่ง GLP-1 จะมีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินและยับยั้งการหลั่งกลูคากอนจากตับอ่อน ในภาวะที่มีน้ำตาลในเลือดสูง GLP-1 ยังมีฤทธิ์ในการยับยั้งการบีบตัวของกระเพาะอาหาร (gastric emptying) และมีฤทธิ์โดยตรงที่สมองส่วนไฮโปทาลามัส ทำให้รับประทานอาหารได้ลดลงและรู้สึกอิ่มเร็วขึ้น ส่งผลให้น้ำหนักตัวลดลง โดย GLP-1 มีค่าครึ่งชีวิตสั้น ถูกย่อยสลายได้โดยเอนไซม์ dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) อย่างรวดเร็ว จึงมีการพัฒนายาที่มีฤทธิ์เหมือนกับ human GLP-1 แต่ไม่ถูกทำลายโดยเอนไซม์ DPP-4 ขึ้นหรือยาที่มีคุณสมบัติยับยั้ง DPP-4 ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง แต่มีการศึกษาว่าไม่พบประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือดของยากกลุ่ม DPP-4i ในขณะที่ยาในกลุ่ม GLP-1RA มีผลดีด้านหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งการพัฒนา ยากกลุ่ม GLP-1RA เกิดจากการเปลี่ยนแปลงโมเลกุลหรือเติมสารบางอย่างเข้าไปใน human GLP-1 ทำให้ไม่ถูกทำลายโดยเอนไซม์ DPP-4 ได้แก่ยา liraglutide, dulaglutide และ semaglutide ที่อยู่ในรูปแบบยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และในปัจจุบันมี semaglutide ในรูปแบบยา รับประทาน โดยประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลของ ยากกลุ่มนี้ถือว่าสูง และยังมีคุณสมบัติในการลดน้ำหนักตัว ของผู้ป่วยได้<sup>3,16</sup>

ผลไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยของยากกลุ่มนี้ คือ

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน โดยจะพบในช่วง 2 – 4 สัปดาห์แรกของการเริ่มใช้ยา ควรเพิ่มขนาดยาอย่างช้า ๆ แนะนำให้ผู้ป่วย งดรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง และการรับประทาน อาหารที่ละน้อย ๆ สามารถช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์ที่ จะเกิดขึ้นได้ และหลีกเลี่ยงการใช้ยากกลุ่มนี้ในผู้ที่มีประวัติ การเกิดตับอ่อนอักเสบ หากมีอาการตับอ่อนอักเสบเกิด ขึ้นให้หยุดยากกลุ่มนี้ ยากกลุ่ม GLP-1RA ที่ขึ้นทะเบียนใน ประเทศไทยส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปแบบยาฉีด ได้แก่ liraglutide, dulaglutide, semaglutide, lixisenatide (ไม่มียาเดี่ยว มีเฉพาะที่ผสมกับ insulin glargine) และ semaglutide รูปแบบยารับประทาน<sup>3,16</sup>

### ผลการศึกษาทางคลินิก

จากข้อมูลในตารางที่ 3 ยาที่มีการศึกษาที่แสดงผล ลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างชัดเจน คือ liraglutide จากการศึกษาของ Marso และคณะ ชื่อว่า liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) ทำการศึกษาแบบ RCT (randomized controlled trial) โดยคัดเลือกผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจ และหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงสูงที่ได้รับ liraglutide เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยวัดผลลัพธ์เป็นการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญ 3 ประการ คือ การเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต (3-point major adverse cardiovascular events; 3P-MACE) โดยผลการศึกษาพบว่า liraglutide เกิดผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่ายาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>13</sup>

Semaglutide จากการศึกษาของ Steven P และ คณะ ชื่อว่า semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN-6) ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้รับ semaglutide วัดผลลัพธ์ เป็น 3P-MACE เช่นเดียวกับการศึกษา LEADER ผลการ ศึกษาพบว่าผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดในกลุ่มที่

ได้ semaglutide น้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเป็นผลหลักมาจากโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต<sup>14</sup>

Dulaglutide จากการศึกษาของ Hertzl C และคณะชื่อว่า dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a double-blind, randomised placebo-controlled trial (REWIND) ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และได้รับ dulaglutide ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงสูง วัดผลรวมของ 3P-MACE พบว่ากลุ่มที่ได้ dulaglutide เกิดต่ำกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเป็นผลมาจากโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ การเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือด และการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวไม่ต่างจากยาหลอก<sup>17</sup>

Lixisenatide จากการศึกษาของ Marc A และคณะชื่อว่า lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome (ELIXA) ศึกษาในผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) มาไม่เกิน 180 วัน ที่ได้รับ lixisenatide เปรียบเทียบกับยาหลอก และวัดผลลัพธ์เป็นการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญ 4 ประการ คือ การเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต และการนอนโรงพยาบาลจากอาการเจ็บหน้าอกไม่คงที่ (unstable angina requiring hospitalization) (4-point major adverse cardiovascular events; 4P-MACE) ได้ผลลัพธ์ว่า lixisenatide ไม่ด้อยไปกว่ายาหลอก เมื่อวิเคราะห์ผลแยกพบว่าโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ การเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือด และการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวไม่ต่างจากยาหลอก นั่นคือ ไม่เพิ่มประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือด<sup>18</sup>

Exenatide extended release มีผลการศึกษาจาก rationale and design of the exenatide study of cardiovascular event lowering trial (EXSCCEL) โดย Holman และคณะ ได้ศึกษาผลต่อหัวใจและหลอดเลือดของ exenatide extended release เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยคัดเลือกในประชากรขนาดใหญ่มากทั้งที่เคยเป็นและไม่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด ผลการศึกษาพบว่า exenatide extended release ไม่ได้ด้อยกว่ายาหลอกในเรื่องผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ส่วนผลของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวไม่ต่างจากยาหลอก<sup>19</sup>

ส่วนการศึกษาของ semaglutide ในรูปแบบยารับประทานพบว่าไม่ลดอัตราการเกิด MACE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาของ Mansoor H และคณะชื่อว่า oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes (PIONEER-6) ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงที่ได้รับยา semaglutide ในรูปแบบยารับประทาน เปรียบเทียบกับยาหลอก<sup>20</sup>

ดังนั้นยาในกลุ่ม GLP-1RA สามารถลด MACE ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ liraglutide, dulaglutide, semaglutide โดยมีรายละเอียดแสดงดัง [ตารางที่ 3](#) และในปัจจุบันยากกลุ่ม GLP-1RA ยังไม่มีข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อเรื่องภาวะหัวใจล้มเหลวและโรคไตเสื่อมเรื้อรังที่ชัดเจน

### ยากกลุ่ม sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT-2 inhibitor, SGLT-2i)

ยานี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับของกลูโคสที่ท่อไตส่วน proximal tubule ส่งผลให้มีการขับน้ำตาลออกมาในปัสสาวะและทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง ในสภาวะร่างกายปกติกลูโคสที่กรองผ่าน glomerulus ของไต จะถูกดูดกลับที่ proximal tubule ซึ่งมีตัวนำส่งสำคัญที่ทำหน้าที่ดูดกลูโคสและโซเดียมกลับ คือ sodium glu-

**ตารางที่ 3** Cardiovascular outcome trial ของ GLP-1RA<sup>13-17</sup>

การศึกษา	LEADER	REWIND	SUSTAIN-6
ยาและกลุ่มควบคุม (ยาหลอก)	liraglutide	dulaglutide	semaglutide
MACE, HR (CI)	0.87 (0.78-0.97)	0.88 (0.79-0.99)	0.74 (0.58-0.95)
CV death, HR (CI)	0.78 (0.66-0.93)	0.91 (0.78-1.06)	0.98 (0.65-1.48)
Non-fatal MI, HR (CI)	0.86 (0.73-1.00)	0.96 (0.79-1.15)	0.74 (0.51-1.08)
Non-fatal stroke, HR (CI)	0.86 (0.71-1.06)	0.76 (0.62-0.94)	0.61 (0.38-0.99)

CI = confidence interval; CV = cardiovascular; GLP-1 RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HR = hazard ratio; MACE= major adverse cardiovascular events; MI = myocardial infarction)

cose cotransporter (SGLT) 2 ชนิด ได้แก่ SGLT-1 และ SGLT-2 โดยที่ SGLT-2 จะอยู่ในท่อขดไตส่วนต้น (proximal convoluted tubule) ทำหน้าที่ดูดกลับประมาณร้อยละ 90 และ ผ่านทาง SGLT-1 ร้อยละ 10 ซึ่งอยู่ที่ส่วนปลายของ proximal tubule ในผู้ที่เบาหวานจะมีจำนวน SGLT-2 เพิ่มมากขึ้น ทำให้การดูดกลับกลูโคสมากขึ้นและมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง หากสามารถยับยั้งกระบวนการดูดกลับกลูโคสผ่านทาง SGLT-2 นี้ได้ จะสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ จึงนำไปสู่การพัฒนาที่ยั่งยืนตัวนำส่งร่วมนี้ เรียกว่ายาในกลุ่ม SGLT-2i<sup>21</sup>

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ ปัสสาวะบ่อยและมีปริมาณเพิ่มขึ้น มักพบในช่วง 1 – 3 เดือนแรกของการรักษา อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะขาดน้ำ ภาวะติดเชื้อที่อวัยวะเพศและทางเดินปัสสาวะ น้ำหนักตัวลดลง ความดันโลหิตต่ำ ภาวะเลือดเป็นกรดคีโตเนอซจากเบาหวาน (diabetic ketoacidosis; DKA) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่มนี้ที่พบได้น้อยแต่มีความรุนแรง องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) จึงได้ออกประกาศเตือนให้ระมัดระวัง โดยอาจเกิด DKA ขึ้นได้แม้ระดับน้ำตาลในเลือดไม่สูง และปัจจุบัน U.S. FDA และ Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI) แนะนำให้หยุดยาเบาหวานกลุ่ม SGLT-2i อย่างน้อย 3 วันก่อนการผ่าตัด เนื่อง-

จากเสี่ยงต่อการเกิด DKA<sup>22</sup> ยาในกลุ่ม SGLT-2i ที่มีในประเทศไทย ได้แก่ dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin

**ผลการศึกษาทางคลินิก**

จากข้อมูลในตารางที่ 4 มีการศึกษา CVOT ของยาในกลุ่ม SGLT-2i จำนวน 4 การศึกษาที่เปรียบเทียบผลของยาที่ให้กับยาหลอก โดยวัดผลลัพธ์เป็นการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญ 3 ประการ (3P-MACE) โดยพบว่า empagliflozin จากการศึกษาศึกษาของ Bernard Z และคณะชื่อว่า empagliflozin cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes (EMPA-REG OUTCOME) เป็นการศึกษาแบบ RCT ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้วและได้รับยา empagliflozin ผลการศึกษพบว่ามีการเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือด การนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว รวมถึงการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ของโรคหัวใจและหลอดเลือดดีขึ้น หลังได้รับ empagliflozin ได้แก่ HbA1C น้ำหนักตัว รอบเอว ความดันโลหิต และ ระดับ HDL<sup>12</sup>

Canagliflozin จากการศึกษาศึกษาของ Bruce N และคณะชื่อว่า canagliflozin and cardiovascular and

renal events in type 2 diabetes (CANVAS Program) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงสูง (high ASCVD risk) และได้รับ canagliflozin พบว่าผลรวมของ 3P-MACE ต่ำกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อวิเคราะห์เพิ่มเติมพบว่า canagliflozin สามารถลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต และโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตในกลุ่มที่ได้รับ canagliflozin ต่ำกว่ายาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>23</sup>

การศึกษาของ Stephen D และคณะชื่อว่า dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (DECLARE TIMI-58) ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงสูงและได้รับ dapagliflozin พบว่ากลุ่มที่ได้ dapagliflozin สามารถลดผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดและการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ผลลัพธ์ 3P-MACE ได้ผลเป็นเพียงไม่ด้อยกว่ายาหลอก (non-inferiority) แต่เมื่อวิเคราะห์แยกรายละเอียดพบว่า กลุ่มที่ได้ dapagliflozin ลดการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้มากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ผลด้านการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตไม่ต่างจากยาหลอก ส่วนการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิตต่ำกว่ายาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>24</sup>

ส่วน ertugliflozin จากการศึกษาของ Christopher P และคณะ ชื่อว่า cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes (VERTIS-CV) ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและได้รับ ertugliflozin ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ ertugliflozin ไม่ได้ด้อยไปกว่ากลุ่มยาหลอก และไม่มีผลช่วยลด MACE

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>25</sup> ดังนั้นจากการศึกษา CVOT ของยากลุ่ม SGLT-2i จำนวน 4 การศึกษา พบว่าการศึกษาของ empagliflozin และ canagliflozin ลด MACE ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน dapagliflozin และ ertugliflozin ไม่ลดอัตราการเกิด MACE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 4 จึงเป็นที่มาในแนวทางการรักษาเบาหวานในเวชปฏิบัติตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ. 2019 ว่าผู้ที่เบาหวานที่มีประวัติ ASCVD แนะนำให้ยากลุ่ม SGLT-2i รักษาตั้งแต่แรก<sup>26</sup>

จากการศึกษา CVOT ของ SGLT-2i พบว่ายากลุ่มนี้มีประโยชน์ในการลดอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างชัดเจนและได้ผลใกล้เคียงกันทั้งกลุ่ม จึงมีการศึกษาใหม่เฉพาะในกลุ่มผู้ที่มีประวัติหัวใจล้มเหลวทั้งชนิด reduced (HFrEF) และ preserved (HFpEF) ejection fraction (EF) โดยดูผลการศึกษาในด้าน heart failure outcome เป็นหลัก จากการศึกษาของ John J และคณะ ชื่อว่า dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction (DAPA-HF) ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นเบาหวานที่มี heart failure ชนิด reduced EF พบว่ากลุ่มที่ได้รับ dapagliflozin ได้ประโยชน์จากการใช้ยานี้ แนวทางเวชปฏิบัติการรักษาเบาหวานจึงเริ่มมีการแนะนำให้ผู้ที่ heart failure ชนิด reduced EF ใช้ dapagliflozin รักษาไปด้วย โดยไม่ต้องคำนึงถึงระดับน้ำตาล<sup>27</sup> หลังจากนั้นมีการศึกษาของยากลุ่ม SGLT-2i ที่ได้ผลไปในทางเดียวกัน ดังแสดงในตารางที่ 5 ล่าสุดมีการศึกษาของ Stefan D และคณะ ชื่อว่า empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction (EMPOROR-Preserved) ผลการศึกษาพบว่าประโยชน์ในการลดอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในกลุ่มที่ได้ empagliflozin ได้ผลดีแม้ EF ยังอยู่ในระดับปกติ ทั้งในผู้ที่เป็นและไม่เป็นเบาหวาน ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการแนะนำให้ใช้ยากลุ่มนี้ในผู้เป็นเบาหวานที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งชนิด reduced และ preserved EF รวมถึงผู้ที่ไม่เป็นเบาหวานด้วย<sup>28</sup> โดยกลไกของ SGLT-2i ที่ส่งผลลดอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวและโรคหัวใจและหลอดเลือด เกิดจากการเปลี่ยนแปลง

ทาง hemodynamic ทำให้มีปัสสาวะเพิ่มขึ้น (osmotic diuresis) และเพิ่มการขับออกของโซเดียมไอออน (Na<sup>+</sup>) ในปัสสาวะ (natriuresis) ลด preload และ afterload ในหัวใจ<sup>23-26</sup>

**ตารางที่ 4** Cardiovascular outcome trial ของ SGLT-2i<sup>23-26</sup>

การศึกษา	EMPA-REG outcome	CANVAS	DECLARE-TIMI-58	VERTIS CV
ยาและกลุ่มควบคุม (ยา หลอก)	empagliflozin	canagliflozin	dapagliflozin	ertugliflozin
MACE, HR (CI)	0.86 (0.74-0.99)	0.86 (0.75-0.97)	0.93 (0.84-1.03)	0.97 (0.85-1.11)
CV death, HR (CI)	0.62 (0.49-0.77)	0.87 (0.72-1.06)	0.98 (0.82-1.17)	0.92 (0.77-1.11)
MI, HR (CI)	0.87 (0.70-1.09)	0.85 (0.69-1.05)	0.89 (0.77-1.01)	1.00 (0.86-1.27)
Stroke, HR (CI)	1.24 (0.92-1.67)	0.90 (0.71-1.15)	1.01 (0.84-1.21)	1.00 (0.76-1.32)
Hospitalized heart failure, HR (CI)	0.65 (0.50-0.85)	0.67 (0.52-0.87)	0.73 (0.60-0.88)	0.70 (0.54-0.90)
Major adverse renal event, HR (CI)	0.54 (0.40-0.75)	0.60 (0.47-0.77)	0.53 (0.43-0.66)	0.81 (0.63-1.04)

CI = confidence interval; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; MACE= major adverse cardiovascular events; MI = myocardial infarction; SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor

**ตารางที่ 5** Heart failure outcome trial ของ SGLT-2i<sup>26-30</sup>

การศึกษา	DAPA-HF	EMPOROR- Reduced	SOLOIST	EMPOROR- Preserved	VERTIS CV
ยาและกลุ่มควบคุม (ยา- หลอก)	dapagliflozin	empagliflo- zin	sotagliflozin	empagliflo- zin	ertugliflozin
CV death-hospitalized heart failure, HR (CI)	0.74 (0.65-0.85)	0.75 (0.65-0.86)	0.67 (0.52-0.85)	0.79 (0.69-0.90)	0.83 (0.72-0.96)
Hospitalized heart failure, HR (CI)	0.70 (0.59-0.83)	0.69 (0.59-0.81)	0.64 (0.49-0.83)	0.71 (0.60-0.83)	0.70 (0.56-0.87)
Major adverse renal event, HR (CI)	0.71 (0.44-1.16)	0.50 (0.32-0.77)	N/A	0.95 (0.73-1.24)	N/A

CI = confidence interval; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; N/A = not available;  
SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor

## สรุป

ปัจจุบันยาลดระดับน้ำตาลในเลือดนอกจากมีคุณสมบัติในการลดระดับน้ำตาลในเลือดได้แล้ว บางกลุ่ม เช่น GLP-1RA และ SGLT-2i มีผลลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือภาวะหัวใจล้มเหลว โดยยาในกลุ่ม GLP-1RA ได้แก่ liraglutide, dulaglutide และ semaglutide มีการศึกษาที่แสดงผลลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างชัดเจน ส่วนยาในกลุ่ม SGLT-2i ที่ลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดคือ empagliflo-

zin และ canagliflozin และยาในกลุ่มนี้มีประโยชน์ลดอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างชัดเจนและได้ผลใกล้เคียงกันทั้งกลุ่ม จึงเป็นที่มาของแนวทางการรักษาเบาหวานในปัจจุบันที่แนะนำให้เลือกใช้ยากลุ่ม GLP-1RA หรือ SGLT-2i เป็นอันดับแรกในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย แต่เนื่องจากยาทั้ง 2 กลุ่มนี้ยังจัดเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้เป็นข้อจำกัดในการเข้าถึงยาของผู้ป่วยที่ไม่มีสิทธิการรักษาที่เบิกจ่ายยาในกลุ่มนี้ได้

## เอกสารอ้างอิง

1. กรมควบคุมโรค กองโรคไม่ติดต่อ. จำนวนอัตราป่วย/ตาย ปี 2559-2562 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2566 [สืบค้นเมื่อ 15 พ.ศ. 2566]. สืบค้นจาก: <https://www.ddc.moph.go.th/dncd/news.php?news=39911>
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157: 107843. doi: 10.1016/j.diabetes.2019.107843.
3. ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์, สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี, สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย, กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2566 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี และ สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย; 2566 [สืบค้นเมื่อ 29 มิ.ย.2566]. หน้า 23. สืบค้นจาก: <https://www.thaiendocrine.org/th/2023/08/02/แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับ/>
4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic sub-
5. jects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-34. doi: 10.1056/NEJM199807233390404.
6. ELSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S140-57. doi: 10.2337/dc23-S009.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854-65. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8
8. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
9. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care.* 2018;41(1):14-31. doi: 10.2337/dci17-0057.
10. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes.

- N Engl J Med. 2013;369(14):1327-35. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
10. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369(14):1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
  11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
  12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
  13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
  14. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
  15. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895-1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
  16. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. Drugs Context. 2015;4:212283. doi: 10.7573/dic.212283.
  17. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-30. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
  18. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2015;373(23):2247-57. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
  19. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(13):1228-39. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
  20. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;381(9):841-51. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.
  21. van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, van Bloemendaal L, IJzerman RG, van Raalte DH. SGLT2 inhibitors in combination therapy: from mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management. Diabetes Care. 2018;41(8):1543-56. doi: 10.2337/dc18-0588.
  22. U.S Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2020 [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sglt2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>
  23. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
  24. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.

25. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425-35. doi: 10.1056/NEJMoa2004967.
26. American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S34-45. doi: 10.2337/dc19-S004.
27. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
28. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
29. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
30. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation.* 2021;143(4):326-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.

## ประสิทธิภาพของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในการลดน้ำหนัก สำหรับผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ร่วมด้วย

### Efficacy of Weight Management of Glucose-Lowering Medications for Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

กัณฑ์กนก 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

โรคอ้วน เป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง ที่เป็นสาเหตุนำไปสู่โรคต่างๆ เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง เป็นต้น โรคอ้วนและโรคแทรกซ้อนที่เกิดจากโรคอ้วนเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญทั้งในระดับประเทศและระดับโลก ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การเจ็บป่วยและเสียชีวิตก่อนวัยอันควร หนึ่งในโรคแทรกซ้อนที่กำลังมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทั่วโลกและเป็นปัญหาทางสาธารณสุข ได้แก่ โรคเบาหวานประเภทที่ 2 จากหลายงานวิจัยพบว่า ยาสำหรับลดระดับน้ำตาลในเลือด ได้แก่ biguanides, amylin analogues, sodium glucose co-transporter subtype 2 (SGLT2) inhibitors, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists และ dual glucose-dependent insulinotropic polypeptides/glucagon-like peptide-1 (GIP/GLP-1) receptor agonists มีประสิทธิภาพทั้งในการลดระดับ hemoglobin A1c (HbA1c) และลดน้ำหนักตัว ดังนั้นการเลือกใช้ยาสำหรับผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ร่วมด้วย จำเป็นต้องพิจารณาว่ายากลุ่มนั้นมีผลกับน้ำหนักตัวหรือไม่ และควรหลีกเลี่ยงยากลุ่มที่มีผลทำให้น้ำหนักตัวเพิ่ม ยาลดระดับน้ำตาลที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) สำหรับข้อบ่งใช้การลดน้ำหนัก ได้แก่ liraglutide, semaglutide และ tirzepatide สำหรับประเทศไทย

#### Abstract

Obesity is a noncommunicable disease (NCD) and an important cause of many diseases and complications such as coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, and chronic kidney disease. Obesity and its complications are public health problems at both national and global levels, resulting in reduced quality of life, increased morbidity, and premature mortality. One of the significant complications is type 2 diabetes mellitus, which is on the rise worldwide. Several studies have shown that some glucose-lowering medications, including biguanides, amylin analogues, sodium glucose co-transporter subtype 2 (SGLT2) inhibitors, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, and dual glucose-dependent insulinotropic polypeptides/glucagon-like peptide-1 (GIP/GLP-1) receptor agonists, can improve HbA1C levels and decrease body weight. Therefore, when selecting glucose-lowering medications for patients with obesity and type 2 diabetes mellitus, it is crucial to consider whether the medications affect body weight and to avoid those associated with

ยาที่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย สำหรับข้อบ่งใช้การลดน้ำหนัก ได้แก่ liraglutide รูปแบบ pre-filled pen ความแรง 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และ semaglutide รูปแบบ Flex-touch® ความแรง 0.25, 0.5, 1, 1.7 และ 2.4 มิลลิกรัมต่อขนาดยา ในการประเมินผลการรักษา ถ้าน้ำหนักลดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 จากน้ำหนักตัวเริ่มต้นใน 3 เดือนแรกจะพิจารณาใช้ยาต่อเนื่อง แต่หากน้ำหนักลดน้อยกว่าร้อยละ 5 แนะนำให้หยุดยาและพิจารณาหาทางเลือกอื่น ๆ ในการรักษา

weight gain. Liraglutide, semaglutide, and tirzepatide have been approved by the U.S. FDA for the treatment of obesity and diabetes. The Thai FDA has approved two drugs for obesity and diabetes: liraglutide, which contains a 6 mg/mL solution for injection in a pre-filled pen, and semaglutide Flextouch® with five strengths (0.25, 0.5, 1, 1.7, and 2.4 mg/dose). The treatment's effectiveness is evaluated by considering weight loss. If weight loss is greater than or equal to 5% after 3 months of treatment, the medication should be continued. However, if weight loss is less than 5% after 3 months of treatment, discontinuation of the medication is recommended, and alternative medications or other treatments should be considered.

**คำสำคัญ:** โรคอ้วน; โรคเบาหวานประเภทที่ 2; ยาลดระดับน้ำตาล; น้ำหนักลด

**Keyword:** obesity; type 2 diabetes mellitus; glucose-lowering medications; weight loss

**การอ้างอิงบทความ:**

กันต์กนก ชัยผดุง. ประสิทธิภาพของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในการลดน้ำหนักสำหรับผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ร่วมด้วย. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(2):244-60.

**Citation:**

Chaipadung K. Efficacy of weight management of glucose-lowering medications for obese patients with type 2 diabetes mellitus. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(2):244-60.

**วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ**

1. อธิบายความสัมพันธ์ของโรคอ้วนและโรคแทรกซ้อนที่เกิดจากโรคอ้วน
2. อธิบายหลักการพิจารณาการเลือกใช้ยาเพื่อลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ร่วมด้วย ตามแนวทางการรักษา The American Diabetes Association (ADA) guidelines 2023 และแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2566
3. อธิบายข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของกลุ่มยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่มีผลในการลดน้ำหนัก
4. เพื่อให้ทราบข้อมูลของการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่มีข้อบ่งใช้เพื่อลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีในประเทศไทย

## บทนำ

Bramante และคณะ<sup>1</sup> ได้ให้คำนิยามของโรคอ้วนไว้ดังนี้ โรคอ้วน คือ โรคเรื้อรังที่มีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป เป็นภาวะที่ร่างกายมีการสะสมของไขมันมากกว่าปกติ ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการที่ร่างกายได้รับพลังงานเกินกว่าที่ร่างกายต้องการ จึงเกิดการสะสมพลังงานที่เหลือนั้นเอาไว้ในรูปของไขมันตามอวัยวะต่าง ๆ ส่งผลเสียต่อสุขภาพและเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคแทรกซ้อนอื่น ๆ ตามมา ยกตัวอย่างเช่น โรคเบาหวานประเภทที่ 2 โรคหลอดเลือดและหัวใจ โรคความดันโลหิตสูง ภาวะหยุดหายใจขณะหลับ รวมถึงโรคมะเร็งบางประเภท เป็นต้น

แนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและดูแลรักษาโรคอ้วน ปี พ.ศ. 2553 ให้คำนิยามของโรคอ้วนไว้ว่า คือ ภาวะที่มีปริมาณไขมันเพิ่มขึ้นในร่างกายทุกส่วนทั้งไขมันใต้ผิวหนังและไขมันในช่องท้อง ซึ่งโรคอ้วนเกิดจากการที่มีปริมาณไขมันในร่างกาย (body fat) มากเกินกว่าปกติจนมีผลกระทบต่อสุขภาพ<sup>2</sup>

ในปี ค.ศ. 2023 The American Diabetes Association (ADA) guidelines<sup>3</sup> ได้กำหนดดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) ที่ใช้เป็นเกณฑ์คัดกรองภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วน ซึ่งดัชนีมวลกายหมายถึงค่าดัชนีความสัมพันธ์ระหว่างส่วนสูงและน้ำหนักตัว โดยคำนวณจากน้ำหนักตัว (กิโลกรัม) หารด้วยความสูง(เมตร)ยกกำลังสอง และ จัดกลุ่มน้ำหนักตามค่า BMI ดังแสดงในตารางที่ 1

สำหรับประเทศไทยกำหนด BMI สำหรับประเมินภาวะโภชนาการในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปตามแนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและดูแลรักษาโรคอ้วน ปี พ.ศ. 2553<sup>2</sup> ดังตารางที่ 2

เพื่อให้สอดคล้องกับการศึกษาในกลุ่มประชากรทวีปเอเชียและรูปร่างของคนไทย จัดให้ผู้ที่มี BMI ตั้งแต่ 25.0 kg/m<sup>2</sup> เป็นโรคอ้วนระดับ 1a และให้ทุกคนเริ่มตระหนักถึงอันตรายต่อสุขภาพระยะแรกเมื่อมี BMI 23.0 kg/m<sup>2</sup> ขึ้นไป

ตารางที่ 1 การจำแนกระดับภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนตามเกณฑ์ของ ADA guidelines 2023

การจัดกลุ่มน้ำหนัก	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
ภาวะน้ำหนักเกิน	25.0-29.9
โรคอ้วนระดับที่ 1	30.0-34.9
โรคอ้วนระดับที่ 2	35.0-39.9
โรคอ้วนระดับที่ 3	≥40.0

ตารางที่ 2 การจำแนกระดับภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนตามเกณฑ์ของแนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและดูแลรักษาโรคอ้วน พ.ศ. 2553

การจัดกลุ่มน้ำหนัก	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
ภาวะน้ำหนักเกิน	23.0-24.9
โรคอ้วนระดับ 1a	25.0-29.9
โรคอ้วนระดับ 1b	30.0-34.9
โรคอ้วนระดับที่ 2	35.0-39.9
โรคอ้วนระดับที่ 3	≥40.0

รายงานจาก World Obesity Federation 2023<sup>4</sup> พบว่าในปี ค.ศ. 2020 ทั่วโลกมีประชากรเป็นโรคอ้วน 988 ล้านคน และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเป็น 1,600 ล้านคนในปี ค.ศ. 2030 เมื่อความชุกของโรคอ้วนเพิ่มขึ้นส่งผลให้เกิดโรคแทรกซ้อนที่เพิ่มขึ้นทั่วโลกเช่นกัน โดยเฉพาะโรคเบาหวานประเภทที่ 2 (type 2 diabetes mellitus; T2DM) โดยมีรายงานการเกิด T2DM ในประชากรที่เป็นโรคอ้วนถึงร้อยละ 85.2 และคาดการณ์ว่า ปี ค.ศ. 2025 ประชากรมากกว่า 300 ล้านคนทั่วโลกจะเป็นผู้ป่วยโรคอ้วนที่มี T2DM ร่วมด้วย<sup>5</sup> เช่นเดียวกับสถานการณ์ในประเทศไทย ปี ค.ศ. 2022 มีรายงานความชุกของภาวะน้ำหนักเกิน ร้อยละ 14.79 ความชุกโรคอ้วนสูงถึงร้อยละ 40.24 โดยพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงและความชุกของโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่เกิดจากปัญหาโรคอ้วนและพฤติกรรมการใช้ชีวิตมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเป็นลำดับ โดยมีอัตราผู้ป่วยรายใหม่ประมาณหนึ่งแสนคนต่อปี<sup>6</sup>

### พยาธิสภาพความสัมพันธ์ของโรคอ้วนและโรคแทรกซ้อนที่เกิดจากโรคอ้วน

ปี ค.ศ. 2023 Obesity Medicine Association (OMA)<sup>7</sup> ได้จัดว่า โรคอ้วนทำให้เกิดความผิดปกติต่อเซลล์ไขมัน ที่เรียกว่า adiposopathy หรือ sick fat disease ซึ่งจะส่งผลให้ระบบภูมิคุ้มกันและระบบฮอร์โมนของร่างกายทำงานผิดปกติ ระดับกรดไขมันอิสระเพิ่มขึ้นและถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดมากขึ้น นำไปสู่ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) และเบต้าเซลล์ที่ตับอ่อนทำงานผิดปกติ (beta-cell dysfunction) ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าคนปกติ และมีผลต่อการเพิ่มขึ้นของ cytokines เช่น interleukin 6 (IL-6) และ tumor necrosis factor (TNF)-alpha ทำให้เนื้อเยื่อต่าง ๆ เกิดการอักเสบ ฮอร์โมนและสารต่าง ๆ ที่สร้างจากเซลล์ไขมันผิดปกติ จะสามารถนำไปสู่การเกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ความเสื่อมของสมองและระบบประสาท รวมถึงความผิดปกติของฮอร์โมนในระบบอื่น ๆ เช่น โรคเบาหวานประเภทที่ 2 และการเกิดมะเร็งบางชนิด นอกจากนี้การสะสมของเซลล์ไขมัน

และน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นอาจทำให้เกิดโรคได้โดยตรง เช่น โรคข้อเสื่อม ข้ออักเสบ เป็นต้น เนื่องจากทำให้มีแรงกดกระทำต่อข้อเข่าเพิ่มขึ้น รวมถึงการสะสมของเซลล์ไขมันในส่วนลำคออาจทำให้ทางเดินหายใจถูกบีบเกิดภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับได้<sup>8</sup> ดังนั้นเป้าหมายของการรักษาโรคอ้วนที่มี T2DM ร่วมด้วยคือการลดน้ำหนัก พบว่าการลดน้ำหนักได้ร้อยละ 5-10 จากน้ำหนักตัวเริ่มต้น สามารถลดระดับ HbA1c ได้ร้อยละ 0.6-1.0 และลดปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคความดันโลหิตสูง และโรคไขมันในเลือดสูง เป็นต้น<sup>1</sup> ยิ่งไปกว่านั้นหากลดน้ำหนักได้มากกว่าร้อยละ 15 จะสามารถลดความเสี่ยงการเกิดภาวะหยุดหายใจขณะหลับ โรคตับคั่งไขมันที่มีภาวะตับอักเสบรวมถึงอัตราการเสียชีวิต<sup>5</sup>

### การรักษา

ADA guidelines 2023 อธิบายทางเลือกการรักษา กลุ่มผู้ป่วยโรคอ้วนที่มี T2DM ร่วมด้วยว่าสามารถทำได้หลายทางเลือก ได้แก่ 1) ปรับเปลี่ยนแบบแผนการดำเนินชีวิต การออกกำลังกาย (lifestyle modification) 2) การรักษาด้วยยา (pharmacotherapy) และ 3) การผ่าตัด (surgery)<sup>3</sup> สำหรับชาวเอเชียอาจพิจารณาการใช้ทางเลือกการรักษาที่แตกต่างจากประเทศทางตะวันตกตามแนวทางการปฏิบัติการณ์ป้องกันและดูแลรักษาโรคอ้วน พ.ศ. 2553 เนื่องจากเกณฑ์การจำแนกระดับภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนมีความแตกต่างกัน และพิจารณาตามปัจจัยเสี่ยง เส้นรอบเอวเกินเกณฑ์  $\geq 90$  เซนติเมตร (ชาย)  $\geq 80$  เซนติเมตร (หญิง) และโรคร่วม ได้แก่ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูงและโรคหลอดเลือดหัวใจ<sup>2</sup> ซึ่งจะมีรายละเอียดการพิจารณาของแต่ละทางเลือกที่มากกว่า ADA guidelines 2023 ดังสรุปความแตกต่างในตารางที่ 3

### การรักษาด้วยยา

ADA guidelines 2023 แนะนำหลักการรักษา ยาลดระดับน้ำตาลในกลุ่มผู้ป่วยโรคอ้วนที่มี T2DM ร่วมด้วย โดยเป้าหมายของการรักษา คือ ควบคุมระดับน้ำตาลและ

ตารางที่ 3 ทางเลือกการรักษากลุ่มผู้ป่วยโรคอ้วนที่มี T2DM ร่วมด้วย จำแนกตาม BMI

ADA guidelines 2023 <sup>3</sup>		แนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและดูแลรักษาโรคอ้วน พ.ศ.2553 <sup>2</sup>				
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	ปรับเปลี่ยน แบบแผนการ ดำเนินชีวิต	การรักษา ด้วยยา	การผ่าตัด	ปรับเปลี่ยน แบบแผนการ ดำเนินชีวิต	การรักษา ด้วยยา	การผ่าตัด
25.0-26.9	✓			23.0-24.9		
				*ไม่มีปัจจัยเสี่ยง	✓	
				*เส้นรอบเอวเกินเกณฑ์	✓	
				*โรคร่วม	✓	
27.0-29.9	✓	✓		25.0-29.9		
				*ไม่มีปัจจัยเสี่ยง	✓	
				*เส้นรอบเอวเกินเกณฑ์	✓	
				*โรคร่วม	✓	✓ (พิจารณา)
≥30.0	✓	✓	✓	≥30.0		
				*ไม่มีปัจจัยเสี่ยง	✓	✓ (พิจารณา)
				*เส้นรอบเอวเกินเกณฑ์	✓	✓ (พิจารณาในรายที่ อ้วนรุนแรงมาก)
				*โรคร่วม	✓	✓ (พิจารณาในรายที่ อ้วนรุนแรงมาก)

ลดน้ำหนัก? โดยการเลือกใช้ยาลดระดับน้ำตาลจำเป็นต้องพิจารณาว่ายากลุ่มนั้นมีผลกับน้ำหนักตัวหรือไม่ เนื่องจากยาบางกลุ่มทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ได้แก่ sulfonylureas, meglitinides, thiazolidinediones และ insulins ยา กลุ่มไม่มีผลต่อน้ำหนักตัว ได้แก่ dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors, alpha-glucosidase inhibitors และ bile acid sequestrants และยากลุ่มที่ทำให้น้ำหนักตัวลด ได้แก่ biguanides, amylin analogues, sodium glucose co-transporter subtype 2 (SGLT2) inhibitors, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists และ dual glucose-dependent insulinotropic polypeptides/glucagon-like peptide-1 (GIP/GLP-1) receptor agonist ซึ่งเป็นยากลุ่มใหม่ที่ได้รับการรับรองจาก U.S. FDA ในปี ค.ศ. 2023 ว่ามีประสิทธิภาพ ทั้งลดระดับน้ำตาลและลดน้ำหนักได้<sup>10</sup> สำหรับเป้าหมาย การควบคุมระดับน้ำตาลและลดน้ำหนักแนะนำการใช้ metformin เป็นทางเลือกแรกในการรักษา เนื่องจากมี ประโยชน์ในการลด HbA1C ลดน้ำหนัก และลดอัตรา เสี่ยงชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หากผลการรักษา ยังไม่ถึงเป้าหมาย ควรเลือกใช้ยากลุ่มที่มีประสิทธิภาพใน การลดน้ำหนักตัวตั้งแต่ระดับปานกลางขึ้นไปจนถึงสูงมาก ควบคู่กับ metformin หรือสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวได้ ยาที่มี ประสิทธิภาพลดน้ำหนักได้สูงมาก ได้แก่ semaglutide และ tirzepatide ยาที่มีประสิทธิภาพลดน้ำหนักได้สูง ได้แก่ dulaglutide และ liraglutide ยาที่มีประสิทธิภาพ ลดน้ำหนักปานกลาง ได้แก่ กลุ่มยา SGLT2 inhibitors และ กลุ่มยา GLP-1 receptor agonists ตัวอื่นนอกเหนือ จากชื่อยาข้างต้น<sup>9</sup>

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2566<sup>11</sup> แนะนำให้พิจารณาการเริ่มต้นให้การรักษาขึ้นอยู่กับ 1) ระดับน้ำตาลในเลือดและ HbA1C 2) อาการหรือความ รุนแรงของโรค (อาการแสดงของโรคเบาหวานและโรคแทรกซ้อน) 3) สภาพร่างกายของผู้ป่วย ได้แก่ โรคอ้วน โรคอื่น ๆ ที่อาจมีร่วมด้วย การทำงานของตับและไต 4) โรค ร่วมของผู้ป่วย ได้แก่ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหัวใจ ล้มเหลว และหรือโรคไตเรื้อรัง โดยทางเวชปฏิบัติทั่วไป

มักจะเริ่มด้วยการให้ metformin เป็นยาตัวแรกเช่นเดียวกับ ADA guidelines 2023 แต่สำหรับผู้ป่วยเบาหวาน ที่มีโรคอ้วนร่วมควรพิจารณากลุ่มยาที่ทำให้น้ำหนักตัวลด ได้แก่ GLP-1 receptor agonists และ SGLT2 inhibitors ซึ่งสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ metformin ได้ การประเมินผลลัพธ์การรักษาและความปลอดภัย จะ ประเมินใน 3 เดือนแรกของการเริ่มการรักษา ถ้าน้ำหนัก ลดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 จากน้ำหนักตัวเริ่มต้นให้ พิจารณาใช้ยาต่อเนื่อง แต่หากน้ำหนักลดน้อยกว่าร้อยละ 5 แนะนำให้หยุดยาและประเมินทางเลือกการใช้ยาอื่น ๆ หรือเปลี่ยนวิธีการรักษา<sup>3</sup> กลุ่มยาลดระดับน้ำตาลที่มีผล ต่อน้ำหนักตัว ทั้งเพิ่มน้ำหนัก ลดน้ำหนัก และไม่เปลี่ยน- แปลงน้ำหนัก<sup>12-13</sup> แสดงในตารางที่ 4

### กลุ่มยาลดระดับน้ำตาลที่มีผลในการลดน้ำหนักและ ตัวอย่างงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 1. ยากลุ่ม biguanides ได้แก่ metformin

Metformin ได้รับการรับรองจาก U.S. FDA และ จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย(อย.)เป็นยาลำดับแรกใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยเบาหวาน ประเภทที่ 2 มีหลายการศึกษาที่อธิบายกลไกของ metformin ในการลดน้ำหนักดังนี้<sup>13</sup>

1. ลดการสร้างน้ำตาลที่ตับ ลดการดูดซึมน้ำตาล จากทางเดินอาหารและออกฤทธิ์ให้เนื้อเยื่อเพิ่มความ สามารถในการนำน้ำตาลไปใช้
2. กระตุ้นเซลล์ประสาท pro-opiomelanocortin (POMC) ที่ไฮโปทาลามัส ส่งผลเพิ่มการเผาผลาญ พลังงานในร่างกาย และลดความอยากอาหาร
3. เพิ่มประสิทธิภาพฮอร์โมน leptin ซึ่งเป็น ฮอร์โมนที่ผลิตจากเซลล์ไขมัน มีหน้าที่ควบคุมระบบเม-แทบอลิซึมของร่างกาย ยับยั้งความอยากอาหารและเพิ่ม อัตราการใช้พลังงานของร่างกาย<sup>14</sup>
4. เพิ่มความไวของอินซูลิน โรคอ้วนทำให้เกิด ภาวะดื้อต่ออินซูลิน โดยหากร่างกายมีความไวต่ออินซูลิน ต่ำ ส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูง
5. เพิ่มการหลั่งนิวโรเปปไทด์ที่ควบคุมความอิม

**ตารางที่ 4** ตารางสรุปยาลดระดับน้ำตาลที่มีผลต่อน้ำหนัก

กลุ่มยาที่มีผลในการเพิ่มน้ำหนัก	กลุ่มยาที่มีผลในการลดน้ำหนัก	กลุ่มยาที่ไม่เปลี่ยนแปลงน้ำหนัก
Sulfonylureas (เช่น glipizide, glyburide และ glimepiride)	GLP-1 receptor agonists (เช่น exenatide liraglutide และ semaglutide)	DPP-4 inhibitors (เช่น sitagliptin saxagliptin และ linagliptin)
Thiazolidinediones (pioglitazone)	SGLT2 inhibitors (เช่น canagliflozin, dapagliflozin และ empagliflozin)	Alpha-glucosidase inhibitors (acarbose)
Meglitinides (nateglinide และ repaglinide)	Dual GIP/GLP-1 receptor agonist (tirzepatide)	Bile acid sequestrants (เช่น colesevelam)
Insulins	Biguanides (metformin) Amylin analogues (pramlintide)	

DPP-4 = dipeptidyl peptidase 4

GIP/GLP-1 = glucose-dependent insulintropic polypeptides/glucagon-like peptide-1

SGLT2 = sodium glucose co-transporter subtype 2

ของร่างกาย ได้แก่ cholecystikinin (CCK), glucagon-like peptide 1 (GLP-1), peptideYY (PYY) เพื่อส่งสัญญาณไปยังประสาทส่วนไฮโปทาลามัสเพื่อกระตุ้นการหลั่ง cocaine and amphetamine related transcript (CART) และ POMC ร่วมกับลดการทำงานของ neuropeptide Y (NPY) และ agouti-related protein (AgRP) ส่งผลให้เกิดความรู้สึกอิ่ม<sup>15</sup>

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย<sup>16</sup> ได้แก่ ท้องอืด แน่นท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งเกิดขึ้นร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา จึงแนะนำให้เริ่มใช้ยานี้ในขนาดต่ำก่อน และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา

**งานวิจัย metformin สำหรับรักษาโรคอ้วน**

Pu และคณะ ในปี ค.ศ. 2020<sup>17</sup> ศึกษาผลของ metformin สำหรับรักษาโรคอ้วนในประชากรกลุ่มต่าง ๆ 4 กลุ่ม ได้แก่ 1) โรคอ้วนทั่วไปที่ไม่มีโรคแทรกซ้อน 2) ภาวะ impaired fasting glucose (IFG) 3) โรคถุงน้ำรังไข่หลายใบ (polycystic ovary syndrome; PCOS) 4) โรคเบาหวาน (T2DM) โดยรวบรวมงานวิจัยแบบ

meta-analysis จำนวน 21 งานวิจัย จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 1,004 ราย ขนาดยาที่ใช้มีตั้งแต่ 1,000-2,550 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการศึกษาพบว่า metformin สามารถลด BMI ของประชากรทุกกลุ่มโรคได้พอประมาณ มีค่าเฉลี่ยการลดลงของ BMI ที่แตกต่างจาก baseline 0.98 kg/m<sup>2</sup> (weighted mean difference (WMD) -0.98, 95%CI: -1.25, -0.72; p-value 0.998) โรคอ้วนทั่วไปที่ไม่มีโรคแทรกซ้อน WMD -1.31 (95%CI: -2.07, -0.54) ภาวะ IFG WMD -0.60 (95%CI: -1.65, 0.45) PCOS WMD -0.77 (95%CI: -1.88, 0.33) และ T2DM WMD -0.98 (95%CI: -1.28, -0.67) และกลุ่มที่ได้ metformin ขนาดสูง (มากกว่า 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน) มีประสิทธิภาพในการลด BMI ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้ metformin ขนาดต่ำ WMD คือ 1.01 และ 0.88 kg/m<sup>2</sup>ตามลำดับ

**2. ยากลุ่ม amylin analogues** ได้แก่ pramlintide<sup>13</sup>

Amylin เป็นฮอร์โมนที่หลั่งออกมาจากเบต้าเซลล์พร้อมกับอินซูลิน มีหน้าที่ยับยั้งการหลั่งกลูคาگون ยึด

ระยะเวลาการบิบัติตัวของกระเพาะอาหาร และช่วยเพิ่มความอิ่ม ในทางคลินิกนำมาใช้เป็นยารักษาโรคเบาหวานทั้งประเภทที่ 1 และที่ 2 มักใช้ร่วมกับอินซูลินในการรักษาโรคเบาหวาน ช่วยทำให้ผู้ป่วยใช้อินซูลินน้อยลง<sup>10</sup> แต่ยังไม่มีการจำหน่ายในประเทศไทย

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย<sup>18</sup> ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ปวดศีรษะ และภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หากใช้ร่วมกับยาฉีดอินซูลิน

### งานวิจัย pramlintide เสริมคู่กับอินซูลินที่มีผลต่อน้ำหนักตัว

Hollander และคณะ ในปี ค.ศ. 2004<sup>19</sup> ศึกษาประสิทธิภาพของ pramlintide ที่มีผลต่อน้ำหนักตัวในผู้ป่วย T2DM ที่มีภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนที่ใช้อินซูลิน โดยใช้ pramlintide 120 ไมโครกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 2 ครั้งเป็นยาเสริม การศึกษาเป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial; RCT) ระยะเวลา 26 สัปดาห์ จำนวนผู้ป่วย 498 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ pramlintide คู่กับอินซูลิน 254 ราย และกลุ่มที่ได้ placebo คู่กับอินซูลิน 244 ราย ผลการศึกษาพบว่าสัปดาห์ที่ 26 กลุ่มที่ได้ pramlintide มีค่าเฉลี่ยน้ำหนักลดลงจาก baseline 1.5 กิโลกรัม กลุ่มที่ได้ placebo ค่าเฉลี่ยน้ำหนักเพิ่มขึ้น 0.3 กิโลกรัม ดังนั้นความแตกต่างของค่าเฉลี่ยน้ำหนักระหว่าง 2 กลุ่ม คือ -1.8 กิโลกรัม ซึ่งกลุ่มที่ได้ pramlintide สามารถลดน้ำหนักมากกว่ากลุ่มที่ได้ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value < 0.0001) เมื่อศึกษาสัดส่วนของผู้ป่วยที่น้ำหนักลดระหว่างร้อยละ 2.5-5 พบร้อยละ 17 ในกลุ่มที่ได้ pramlintide และร้อยละ 9 ในกลุ่มที่ได้ placebo ( $p$ -value < 0.05) ผู้ป่วยที่น้ำหนักลดระหว่างร้อยละ 5-7.5 พบร้อยละ 5 ในกลุ่มที่ได้ pramlintide และร้อยละ 2 ในกลุ่มที่ได้ placebo ( $p$ -value < 0.05) ด้านความปลอดภัย พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ คือ คลื่นไส้ในระดับน้อยถึงปานกลาง สามารถสรุปได้ว่า การใช้ pramlintide คู่กับยาฉีดอินซูลินซึ่งมีผลเพิ่มน้ำหนักตัว มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักตัวในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนที่

มี T2DM ร่วมด้วยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### 3. ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors

ยากลุ่มนี้ ได้แก่ canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin และ ertugliflozin เป็นต้น ถึงแม้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors จะมีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนัก แต่ยังไม่ได้รับการรับรองจาก U.S. FDA และ ออย. เพื่อใช้ในการลดน้ำหนัก ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่ส่งผลต่อน้ำหนัก<sup>5</sup> มีดังนี้

1. เพิ่มการขับออกของกลูโคสทางปัสสาวะ ประมาณ 75 กรัมต่อวัน คิดเป็นพลังงาน 300 แคลอรีที่ร่างกายสูญเสียไป<sup>16</sup>

2. เหนื่อยทำให้ร่างกายมีอัตราส่วนของอินซูลินต่อกลูคากอนเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ลดการสร้างกลูโคสและเพิ่มการสังเคราะห์โปรตีน กระตุ้นการใช้ไขมันในร่างกายให้เป็นแหล่งพลังงานมากขึ้น

3. เพิ่มความเข้มข้นของ adiponectin ซึ่งเป็นโปรตีนที่สร้างจากเซลล์ไขมันในร่างกาย มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการเผาผลาญพลังงาน ทำให้เกิดการสลายไขมันมากขึ้น น้ำหนักลดลงและลดการสะสมไขมันบริเวณกล้ามเนื้อหัวใจได้

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ การติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะและบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์

### งานวิจัย SGLT2 inhibitors ที่มีผลต่อน้ำหนักตัว

การศึกษาของ Cheong และคณะในปี ค.ศ. 2022<sup>20</sup> ศึกษาประสิทธิภาพของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ที่มีผลต่อการลดน้ำหนักในผู้ป่วย T2DM โดยรวบรวมงานวิจัยแบบ meta-analysis จำนวน 116 งานวิจัย จำนวนผู้ป่วย 98,497 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม 1) กลุ่มที่ได้รับ SGLT2 inhibitors หรือยาผสมระหว่าง SGLT1/SGLT2 inhibitors 2) placebo ผลลัพธ์การศึกษา พบว่า กลุ่มที่ได้รับยามีค่าเฉลี่ยน้ำหนักที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo 1.79 กิโลกรัม (95%CI: -1.93, -1.66;  $p$ -value < 0.001) และ BMI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo 0.71 kg/m<sup>2</sup> (95%CI: -0.94, -0.47;  $p$ -value < 0.001) เมื่อวิเคราะห์ในแต่ละ

ด้วยพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ luseogliflozin ค่าเฉลี่ย น้ำหนักลดลง 2.38 กิโลกรัม (95%CI: -4.54, -0.23;  $p$ -value 0.03) ผู้ป่วยที่ได้รับ canagliflozin ค่าเฉลี่ย น้ำหนักลดลง 2.05 กิโลกรัม (95%CI: -2.40, -1.69;  $p$ -value <0.001) ผู้ป่วยที่ได้รับ empagliflozin ค่าเฉลี่ยน้ำหนักลดลง 1.70 กิโลกรัม (95%CI: -1.94, -1.45;  $p$ -value <0.001) ผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin ค่าเฉลี่ยน้ำหนักลดลง 1.69 กิโลกรัม (95%CI: -1.95, -1.43;  $p$ -value <0.001) และผู้ป่วยที่ได้รับ sotagliflozin ที่เป็นยาสูตรผสม ค่าเฉลี่ยน้ำหนักลดลง 2.29 กิโลกรัม (95%CI: -3.09, -1.50;  $p$ -value <0.001) นอกจากนี้ยังพบว่า การเพิ่มขนาด canagliflozin, empagliflozin และ sotagliflozin มีผลต่อน้ำหนัก โดยการเพิ่มขนาดยาทุก ๆ 5 มิลลิกรัมของ canagliflozin สามารถลด น้ำหนักได้ 0.0139 กิโลกรัม empagliflozin สามารถลด น้ำหนักได้ 0.0878 กิโลกรัม และ sotagliflozin สามารถลดน้ำหนักได้ 0.0246 กิโลกรัม

#### 4. ยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists

ยาที่ได้รับรองให้ใช้รักษาโรคอ้วนจาก U.S. FDA ได้แก่ liraglutide ได้รับการรับรองให้ใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2014 และ semaglutide ได้รับการรับรองให้ใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2021 กลไกการออกฤทธิ์ของยาที่ส่งผลต่อน้ำหนัก<sup>5</sup> มีดังนี้

1. กระตุ้นตัวรับ GLP-1 ที่อยู่ในสมองส่วนที่ควบคุมความอยากอาหารทำให้ลดความอยากอาหาร
2. เพิ่มการหลั่งอินซูลินและยับยั้งการหลั่งกลูคากอน ลดการสลายไกลโคเจนเป็นน้ำตาลและกลูโคส เพิ่มการเผาผลาญคาร์โบไฮเดรต
3. ยืดระยะเวลาการบีบตัวของกระเพาะอาหาร ลดการเคลื่อนไหวของลำไส้ ทำให้รู้สึกอิ่มเร็วขึ้น
4. ลดการสร้างน้ำตาลที่ตับ ลดการดูดซึมน้ำตาลจากทางเดินอาหารและออกฤทธิ์ให้เนื้อเยื่อเพิ่มความ สามารถในการนำน้ำตาลไปใช้

นอกจากได้รับการรับรองจาก U.S. FDA แล้วยังได้รับการขึ้นทะเบียนให้ใช้ในประเทศไทยด้วยข้อบ่งใช้ลด น้ำหนัก ขนาดความแรงของ liraglutide ที่ได้รับการขึ้น

ทะเบียนในประเทศไทย<sup>21</sup> คือ 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร เป็นยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง ใช้ได้ตั้งแต่ผู้ป่วยที่มี BMI  $\geq 30.0$  หรือ BMI 27.0-30.0  $\text{kg/m}^2$  และมีปัญหาสุขภาพที่เกี่ยวข้องกับน้ำหนัก เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ หรือภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ การปรับขนาดยา liraglutide เริ่มที่ขนาด 0.6 มิลลิกรัมในสัปดาห์แรก เพิ่มเป็น 1.2 มิลลิกรัมในสัปดาห์ที่สอง เพิ่มเป็น 1.8 มิลลิกรัมในสัปดาห์ที่สาม เพิ่มเป็น 2.4 มิลลิกรัมในสัปดาห์ที่สี่ และสัปดาห์ที่ 5 เป็นต้นไปใช้ขนาด 3 มิลลิกรัมซึ่งเป็นขนาดยาที่ให้ผลต่อการรักษา และความแรงของ semaglutide ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย มีทั้งหมด 5 ความแรง ดังนี้ 0.25, 0.5, 1, 1.7 และ 2.4 มิลลิกรัมต่อขนาดยา<sup>22-26</sup> เป็นยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ใช้ได้ตั้งแต่ผู้ป่วยที่มี BMI  $\geq 30.0$  หรือ BMI 27.0-30.0  $\text{kg/m}^2$  และมีปัญหาสุขภาพที่เกี่ยวข้องกับน้ำหนัก เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ หรือภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับเช่นเดียวกับ liraglutide การปรับขนาดยา semaglutide เริ่มที่ขนาด 0.25 มิลลิกรัมในสัปดาห์ที่ 1-4 ต่อไปเพิ่มขนาดยาเป็น 0.5 มิลลิกรัมในสัปดาห์ที่ 5-8 เพิ่มขนาดยาเป็น 1 มิลลิกรัมในสัปดาห์ที่ 9-12 เพิ่มขนาดยาเป็น 1.7 มิลลิกรัมในสัปดาห์ที่ 13-16 และเข้าสู่ขนาดที่ให้ผลต่อการรักษา คือ 2.4 มิลลิกรัมในสัปดาห์ที่ 17 เป็นต้นไป<sup>27</sup>

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์สัมพันธ์กับขนาดยา ดังนั้นควรเริ่มยาที่ขนาดต่ำและค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว

#### งานวิจัย liraglutide 3 มิลลิกรัม (SCALE Diabetes trial)

Davies และคณะ ในปี ค.ศ. 2015<sup>28</sup> ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา liraglutide 3 มิลลิกรัมเปรียบเทียบกับ liraglutide 1.8 มิลลิกรัมและ placebo บริหารยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยโรคอ้วนหรือน้ำหนักเกินที่มี T2DM ร่วมด้วย ทำการศึกษา 56 สัปดาห์ จำนวนผู้ป่วย 846 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่

ได้รับ liraglutide 3 มิลลิกรัม 423 ราย กลุ่มที่ได้รับ liraglutide 1.8 มิลลิกรัม 211 ราย และ placebo 212 ราย การบริหารยา liraglutide เริ่มที่ 0.6 มิลลิกรัมจากนั้นค่อย ๆ เพิ่มขึ้นสัปดาห์ละ 0.6 มิลลิกรัม ซึ่งจะถึงขนาดยา 1.8 มิลลิกรัมในสัปดาห์ที่ 2 และขนาดยา 3 มิลลิกรัมในสัปดาห์ที่ 4 ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ liraglutide 3 มิลลิกรัม มีน้ำหนักลดลงเฉลี่ย 6.4 กิโลกรัมคิดเป็นร้อยละ 6 กลุ่มที่ได้ liraglutide 1.8 มิลลิกรัม มีน้ำหนักลดลงเฉลี่ย 5 กิโลกรัมคิดเป็นร้อยละ 4.7 และกลุ่ม placebo มีน้ำหนักลดลงเฉลี่ย 2.2 กิโลกรัมคิดเป็นร้อยละ 2.2 estimated treatment difference (ETD) ระหว่าง liraglutide 3 มิลลิกรัมและ placebo เท่ากับ -4.00 (95%CI: -5.10, -2.90;  $p$ -value <0.001) และ ETD ระหว่าง liraglutide 1.8 มิลลิกรัมและ placebo เท่ากับ -2.71 (95%CI: -4.00, -1.42;  $p$ -value <0.001) และเมื่อศึกษา น้ำหนักที่ลดจาก baseline มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 พบร้อยละ 54.3 ในกลุ่มที่ได้ liraglutide 3 มิลลิกรัม ร้อยละ 40.4 ในกลุ่มที่ได้ liraglutide 1.8 มิลลิกรัม และร้อยละ 21.4 ในกลุ่ม placebo ซึ่งผลลัพธ์ที่ได้เป็นไปในทิศทางเดียวกับน้ำหนักที่ลดจาก baseline มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 นั่นคือ กลุ่มที่ได้ liraglutide 3 มิลลิกรัม มีน้ำหนักที่ลดลงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้านความปลอดภัย อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด ปวดท้อง เป็นต้น โดยพบมากที่สุดในกลุ่มที่ได้ liraglutide 3 มิลลิกรัม ร้อยละ 65.2 รองลงมา คือ กลุ่มที่ได้ liraglutide 1.8 มิลลิกรัม และ placebo ร้อยละ 56.2 และ 39.2 ตามลำดับ จึงสามารถสรุปการศึกษาได้ว่า liraglutide 3 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคอ้วนหรือภาวะน้ำหนักเกินที่มี T2DM ร่วมด้วย มากกว่าขนาด 1.8 มิลลิกรัมและ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### งานวิจัย semaglutide 2.4 มิลลิกรัม (STEP 2 trial)

Davies และคณะในปี ค.ศ. 2021<sup>29</sup> ศึกษาประ-  
สิทธิภาพและความปลอดภัยของยา semaglutide 2.4

มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับ semaglutide 1 มิลลิกรัม (ขนาดยาที่ได้รับการรับรองให้ใช้ใน T2DM) และ placebo ศึกษาแบบ RCT อยู่ในระยะที่ 3 ทำการศึกษา 68 สัปดาห์ จำนวนผู้ป่วย 1,210 รายที่เป็นโรคอ้วนหรือน้ำหนักเกินและมี T2DM ร่วมด้วย บริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับ semaglutide 2.4 มิลลิกรัม 404 ราย กลุ่มที่ได้ semaglutide 1 มิลลิกรัม 403 ราย และ placebo 403 ราย การบริหารยา semaglutide เริ่มที่ 0.25 มิลลิกรัมจากนั้นค่อย ๆ เพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่กำหนดในทุก ๆ 4 สัปดาห์จนได้ขนาดยาที่ต้องการ ผลการศึกษาพบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo กลุ่มที่ได้ semaglutide 2.4 มิลลิกรัม น้ำหนักลดลงจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ร้อยละ 3.42 และร้อยละ 9.64 ตามลำดับ ETD เท่ากับร้อยละ -6.21 (95%CI: -7.28, -5.15;  $p$ -value <0.001) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่าง semaglutide 2 ขนาด กลุ่มที่ได้รับ semaglutide 1 มิลลิกรัม น้ำหนักลดลงจาก baseline ร้อยละ 6.99 ETD เท่ากับร้อยละ -2.65 (95%CI: -3.66, -1.64;  $p$ -value <0.001) และเมื่อศึกษาน้ำหนักที่ลดจาก baseline มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 พบร้อยละ 68.8 ในกลุ่มที่ได้รับ semaglutide 2.4 มิลลิกรัม ร้อยละ 57.1 ในกลุ่มที่ได้รับ semaglutide 1.0 มิลลิกรัม และ ร้อยละ 28.5 ในกลุ่มที่ได้รับ placebo ซึ่งผลลัพธ์ที่ได้เป็นไปในทิศทางเดียวกับน้ำหนักที่ลดจาก baseline มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 และ 15 นั่นคือ กลุ่มที่ได้รับ semaglutide 2.4 มิลลิกรัม มีน้ำหนักที่ลดลงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้านความปลอดภัย อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ท้องผูก และโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน โดยพบในกลุ่มที่ได้รับ semaglutide 2.4 มิลลิกรัมมากที่สุด รองลงมา คือ semaglutide 1 มิลลิกรัม และ placebo ตามลำดับ สามารถสรุปได้ว่า semaglutide 2.4 มิลลิกรัมมีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคอ้วนหรือภาวะน้ำหนักเกินที่มี T2DM มากกว่าขนาด 1 มิลลิกรัมและ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## 5. ยากลุ่ม dual GIP/GLP-1 receptor agonist ได้แก่ tirzepatide

Tirzepatide เป็นยาใหม่ที่ได้รับการรับรองจาก U.S. FDA ในปี ค.ศ. 2023<sup>30</sup> ว่ามีประสิทธิภาพทั้งลดระดับน้ำตาลและลดน้ำหนักได้ แต่ยังไม่มีการจำหน่ายในประเทศไทย tirzepatide มีทั้งหมด 6 ความแรง<sup>31</sup> ดังนี้ 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5 และ 15 มิลลิกรัม ซึ่งการปรับขนาด tirzepatide เริ่มที่ขนาด 2.5 มิลลิกรัมในสัปดาห์ที่ 1-4 และเพิ่มเป็น 5 มิลลิกรัมในสัปดาห์ที่ 5 เป็นต้นไป สามารถเพิ่มขนาดยาได้สัปดาห์ละ 2.5 มิลลิกรัม ซึ่งขนาดยาสูงสุดคือ 15 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ออกฤทธิ์เป็น glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor agonist และ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist จึงช่วยเสริมฤทธิ์กัน ส่งผลต่อการเพิ่มกระตุ้นการหลั่งอินซูลินและยับยั้งการหลั่งกลูคากอน หน้าที่ของ GIP และ GLP-1 ที่มีผลต่อกลูโคสและเมแทบอลิซึมของพลังงาน ดังนี้

1. บริเวณตับอ่อนมีทั้งเซลล์ alpha และ beta สามารถพบได้ทั้งฮอร์โมน GIP และ GLP-1 โดยเซลล์ alpha ทำหน้าที่ยับยั้งการหลั่งกลูคากอน เซลล์ beta ทำหน้าที่เพิ่มการสร้างและการสังเคราะห์อินซูลิน
2. กระตุ้นตัวรับ GLP-1 ที่อยู่ในสมองส่วนที่ควบคุมความอยากอาหารทำให้ลดความอยากอาหาร
3. ที่ระบบทางเดินอาหาร GLP-1 ลดการเคลื่อนไหวของลำไส้ และ ยืดระยะเวลาการบิตัวของกระเพาะอาหาร
4. GIP เพิ่มการสลายไขมันบริเวณเนื้อเยื่อไขมัน อากาศไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย อุบัติการณ์การเกิดอากาศไม่พึงประสงค์นั้นสัมพันธ์กับขนาดยา พบว่า tirzepatide 15 มิลลิกรัม เกิดอากาศไม่พึงประสงค์ร้อยละ 66 tirzepatide 10 มิลลิกรัม เกิดอากาศไม่พึงประสงค์ร้อยละ 51 tirzepatide 5 มิลลิกรัม เกิดอากาศไม่พึงประสงค์ร้อยละ 32.7

### งานวิจัย tirzepatide (SURMOUNT-2 trial)

Gravey และคณะ ในปี ค.ศ. 2023<sup>32</sup> ศึกษาประสิทธิภาพในการจัดการน้ำหนักและความปลอดภัยของ

tirzepatide 10 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับ tirzepatide 15 มิลลิกรัม และ placebo บริหารยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยโรคอ้วนที่มี T2DM ร่วมด้วย (SURMOUNT-2) การศึกษานี้อยู่ในระยะที่ 3 ทำการศึกษาแบบ RCT ระยะเวลาการศึกษา 72 สัปดาห์ จำนวนผู้ป่วย 938 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับ tirzepatide 10 มิลลิกรัม 312 ราย กลุ่มที่ได้รับ tirzepatide 15 มิลลิกรัม 311 รายและกลุ่มที่ได้รับ placebo 3,215 ราย การบริหารยา tirzepatide เริ่มที่ขนาด 2.5 มิลลิกรัมใน 4 สัปดาห์แรกจากนั้นค่อย ๆ เพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่กำหนด (2.5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์) จนได้ขนาดยาที่ต้องการ ผลลัพธ์การศึกษา พบว่า ที่ 72 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลงจาก baseline ของกลุ่มที่ได้รับ tirzepatide 15 มิลลิกรัมลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ tirzepatide 10 มิลลิกรัมและกลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ร้อยละ 14.7, 12.8 และ 3.2 ตามลำดับ ETD ระหว่าง tirzepatide 15 มิลลิกรัม และ placebo เท่ากับ -11.6 (95%CI: -13.0, -10.1;  $p$ -value <0.0001) ในขณะที่ ETD ระหว่าง tirzepatide 10 มิลลิกรัม และ placebo เท่ากับ -9.6 (95%CI: -11.1, -8.1;  $p$ -value <0.0001) และเมื่อศึกษาน้ำหนักที่ลดจาก baseline มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 พบร้อยละ 82.8 ในกลุ่มที่ได้รับ tirzepatide 15 มิลลิกรัม ร้อยละ 79.2 ในกลุ่มที่ได้รับ tirzepatide 10 มิลลิกรัม และ ร้อยละ 32.5 ในกลุ่มที่ได้รับ placebo ซึ่งผลลัพธ์ที่ได้เป็นไปในทิศทางเดียวกับน้ำหนักที่ลดจาก baseline มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 นั่นคือกลุ่มที่ได้รับ tirzepatide 15 มิลลิกรัมมีน้ำหนักที่ลดลงมากกว่ากลุ่มอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยลดลงถึงร้อยละ 30.8

อากาศไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ความรุนแรงอยู่ในระดับน้อยถึงปานกลาง ดังนั้นจึงสามารถสรุปได้ว่า tirzepatide 15 มิลลิกรัมมีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคอ้วนที่มี T2DM ร่วมด้วยมากกว่าขนาด 10 มิลลิกรัมและ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีพบอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าขนาดอื่น ๆ

จากข้อมูลข้างต้น ADA guidelines ปี ค.ศ. 2023 จึงได้สรุปข้อมูลของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่มีผลลดน้ำหนักตัวไว้ดังแสดงใน **ตารางที่ 5**<sup>9,33</sup>

### บทสรุป

โรคอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้เกิดโรคต่างๆ มากมาย เป้าหมายสำคัญที่จะลดอุบัติการณ์ของโรคคือการควบคุมน้ำหนัก ซึ่งสามารถทำได้ทั้งวิธีไม่ใช้ยาและการใช้ยารักษา จากข้อมูลของ ADA guidelines 2023 แนะนำให้เริ่มใช้ยา เมื่อ BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 27 kg/m<sup>2</sup> แต่แนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและดูแลรักษาโรคอ้วน พ.ศ.2553 ที่จำแนกระดับภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนตามเกณฑ์ประชากรทวีปเอเชีย แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยยาเมื่อ BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 25 kg/m<sup>2</sup> และมีโรคร่วม ได้แก่ โรคเบาหวานประเภทที่ 2 โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูงและโรคหลอดเลือดหัวใจ ในปัจจุบันมียาลดระดับน้ำตาลเลือดบางกลุ่มที่นอกจากจะมีประสิทธิภาพในการลดระดับ HbA1c แล้วยังสามารถลดน้ำหนักได้ด้วยกลไกที่แตกต่างกัน เช่น ลดความอยากอาหาร ลดการสร้างน้ำตาลที่ตับ ยับยั้งการหลั่งกลูคากอนเพิ่มความไวของอินซูลิน ลดการเคลื่อนไหวลำไส้ ยืดระยะเวลาการบิตัวของกระเพาะอาหาร เป็นต้น กลุ่มยาเหล่านี้ ได้แก่ biguanides, amylin analogues, SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists และ dual GIP/GLP-1 receptor agonist ทางเวชปฏิบัติทั้ง ADA guidelines 2023 และแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2566 แนะนำการใช้ metformin เป็นทางเลือกแรกในการรักษา เนื่องจากมีประโยชน์ในการลด HbA1C ลดน้ำหนักและลดอัตราเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

เลือด หากผลลัพธ์ยังไม่เข้าสู่เป้าหมาย ควรพิจารณาเลือกยากกลุ่มที่มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักตัวตั้งแต่ระดับปานกลางขึ้นไปจนถึงสูงมากควบคู่กับ metformin หรือสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวได้ ซึ่ง U.S. FDA ได้รับรองยาลดระดับน้ำตาลในเลือดว่ามีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนัก 3 รายการด้วยกัน ได้แก่ liraglutide ได้รับการรับรองให้ใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2014 semaglutide ได้รับการรับรองให้ใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2021 และล่าสุดในปี ค.ศ. 2023 tirzepatide ได้รับการรับรองให้ใช้สำหรับรักษาผู้ที่มีภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนว่ามีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยากกลุ่มลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่น ๆ สำหรับประเทศไทย ยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในไทยสำหรับข้อบ่งใช้การลดน้ำหนัก ได้แก่ liraglutide รูปแบบ prefilled pen ความแรง 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และ semaglutide รูปแบบ Flextouch® ทั้งหมด 5 ความแรง ได้แก่ 0.25, 0.5, 1, 1.7 และ 2.4 มิลลิกรัมต่อขนาดยา ส่วน tirzepatide ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย ด้านอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยในทุกกลุ่มยาลดระดับน้ำตาลในเลือด คือพบอาการทางเดินอาหารมากที่สุด เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ไม่สบายท้อง เป็นต้น ยกเว้น ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors พบการติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะและบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ได้บ่อย ผลลัพธ์การรักษา แนะนำให้ประเมินใน 3 เดือนแรกของการเริ่มการรักษา ถ้าน้ำหนักลดได้ตามเป้าหมายให้ใช้ยาต่อไปอย่างต่อเนื่อง แต่หากน้ำหนักลดน้อยกว่าเป้าหมายให้พิจารณาหาทางเลือกอื่น ๆ ในการรักษา เพื่อให้สามารถลดทั้งระดับน้ำตาลและการลดน้ำหนักตัวซึ่งมีผลช่วยป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อน และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

ตารางที่ 5 ข้อมูลของยาโรคเบาหวานที่มีผลในการลดน้ำหนัก

กลุ่มยา	การรับรองจาก U.S. FDA	การขึ้นทะเบียนในประเทศไทย	กลไกของยาที่มีผลต่อน้ำหนัก	การลดลงของน้ำหนัก	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย
Biguanides	ไม่ได้รับการรับรอง	ไม่ได้รับการขึ้นทะเบียน	กลไกของ metformin ในการลดน้ำหนัก <sup>13-15</sup> 1. ลดการสร้างน้ำตาลที่ตับ 2. กระตุ้นเซลล์ประสาท POMC 3. เพิ่มประสิทธิภาพของฮอร์โมน leptin 4. เพิ่มความไวของอินซูลิน 5. เพิ่มการหลั่งนิวโรเปปไทด์	2-4 กิโลกรัม <sup>13</sup>	อาการทางทางเดินอาหาร <sup>16</sup> ได้แก่ ท้องอืด แน่นท้อง คลื่นไส้ อาเจียน
Amylin analogues	ไม่ได้รับการรับรอง	ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย	กลไกของ pramlintide ในการลดน้ำหนัก <sup>10,13</sup> 1. ยับยั้งการหลั่งกลูคากอน 2. ยับยั้งระยะเวลาการจับตัวของกระเพาะอาหาร	2-5 กิโลกรัม <sup>34</sup>	ได้แก่ <sup>18</sup> คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ปวดศีรษะ และภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหากใช้ร่วมกับยาลดอินซูลิน
SGLT2 inhibitors	ไม่ได้รับการรับรอง	ไม่ได้รับการขึ้นทะเบียน	กลไกของ SGLT2 inhibitors ในการลดน้ำหนัก <sup>5</sup> 1. เพิ่มการขับออกของกลูโคสทางปัสสาวะ 2. เพิ่มอัตราส่วนอินซูลินต่อกลูคากอน 3. เพิ่มความเข้มข้นของ adiponectin	2-5 กิโลกรัม ขึ้นอยู่กับขนาดยา <sup>35</sup>	ได้แก่ <sup>36</sup> การติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะและบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์

ตารางที่ 5 ข้อมูลของยารักษาโรคเบาหวานที่มีผลในการลดน้ำหนัก (ต่อ)

กลุ่มยา	การรับรองจาก U.S. FDA	การขึ้นทะเบียนในประเทศไทย	กลไกของยาที่มีผลต่อน้ำหนัก	การลดลงของน้ำหนัก	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย
GLP-1 receptor agonists	Liraglutide ความแรง 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร	Liraglutide <sup>21</sup> รูปแบบ pre-filled pen ความแรง 6 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร	กลไกของ GLP-1 receptor agonists ในการลดน้ำหนัก <sup>5</sup> 1. ลดความอยากอาหารโดยการกระตุ้นตัวรับ GLP-1 ที่อยู่ในสมอง 2. เพิ่มการหลั่งอินซูลินและยับยั้งการหลั่งกลูคากอน 3. ยืดระยะเวลาการบีบตัวของกระเพาะอาหาร 4. ลดการสร้างน้ำตาลที่ตับ	3-8 กิโลกรัมขึ้นอยู่กับขนาดยา <sup>5</sup>	อาการทางทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย
Dual GIP/GLP-1 receptor agonist	Tirzepatide ความแรง 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5 และ 15 มิลลิกรัม <sup>31</sup>	Semaglutide <sup>22-26</sup> รูปแบบ flextouch ความแรง 0.25, 0.5, 1, 1.7 และ 2.4 มิลลิกรัมต่อขนาดยา ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย	กลไกของ tirzepatide ในการลดน้ำหนัก <sup>30</sup> 1. ยับยั้งการหลั่งกลูคากอน 2. เพิ่มการสร้างและสังเคราะห์อินซูลิน 3. ลดความอยากอาหารโดยการกระตุ้นตัวรับ GLP-1 ที่อยู่ในสมอง 4. ลดการเคลื่อนไหวไตได้ ยืดระยะเวลาการบีบตัวของกระเพาะอาหาร 5. เพิ่มการสลายไขมันบริเวณเนื้อเยื่อไขมัน	5-12 กิโลกรัมขึ้นอยู่กัขนาดยา <sup>37</sup>	อาการทางทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย

GIP/GLP-1 = glucose-dependent insulinotropic polypeptides/glucagon-like peptide-1; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; POMC = pro-opiomelanocortin

SGLT2 = sodium glucose co-transporter subtype 2

## เอกสารอ้างอิง

1. Bramante CT, Lee CJ, Gudzone KA. Treatment of obesity in patients with diabetes. *Diabetes Spectr.* 2017;30(4):237-43. doi: 10.2337/ds17-0030.
2. กรมการแพทย์ สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์. แนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและดูแลรักษาโรคอ้วน [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2553 [สืบค้นเมื่อ 5 ธ.ค. 2566]. สืบค้นจาก: [http://www.imrta.dms.moph.go.th/imrta/images/pdf\\_cpg/2553/53-4.pdf](http://www.imrta.dms.moph.go.th/imrta/images/pdf_cpg/2553/53-4.pdf)
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S128-39. doi: 10.2337/dc23-S008.
4. World Obesity Federation. *World Obesity Atlas 2023.* [Internet]. London: World Obesity Federation; 2023 [cited 2023 Jul 29]. Available from: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>
5. Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, Pastore I, Plebani L, Lunati ME, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. *Pharmacol Res.* 2021;171:105782. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105782.
6. Intarakamhang P, Chansaenwilai P, Kaewput W, Thakhampaeng P, Lertwanichwattana T, Intarakamhang U. Prevalence and factors of overweight and obesity among medical personnel in a district hospital. *J Med Assoc Thai.* 2023;106(10):956-64. doi: 10.35755/jmedassocthai.2023.10.13896.
7. Bays HE, Bindlish S, Clayton TL. Obesity, diabetes mellitus, and cardiometabolic risk: an Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2023. *Obes Pillars.* 2023;5:100056. doi: 10.1016/j.obpill.2023.100056.
8. กิตติยศ ยศสมบัติ. บทบาทของเภสัชกรชุมชนในการรักษาโรคอ้วน [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2561 [สืบค้นเมื่อ 5 ธ.ค. 2566]. สืบค้นจาก: [https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article\\_detail&subpage=article\\_detail&id=475](https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=475)
9. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023; 46(Suppl 1):S140-57. doi: 10.2337/dc23-S009.
10. Chen S. New trial results position Mounjaro for FDA weight loss drug approval [Internet]. San Francisco: The diaTribe Foundation; 2023 [cited 2023 Jul 16]. Available from: <https://diatribe.org/new-lilly-trial-results-show-big-weight-loss-results-positioning-mounjaro-obesity-drug-approval>
11. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์ สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี, สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2566 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี และ สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย; 2566 [สืบค้นเมื่อ 5 ธ.ค. 2566]. สืบค้นจาก: <https://www.uckkpho.com/wp-content/uploads/2023/08/CPG.DM2566.pdf>
12. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary. *Endocr Pract.* 2020;26(1):107-39. doi: 10.4158/CS-2019-0472.
13. Kahan S, Fujioka K. Obesity pharmacotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Spectr.* 2017;30(4):250-7. doi: 10.2337/ds17-0044.
14. ต่อศักดิ์ อินทรไพโรจน์, ปัทมวรรณ เพ็ญก่อง, ฮอริโมนจากเนื้อเยื่อไขมัน: เลปติน อดิโพนคติน และ รีซิปติน. *วารสารไทยโภชนาการ.* 2554;6(1):139-54. doi: 10.14456/tbps.2011.10.
15. อรภา สุธีโรจน์ตระกูล. การรักษาโรคอ้วนในวัยรุ่น. *จุฬาลงกรณ์เวชสาร.* 2561;62(6):1067-80. doi: 10.14456/clmj.2018.21.
16. Barlow B, Barlow A. Management of obesity in

- patients with diabetes. US Pharm [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 16];46(11):31-42. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/management-of-obesity-in-patients-with-diabetes>
17. Pu R, Shi D, Gan T, Ren X, Ba Y, Huo Y, et al. Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11: 2042018820926000. doi: 10.1177/2042018820926000.
  18. Dehestani B, Stratford NR, le Roux CW. Amylin as a future obesity treatment. *J Obes Metab Syndr.* 2021;30(4):320-5. doi: 10.7570/jomes21071.
  19. Hollander P, Maggs DG, Ruggles JA, Fineman M, Shen L, Kolterman OG, et al. Effect of pramlintide on weight in overweight and obese insulin-treated type 2 diabetes patients. *Obes Res.* 2004;12(4):661-8. doi: 10.1038/oby.2004.76.
  20. Cheong AJY, Teo YN, Teo YH, Syn NL, Ong HT, Ting AZH, et al. SGLT inhibitors on weight and body mass: a meta-analysis of 116 randomized-controlled trials. *Obesity (Silver Spring).* 2022;30(1):117-28. doi: 10.1002/oby.23331.
  21. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. SAXENDA® [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2566 [สืบค้นเมื่อ 4 ธ.ค. 2566]. สืบค้นจาก: [http://pertento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/pop-up\\_drug\\_ex.aspx?Newcode=U1DR1C10B2601500311C](http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C10B2601500311C)
  22. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. WEGOVY® 0.25 MG FLEXTOUCH [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2566 [สืบค้นเมื่อ 4 ธ.ค. 2566]. สืบค้นจาก: [http://pertento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/pop-up\\_drug\\_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1072661505311C](http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1072661505311C)
  23. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. WEGOVY® 0.5 MG FLEXTOUCH [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2566 [สืบค้นเมื่อ 4 ธ.ค. 2566]. สืบค้นจาก: [http://pertento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/pop-up\\_drug\\_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1072661505411C](http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1072661505411C)
  24. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. WEGOVY® 1 MG FLEXTOUCH [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2566 [สืบค้นเมื่อ 4 ธ.ค. 2566]. สืบค้นจาก: [http://pertento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/pop-up\\_drug\\_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1072661505511C](http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1072661505511C)
  25. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. WEGOVY® 1.7 MG FLEXTOUCH [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2566 [สืบค้นเมื่อ 4 ธ.ค. 2566]. สืบค้นจาก: [http://pertento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/pop-up\\_drug\\_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1072661505611C](http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1072661505611C)
  26. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. WEGOVY® 2.4 MG FLEXTOUCH [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2566 [สืบค้นเมื่อ 4 ธ.ค. 2566]. สืบค้นจาก: [http://pertento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/pop-up\\_drug\\_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1072661505711C](http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1072661505711C)
  27. Novo Nordisk Inc. Wegovy® dosing schedule for adults. Plainsboro (NJ): Novo Nordisk Inc.; 2023 [cited 2023 Dec 5]. Available from: <https://www.wegovy.com/taking-wegovy/dosing-schedule.html>
  28. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjødth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(7):687-99. doi: 10.1001/jama.2015.9676.
  29. Davies MJ, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021. 397(10278):971-84. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
  30. Min T, Bain SC. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: The SURPASS clinical trials. *Diabetes Ther.* 2021;12(1):143-57. doi: 10.1007/s13300-020-00981-0.
  31. Eli Lilly and Company. ZEPBOUND® (tirzepatide) injection, for subcutaneous use [Internet]. Indianapolis: Eli Lilly and Company; 2023 [cited 2023

- Dec 5]. Available from: <https://pi.lilly.com/us/zep-bound-uspi.pdf>
32. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10402):613-26. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
33. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.
34. Tuttle KR. Chapter 11 - Complications and management of chronic kidney disease: diabetes. In: ScienceDirect [Internet]. Amsterdam: Elsevier Inc; 2010 [cited 2023 Jul 16]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978143770987200011X>
35. Janež A, Fioretto P. SGLT2 inhibitors and the clinical implications of associated weight loss in type 2 diabetes: A narrative review. *Diabetes Ther*. 2021; 12(8):2249-61. doi: 10.1007/s13300-021-01104-z.
36. เกียรติเกรียงไกร โภยรัตน์โกศล, ณรรฐนน กาญจนถม. ความปลอดภัยของการใช้ยากด sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus) [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม; 2559 [สืบค้นเมื่อ 8 ก.ย. 2566]. สืบค้นจาก: [https://ccpe.pharmacy-council.org/index.php?option=article\\_detail&subpage=article\\_detail&id=141](https://ccpe.pharmacy-council.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=141)
37. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):169. doi: 10.1186/s12933-022-01604-7.

## Ritlecitinib: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคผมร่วงเป็นหย่อม

### Ritlecitinib: A New Approach for Alopecia areata



การศึกษาต่อเนื่อง  
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-08-2567

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2567

วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2568

สุวิชชา 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

Ritlecitinib เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม selective Janus kinase3 (JAK3) / Tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma (TEC) inhibitor ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในวันที่ 23 มิถุนายน ค.ศ. 2023 สำหรับการรักษาโรคผมร่วงเป็นหย่อม ยาออกฤทธิ์ยับยั้ง JAK3 และ TEC family โดยไปปิดกั้น adenosine triphosphate binding site แบบไม่ผันกลับซึ่งส่งผลในการยับยั้งสัญญาณของตัวรับ gamma-chain สำหรับโมเลกุลส่งสัญญาณ IL-15 และ IL-21 รวมทั้งยับยั้งการทำลายเซลล์ของ CD8+ T cell และ natural killer cell ซึ่งทั้งหมดนี้เป็นสาเหตุของการเกิดโรคผมร่วงเป็นหย่อม ข้อดีของ ritlecitinib เมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม JAK inhibitor ตัวอื่น ๆ คือ ยาไม่ส่งผลกระทบต่อทางคลินิกในการยับยั้ง JAK1/JAK2 รวมถึงผลทางเภสัชพลศาสตร์ เช่น การเพิ่มระดับคอเลสเตอรอลและค่าเอนไซม์ตับ การเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำและภาวะโลหิตจาง อย่างไรก็ตามการศึกษาถึงความปลอดภัยในระยะยาวของ ritlecitinib ยังคงมีข้อมูลไม่มากนัก ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องติดตามผลการศึกษาในระยะยาวเพิ่มเติมต่อไป

#### Abstract

Ritlecitinib is the first selective Janus kinase 3 (JAK3) and Tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma (TEC) inhibitor to be approved by the United States Food and Drug Administration on June 23, 2023, for the treatment of alopecia areata. The drug works by inhibiting JAK3 and the TEC kinase family through the irreversible blockade of the adenosine triphosphate (ATP) binding site. This inhibition results in the suppression of signaling through gamma-chain receptors for cytokines IL-15 and IL-21, as well as the prevention of the destruction of CD8+ T cells and natural killer cells, all of which contribute to alopecia areata. An advantage of ritlecitinib, compared to other JAK inhibitors, is that it does not exhibit clinical effects associated with JAK1/JAK2 inhibition, including pharmacodynamic effects such as increased cholesterol levels and elevated liver enzymes, as well as a reduced incidence of

รับบทความ: 8 ตุลาคม 2566

แก้ไข: 20 กรกฎาคม 2567

ตอบรับ: 6 สิงหาคม 2567

*thrombocytopenia and anemia. However, there is limited research on the long-term safety of ritlecitinib, therefore, additional long-term studies are necessary.*

**คำสำคัญ:** ritlecitinib; JAK3/TEC inhibitor; โรคผมร่วงเป็นหย่อม

**Keyword:** ritlecitinib; JAK3/TEC inhibitor; alopecia areata

**การอ้างอิงบทความ:**

สุวิชชา สเวกกุลชล. Ritlecitinib: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคผมร่วงเป็นหย่อม. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(2):261-71.

**Citation:**

Sawekkulchol S. Ritlecitinib: a new approach for alopecia areata. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(2):261-71.

**วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ**

1. สามารถอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับ ritlecitinib ในด้านเภสัชวิทยาและด้านการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิก
2. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการบริบาลทางเภสัชกรรมในการดูแลผู้ป่วยได้

**บทนำ**

โรคผมร่วงเป็นหย่อม (alopecia areata; AA) เป็นโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองชนิดหนึ่งซึ่งทำให้เกิดผมร่วงเป็นหย่อม โดยพบเป็นอันดับ 2 รองจากโรคผมร่วงที่เกิดจากกรรมพันธุ์ (androgenetic alopecia) ซึ่งส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยในทุกช่วงอายุ เชื้อชาติ และเพศ โดยเพศชายและหญิงพบโรคนี้อัตราใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีผมร่วงเริ่มตั้งแต่อายุ 40 ปี โดยมีค่าเฉลี่ยอายุอยู่ที่ 25-36 ปี<sup>1</sup> อาการที่พบคือ มีผมร่วงเฉพาะที่อย่างเฉียบพลัน และในบางครั้งอาจมีการร่วงของขนบริเวณอื่นร่วมด้วย เช่น คิ้วหนวด ขนรักแร้ เป็นต้น<sup>2</sup> โรคผมร่วงเป็นหย่อมมีความชุกทั่วโลกประมาณร้อยละ 0.1-0.2 และมีอุบัติการณ์ที่จะพบตลอดชีวิตประมาณร้อยละ 2.13 สาเหตุของโรคเกี่ยวข้องกับการทำงานของ T-cell ซึ่งผู้ป่วยจะมีโรคเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันต้านตนเองอื่น ๆ ร่วมด้วย สาเหตุและระยะเวลาของโรคนั้นไม่สามารถทำนายได้ รวมทั้งการกลับมาเป็นซ้ำและการบรรเทาอาการของโรค ดังนั้นโรคนี้อาจเป็นโรคเรื้อรังที่ทำให้การรักษาแตกต่างจากผมร่วงรูปแบบอื่น ๆ

ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคผมร่วงเป็นหย่อมมีรายละเอียดดังนี้<sup>3</sup>

1. พันธุกรรม จากการศึกษาในรูปแบบความเชื่อมโยง

โยงในจีโนม (genome-wide association study; GWAS) ที่เกี่ยวกับโรคผมร่วงเป็นหย่อมนั้นมียีนที่เกี่ยวข้องคือ human leukocyte antigen (HLA) class II loci, UL16-binding protein 3/6 loci, cytotoxic T lymphocytes-associated protein 4 (CTLA-4), IL-2/IL-21 locus, IL-2RA locus และ Eos locus ซึ่งยีนเหล่านี้มีบทบาทในการกระตุ้นหรือการอยู่รอดของ T cell

2. วงจรการเจริญเติบโตของเส้นผม ปกติวงจรการเจริญเติบโตจะประกอบด้วย ช่วงเติบโต (anagen phase) ช่วงควบคุมการตายของเซลล์เยื่อ (catagen phase) และช่วงพัก (telogen/resting phase) อิมมูโนวิทยาทางภูมิคุ้มกันของเส้นผม (hair follicle immune privilege) ที่ทำให้ไม่เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันจะคงอยู่ใน anagen phase แต่จะเสียไปใน telogen phase และ catagen phase ในโรคผมร่วงเป็นหย่อม การอักเสบจะทำให้ anagen phase สั้นลงและการที่เส้นผมเติบโตไม่เต็มที่ก็จะทำให้เข้าสู่ telogen phase ส่วนในระหว่าง catagen phase นั้นการเพิ่มขึ้นของ leukocyte จะเพิ่มการตายของเซลล์ (apoptosis) การอักเสบจะสำรองส่วนประกอบเซลล์ต้นกำเนิดของเส้นผมทำให้เกิดผมร่วงซึ่งโดยปกติสามารถกลับมาเป็นเหมือนเดิมได้

3. การสูญเสียอิมมูโนโกลบูลินของเส้นผมใน anagen phase สามารถคงอยู่เนื่องจากขาด major histocompatibility complex (MHC) class I และการพบ CD200 ที่รากผมส่วนนอก โรคผมร่วงเป็นหย่อมเกิดจากเซลล์ที่ทำให้เกิดการอักเสบรุนแรงที่ระลอกผม โดยเซลล์เส้นผมของผู้ที่เป็นโรคผมร่วงเป็นหย่อมจะมีการทำงานของ MHC class I และ MHC class II เพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลให้มี autoantigens ต่อ CD8+ T-cells, CD4+ T-cells และ natural killer (NK) cells เพิ่มขึ้น

4. วงจรสะท้อนกลับเชิงบวกทำให้เกิดการอักเสบและโรคผมร่วงเป็นหย่อม ในช่วงที่สูญเสียอิมมูโนโกลบูลินของเส้นผม เซลล์ของเส้นผมจะมีการหลั่ง cytokines และ chemokines เพื่อให้มีการรวมตัวกันของ CD4+ T-cells และ NK cells Interferon (IFN) และ IFN-inducible chemokines เป็นตัวกระตุ้นหลักในการรวมตัวกันของ leukocyte ที่เส้นผม การจับกันที่ตัวรับของ IFN ทำให้มีการสร้างโมเลกุลส่งสัญญาณที่ทำให้เกิดการอักเสบได้แก่ interleukin-15 (IL-15) และ IFN-gamma รวมทั้งเพิ่มการหลั่ง cytotoxic granzymes ได้แก่ granzyme B IL-15 จะไปกระตุ้น Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway ของ CD8+ T-cells ทำให้มีการสร้าง IFN-gamma เพิ่มขึ้นและเกิดการสร้างวงจรสะท้อนกลับเชิงบวก โดย CD8+ T-cells จะเพิ่มจำนวนมากขึ้นภายในเส้นผม เมื่อเกิดการสะสมของ cytotoxic granzymes และ IFN-gamma ทำให้มีการทำลายเซลล์เส้นผมและหยุดวงจรการเจริญเติบโตของเส้นผม โมเลกุลส่งสัญญาณ IL-15 นอกจากจะเป็น serum biomarker ของโรคผมร่วงเป็นหย่อมแล้วยังเป็นส่วนสำคัญในการสร้างความจำระยะยาวของ T cell สำหรับโรคต่างขา (vuligo) และโรคผิวหนังที่เกี่ยวกับภูมิคุ้มกันต้านตนเองอื่น ๆ ด้วย

จากการศึกษาของ Xing และคณะ<sup>4</sup> พบว่า หนูทดลองที่เป็นโรคผมร่วงเป็นหย่อมนั้น T cell มีส่วนสำคัญในการเกิดโรค ซึ่งสามารถทำให้กลับมาเป็นแบบเดิมได้โดยการยับยั้งการทำงานของ JAK/STAT pathway IL-15 ที่หลังจากเซลล์เยื่อของเส้นผมจะไปกระตุ้น CD8+ natu-

ral killer, gene 2D-expressing CD81 (NKG2D+) T cell ทำให้เกิดการหลั่ง IFN-gamma ซึ่งมีตัวรับอยู่บนเซลล์เยื่อของเส้นผมและไปกระตุ้นให้มีการหลั่ง IL-15 เพิ่ม โดยทั้ง IL-15 และ IFN-gamma จะส่งสัญญาณผ่าน JAK/STAT pathway (NKG2D+ T cell, IL-15 เพิ่มการสร้าง perforin และ cytotoxic granzymes ซึ่งกระตุ้นผ่าน JAK/STAT pathway โดย NKG2D+ T cell และ CD4+ T cell สามารถจับกับ NKG2D ligands บนรูขุมขนได้ เมื่อมีการกระตุ้นยังมีการหลั่ง perforin และ cytotoxic granzymes ส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์รูขุมขน<sup>3</sup>) ดังนั้นโรคผมร่วงเป็นหย่อมจึงมีลักษณะคือทำให้เกิด deregulation ของ JAK/STAT pathway โดยเฉพาะอย่างยิ่งการส่งสัญญาณของโมเลกุลส่งสัญญาณ gamma-chain และ IFN-gamma การทำให้เกิด upregulation ของ IL-15 ในเส้นผมจะไปกระตุ้น NKG2D+ T cells ซึ่งส่งผลให้เพิ่มการผลิต IFN-gamma ทำให้เกิดการสูญเสียอิมมูโนโกลบูลินของเส้นผมและทำให้เกิดผมร่วง

โรคผมร่วงเป็นหย่อมสามารถแบ่งชนิดตามตำแหน่งและความรุนแรง ได้แก่ ผมร่วงเป็นหย่อมที่หนังศีรษะ (alopecia areata) ผมร่วงเป็นบริเวณกว้างทั่วศีรษะ (alopecia totalis; AT) และ ผมร่วงทั้งหมดที่ศีรษะและขนบริเวณอื่น ๆ (alopecia universalis; AU) เกณฑ์การวัดระดับความรุนแรงของโรคผมร่วงเป็นหย่อมจะใช้ severity of alopecia tool score (SALT) โดยมีคะแนนอยู่ในช่วง 0 ถึง 100 โดยคะแนน 100 หมายถึงผมร่วงทั้งหมด คะแนน 0 หมายถึง ไม่มีผมร่วงเลย ซึ่งโรคผมร่วงเป็นหย่อมระดับรุนแรงจะมีค่า SALT มากกว่าหรือเท่ากับ 50 ในผู้ป่วยโรคนี้จะมีส่วนเกี่ยวข้องกับสุขภาพและคุณภาพชีวิตที่แย่ลง ซึ่งนำไปสู่การเกิดโรควิตกกังวลและโรคซึมเศร้าได้<sup>2</sup>

ยาที่ใช้รักษาโรคผมร่วงเป็นหย่อมมีดังนี้<sup>5-9</sup>

1. Corticosteroid กรณีผมร่วงมีบริเวณจำกัด การฉีดหรือทา corticosteroid บริเวณรอยโรคจะเป็นทางเลือกแรกที่ใช้ โดยการฉีดยาเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด แต่มีข้อพิจารณาคือ ความเจ็บปวดบริเวณที่ฉีด จำนวนเข็มที่ต้องฉีดและความถี่ที่ต้องฉีดทุก 1-2

เดือน ซึ่งไม่เหมาะสมในเด็กและผู้ที่มีผมร่วงเป็นบริเวณกว้าง ส่วนยาในรูปแบบรับประทานจะใช้กรณีผมร่วงเป็นจำนวนมากและบริเวณกว้าง โดยมีการศึกษาให้ prednisolone<sup>5</sup> ที่ขนาดน้อยกว่า 0.8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ และการให้ prednisolone ขนาด 20 – 30 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 3 – 5 เดือน สามารถรักษาโรคผมร่วงเป็นหย่อมได้แต่ผลการรักษาอยู่ได้ไม่นาน ผู้ป่วยจะกลับมามีผมร่วงใหม่ภายใน 4 – 9 สัปดาห์หลังจากหยุดยาแล้ว

2. Topical calcineurin inhibitor ได้แก่ tacrolimus, pimecrolimus ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี พิจารณาใช้ในผู้ป่วยโรคผมร่วงเป็นหย่อมที่กลับมาเป็นซ้ำ หรือผู้ที่มีผลข้างเคียงจาก topical corticosteroid

3. Topical calcipotriol พิจารณาใช้ในผู้ป่วยโรคผมร่วงเป็นหย่อมที่กลับมาเป็นซ้ำหรือผู้ที่มีผลข้างเคียงจาก topical corticosteroid

4. Minoxidil ไม่สามารถใช้เป็นยาหลักในการรักษาได้ ใช้เป็นตัวเสริมเท่านั้นเนื่องจาก minoxidil ไม่สามารถส่งเสริมให้เส้นผมเติบโตอย่างสมบูรณ์ได้

5. Prostaglandin analogs ได้แก่ latanoprost, bimatoprost พิจารณาใช้ในผู้ที่มีขนตาร่วงได้

6. Topical immunotherapy ได้แก่ การทำ diphenylcyclopropenone (DPCP) ได้ผลการรักษาประมาณร้อยละ 60 ถึง 70 และเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่มีผมร่วงเป็นปริมาณมาก (ผมร่วงที่ศีรษะมากกว่าร้อยละ 50) และมีข้อควรระวังคือ สามารถทำให้เกิด allergic contact dermatitis และเกิดการเปลี่ยนแปลงระบบภูมิคุ้มกันของเส้นผมได้ ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ DPCP อาจใช้ squaric acid dibutylester แทนได้

7. Topical anthralin ใช้ในผู้ป่วยโรคผมร่วงเป็นหย่อมที่กลับมาเป็นซ้ำหลังจากใช้ topical immunotherapy หรือใช้ร่วมกับ topical immunotherapy ได้

8. Janus kinase (JAK) inhibitor ยามีทั้งรูปแบบทาและรับประทาน โดยรูปแบบทา ได้แก่ ruxolitinib และ tofacitinib ส่วนรูปแบบรับประทาน ได้แก่ ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib และ ritlecitinib

โดยแนวทางเวชปฏิบัติของประเทศเกาหลีได้แนะนำให้ใช้ JAK inhibitor รูปแบบรับประทานสำหรับโรคผมร่วงเป็นหย่อมระดับรุนแรง ซึ่ง ritlecitinib เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม selective Janus kinase3 (JAK3) / Tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma (TEC) inhibitor ที่ได้รับขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อวันที่ 23 มิถุนายน ค.ศ. 2023<sup>10</sup>

9. ยาควบคุมภูมิคุ้มกันอื่น ๆ ได้แก่ cyclosporine, azathioprine, methotrexate และ sulfasalazine ซึ่งใช้รักษาโรคผมร่วงระดับรุนแรง โดยใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม corticosteroid รูปแบบรับประทาน

### กลไกการออกฤทธิ์ของยา

Cytokines และ downstream pathway มีบทบาทสำคัญในการรักษาสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย<sup>2</sup> โดยการส่งข้อมูลสภาพแวดล้อมภายนอกเซลล์ไปสู่นิวเคลียสของเซลล์ ระบบภูมิคุ้มกันนั้นขึ้นอยู่กับ JAK-STAT pathway เอนไซม์ใน กลุ่ม JAK family (JAK1, JAK2, JAK3 และ tyrosine kinase 2; TYK2) เป็น tyrosine kinases ที่อยู่ภายในเซลล์และทำหน้าที่จับคู่และส่งสัญญาณจาก type I/II cytokine receptors โดยหลังจากเริ่มส่งสัญญาณถ่ายโอนข้อมูลจากเยื่อหุ้มเซลล์ แล้วส่งสัญญาณต่อเข้ามาภายในเซลล์ภูมิคุ้มกัน แล้วเอนไซม์ JAK จะไปกระตุ้น STAT pathway แล้วทำให้เกิดการถอดรหัส ส่งผลให้มีการสร้าง cytokines เพิ่มขึ้นและทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังซึ่งเป็นลักษณะของโรคแพ้ภูมิตนเอง

Ritlecitinib จะไปยับยั้ง JAK3 และ TEC kinase family แบบไม่ผันกลับ โดยไปปิดกั้น adenosine triphosphate (ATP) binding site และในระดับเซลล์ ritlecitinib ยับยั้งสารส่งสัญญาณ (IL-15 และ IL-21) ที่ไปเหนี่ยวนำ STAT phosphorylation ผ่าน JAK3-dependent receptors นอกจากนั้น ritlecitinib ยังยับยั้งการส่งสัญญาณของตัวรับที่ขึ้นกับ TEC kinase family members อีกด้วย สำหรับความเกี่ยวข้องการยับยั้งเอนไซม์ JAK หรือ TEC family อย่างเฉพาะเจาะจงถึงประสิทธิภาพในการรักษานั้นยังไม่ทราบแน่ชัด<sup>11,12</sup>

ความจำเพาะของ ritlecitinib ต่อเอนไซม์ JAK3 เนื่องจากยาไปจับกับ Cys-909 ใน JAK3 ซึ่ง JAK isoforms อื่น ๆ จะถูกแทนที่ด้วย serine residue โดยยามีค่า half-maximal inhibitory concentration (IC50) สำหรับการยับยั้ง JAK3 เท่ากับ 33.1 nM แต่ไม่มีการยับยั้ง JAK kinases อื่น ๆ (JAK1, JAK2 และ TYK2) โดยมีค่า IC50 > 10,000 nM ซึ่งหมายความว่ายาไม่มีความจำเพาะต่อ JAK3 สูง และแทบจะไม่มีผลต่อ JAK1, JAK2 และ TYK2 เลย การที่ ritlecitinib มีความจำเพาะต่อ JAK3 ทำให้ยาไม่มีผลต่อการส่งสัญญาณของ IL-6 เช่นเดียวกับสารส่งสัญญาณที่ขึ้นกับ JAK-1 เช่น IL-10, IL-27 และ IL-3513 ประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม JAK inhibitors แสดงด้วยค่า IC50 ตามตารางที่ 1<sup>13</sup>

### เภสัชพลศาสตร์

#### ผลต่อ lymphocyte subsets<sup>12</sup>

การลดลงของระดับ lymphocyte ได้แก่ T lymphocytes (CD3) และ T lymphocytes subsets (CD4, CD8) ขึ้นกับขนาด ritlecitinib ในระยะเริ่มต้นสำหรับผู้ป่วยโรคผมร่วงเป็นหย่อม นอกจากนั้นยังมีการลดลงของ

NK cells (CD16/56) ที่ขึ้นกับขนาด ritlecitinib ในระยะเริ่มต้น โดยระดับของ CD16/56 จะเริ่มคงที่ที่ระดับต่ำในสัปดาห์ที่ 48 สำหรับการให้ ritlecitinib 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และมีการลดลงของระดับ median lymphocyte ในระยะเริ่มต้นซึ่งจะมีระดับเพิ่มขึ้นอย่างคงที่ในสัปดาห์ที่ 48 และไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ B lymphocytes (CD19) ในทุกกลุ่มที่ได้รับการรักษา

#### ผลต่อสรีรวิทยาคลื่นไฟฟ้าหัวใจ<sup>12</sup>

Ritlecitinib ขนาด 600 มิลลิกรัมซึ่งเป็น 12 เท่าของขนาดปกติที่แนะนำให้ใช้ (50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง) ในผู้ป่วยโรคผมร่วงเป็นหย่อมนั้นไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกที่มีผลต่อ QTc interval

#### เภสัชจลนศาสตร์<sup>12</sup>

ค่า AUC<sub>0-tau</sub> และ Cmax ของ ritlecitinib จะเพิ่มขึ้นอย่างเป็นสัดส่วนกับขนาดของยาจนถึง 200 มิลลิกรัม โดยระดับ ยาจะถึง steady state ประมาณวันที่ 4

#### การดูดซึมยา<sup>12</sup>

ยามีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประมาณร้อยละ 64 ค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดจะถึงภายใน 1

ตารางที่ 1 ประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม JAK inhibitors สำหรับการรักษาโรคผมร่วงเป็นหย่อม<sup>13</sup>

รายการยา	IC50* (nM)			
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
Tofacitinib	15	71	45	472
Ruxolitinib	3.3	2.8	428	19
Baricitinib	0.78	2	253	14
Abrocitinib	29	803	>10,000	1,253
Delgocitinib	2.6	2.8	13	8
Upadacitinib	0.76	19	224	118
Brepocitinib	23	17	77	6,494
Ritlecitinib	>10,000	>10,000	33.1	>10,000

\*IC50 (inhibitory concentration ที่ 50%) คือ ความเข้มข้นของยาที่สามารถลดการทำงานของเอนไซม์ JAK ลงร้อยละ 50

ชั่วโมง หลังรับประทานยา

### ผลของอาหารต่อยา<sup>12</sup>

อาหารไม่มีผลกระทบต่อการศึกษา การให้ ritlecitinib ในขนาด 100 มิลลิกรัม รูปแบบแคปซูลร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูงลดระดับ Cmax ของ ritlecitinib ประมาณร้อยละ 32 และ AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 11 ในการศึกษาทางคลินิกนั้นให้ยา ritlecitinib ไม่ได้คำนึงถึงมีอาหาร

### การกระจายของยา<sup>2,12</sup>

ค่าปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) อยู่ที่ 1.3 ลิตร/กิโลกรัม ค่า protein binding ประมาณร้อยละ 14

### การกำจัดยา<sup>2,12</sup>

ค่าครึ่งชีวิต (half-life;  $t_{1/2}$ ) อยู่ที่ประมาณ 2 ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตการกำจัดออกของยา (terminal half life) อยู่ในช่วง 1.3 – 2.3 ชั่วโมง

### การเปลี่ยนแปลงสภาพยา<sup>12</sup>

ยาเปลี่ยนแปลงผ่านหลากหลายกระบวนการซึ่งไม่มีทางใดที่เปลี่ยนแปลงยามากกว่าร้อยละ 25 ทางที่เปลี่ยนแปลงยามีดังนี้

- Glutathione S-transferase (GST): cytosolic GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 และ microsomal GST 1/2/3
- CYP enzymes (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 และ CYP2C9)

### การขจัดยา<sup>12</sup>

radiolabeled ritlecitinib ถูกขับออกทางปัสสาวะประมาณร้อยละ 66 และทางอุจจาระประมาณร้อยละ 20 นอกจากนี้ ritlecitinib ยังถูกขับออกทางปัสสาวะในรูป unchanged drug ประมาณร้อยละ 4

### ปฏิกริยาระหว่างยา<sup>12</sup>

Ritlecitinib เป็น CYP3A inhibitor การใช้ยาร่วมกับ CYP3A substrates จะเพิ่ม AUC และ Cmax ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก CYP3A substrates ได้ ดังนั้นควรมีการติดตามและปรับขนาดยาเพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเมื่อมีการใช้ยา

ร่วมกับ ritlecitinib

Ritlecitinib เป็น CYP1A2 inhibitor การใช้ยาร่วมกับ CYP1A2 substrates จะเพิ่ม AUC และ Cmax ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก CYP1A2 substrates ได้ ดังนั้นควรมีการติดตามและปรับขนาดยาเพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเมื่อมีการใช้ยาร่วมกับ ritlecitinib

การให้ ritlecitinib ร่วมกับ strong CYP3A inducer เช่น rifampin อาจลด AUC และ Cmax ของ ritlecitinib ซึ่งส่งผลต่อผลการรักษาได้ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ strong CYP3A inducer

### การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ<sup>12</sup>

#### หญิงตั้งครรภ์

ข้อมูลความเสี่ยงการเกิดความผิดปกติโดยกำเนิดและการแท้งบุตรยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอ หญิงตั้งครรภ์ทุกคนมีความเสี่ยงเกิดความผิดปกติโดยกำเนิด การแท้งบุตร และอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้

#### มารดาให้นมบุตร

ไม่พบข้อมูลว่า ritlecitinib ผ่านน้ำนมมนุษย์หรือมีผลต่อทารกที่ดูดนมแม่ หรือผลต่อการสร้างน้ำนม อย่างไรก็ตามพบว่ายาสามารถผ่านน้ำนมของหนูได้ ดังนั้นยาน่าจะผ่านน้ำนมมนุษย์ได้เช่นกันและจากผลข้างเคียงที่รุนแรงของยาที่เพิ่มความเสี่ยงการติดเชื้อและมะเร็ง ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้มารดาที่ให้นมบุตรจะให้นมทารกในช่วงที่รับประทาน ritlecitinib เป็นระยะเวลาประมาณ 14 ชั่วโมงหลังจากที่รับประทานยาครั้งสุดท้าย

#### การใช้ยาในเด็ก

มีข้อมูลการใช้ยาในเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป โดยยามีประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์เหมือนการใช้ยาในผู้ใหญ่ ส่วนข้อมูลการใช้ยาในเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 12 ปี ยังไม่มีข้อมูล

#### การใช้ยาในผู้สูงอายุ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี แต่เนื่องจากมีข้อมูลอุบัติการณ์ของการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้นในผู้สูงอายุ ดังนั้นจำเป็นต้องมี

การใช้และติดตามอย่างระมัดระวังในผู้สูงอายุ

### ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับอ่อน (Child Pugh A) หรือปานกลาง (Child Pugh B) สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรง (Child Pugh C) ไม่แนะนำให้ใช้ยา

### การศึกษาทางคลินิก

การศึกษา ALLEGRO<sup>14</sup> เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ ritlecitinib กับ brepocitinib ซึ่งเป็น TYK2/JAK1 inhibitor ในผู้ป่วยโรคผมร่วงเป็นหย่อมเป็นการศึกษาในเฟส 2a แบบ multicenter ปกปิดสองทางและสุ่ม ซึ่งมีผู้ป่วยรวมทั้งหมด 14,218 คน อายุเฉลี่ย 75 ปี โดยผู้ป่วยเป็นโรคผมร่วงเป็นหย่อมระดับปานกลางจนถึงรุนแรง (มีผมร่วงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50) รวมถึงผู้ป่วย AT และ AU วัตถุประสงค์หลักคือ ศึกษา ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงคะแนน SALT เมื่อเทียบกับค่าพื้นฐานในสัปดาห์ที่ 24 โดยการศึกษาแล้วยังรวมการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงคะแนน SALT เมื่อเทียบกับค่าพื้นฐานเพื่อพิจารณาระยะเวลาครั้งแรกที่ยามีค่าสถิติแตกต่างกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และรวมถึงการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยาในกลุ่มย่อยเพื่อประเมินระยะเวลาที่ส่งผลต่อการเกิดโรคผมร่วงเป็นหย่อม (น้อยกว่า 3.5 ปี เปรียบเทียบกับมากกว่า 3.5 ปี) จากการศึกษาพบว่า ritlecitinib มี onset ในสัปดาห์ที่ 6 และการตอบสนองใน 24 สัปดาห์ ยาอาจมีผลดีกว่าในผู้ป่วยที่มีผมร่วงเป็นหย่อมในกลุ่มที่มีระยะเวลาผมร่วงที่สั้นกว่าจากการศึกษาของ King และคณะพบว่า ผู้ป่วยโรคผมร่วงเป็นหย่อม 48 คน ซึ่งมีผู้ป่วยอย่างน้อยร้อยละ 50 ที่ได้รับ ritlecitinib มีคะแนน SALT30 และผู้ป่วยที่เหลือร้อยละ 25 มีคะแนน SALT90 หลังจาก 24 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีรายงานการพัฒนาของขนตาร้อยละ 81 และมีรายงานการพัฒนาของขนคิ้วร้อยละ 72 นอกจากนี้ยังใช้คะแนน Alopecia Areata Symptom Impact Scale (AASIS) เพื่อประเมินอาการโรคผมร่วงเป็นหย่อมและผลกระทบ

ต่อการใช้ชีวิตประจำวันด้วย โดยคะแนนมีการพัฒนาดีขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาไปแล้ว 24 สัปดาห์ (-10.8 [90%CI: -15.6, -5.9]) แต่คะแนนไม่ดีขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ดังนั้น ritlecitinib จึงช่วยพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษา ALLEGRO ในเฟส 2b/3<sup>15</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคผมร่วงเป็นหย่อมที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี ซึ่งมีผู้ป่วยรวมทั้งหมด 718 คน ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีผมร่วงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 และเกิดในช่วงที่มีผมร่วงล่าสุด 6 เดือนถึง 10 ปี ผู้ป่วยจะแบ่งเป็น 4 กลุ่มคือ ผู้ป่วยที่ได้รับ ritlecitinib 50 มิลลิกรัม ผู้ป่วยที่ได้รับ ritlecitinib 30 มิลลิกรัม (ทั้งผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับ ritlecitinib 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ใน 1 เดือนแรกที่เริ่มการรักษา) ผู้ป่วยที่ได้รับ ritlecitinib 10 มิลลิกรัม และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก โดยมีการติดตามผู้ป่วยทุกคนต่อไปอีก 24 สัปดาห์ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกในช่วง 24 สัปดาห์แรกนั้นจะได้รับ ritlecitinib 1 ใน 2 สูตรคือ สูตร ritlecitinib 200 มิลลิกรัม นาน 4 สัปดาห์ ตามด้วย ritlecitinib 50 มิลลิกรัม นาน 20 สัปดาห์ หรือสูตร ritlecitinib 50 มิลลิกรัม นาน 24 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ ritlecitinib 10 มิลลิกรัม จะใช้สำหรับประเมินช่วงขนาดยาแต่ไม่มีประสิทธิภาพการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก วัตถุประสงค์หลักคือ คะแนน absolute SALT น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ในสัปดาห์ที่ 24 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยที่ได้รับ ritlecitinib 30 มิลลิกรัมหรือ 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยมีการเริ่มต้นให้ ritlecitinib 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง นาน 4 สัปดาห์หรือไม่มีการให้ยานั้น พบว่า มีอัตราส่วนคะแนน absolute SALT เท่ากับ 20 หลังจากได้รับการรักษาไปแล้ว 24 สัปดาห์มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษา ALLEGRO LT<sup>16</sup> เป็นการศึกษาการใช้ ritlecitinib ในระยะยาว ซึ่งเป็นการศึกษาเฟส 3 ทั่วโลก โดยมีเป้าหมายเพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาในผู้ใหญ่และวัยรุ่น (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี) ที่เป็นโรคผมร่วงเป็นหย่อม การศึกษานี้

ในปัจจุบันยังสรรหาผู้เข้าร่วมการศึกษาอยู่ โดยเป็นการศึกษาแบบเปิด ผู้ป่วยที่เข้าร่วมจะได้รับ ritlecitinib 50 มิลลิกรัม การศึกษาในกลุ่มย่อยมีผู้ป่วยประมาณ 60 คน ซึ่งทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาและแคนาดา การศึกษาในกลุ่มย่อยนี้จะประเมินการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนบาดทะยัก และวัคซีนไขก้าหลังแอ่น (meningococcal vaccine) ในผู้ป่วยที่ได้รับ ritlecitinib 50 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน

นอกจากนี้มีการศึกษาทางคลินิกของ ritlecitinib ในเฟส 2 ของการรักษา Crohn's disease โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคลำไส้ใหญ่อักเสบเรื้อรัง (ulcerative colitis) และโรคต่างชาวยกด้วย<sup>15</sup> โดยจากการศึกษาของ Robinson และคณะ พบว่า การให้ ritlecitinib ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ มีความสัมพันธ์กับอาการของโรคที่ดีขึ้น รวมทั้งผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี<sup>17</sup>

### ข้อบ่งใช้<sup>12</sup>

Ritlecitinib ได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองจาก U.S. FDA สำหรับใช้รักษาโรคผมร่วงเป็นหย่อมระดับรุนแรงในผู้ป่วยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี

### ขนาดยา<sup>12</sup>

ขนาดยาที่แนะนำคือ 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยรับประทานพร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้ กลืนแคปซูลทั้งเม็ด ไม่บด แบ่ง หรือเคี้ยวเม็ดยา

### คำเตือนและข้อแนะนำการใช้ยา<sup>12</sup>

1. ภาวะภูมิไวเกิน กรณีเกิดปฏิกิริยาภาวะภูมิไวเกินให้หยุด ritlecitinib
2. ควรมีการตรวจผลทางห้องปฏิบัติการ absolute lymphocyte count (ALC) และ platelet count ก่อนเริ่มให้ ritlecitinib กรณีมีผลทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติให้หยุดยา
3. การฉีดวัคซีน ให้หลีกเลี่ยงการฉีดวัคซีนเชื้อเป็นในช่วงที่รับประทาน ritlecitinib
4. ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของตับระดับรุนแรง (Child Pugh C) ไม่แนะนำให้ใช้ ritlecitinib

แรง (Child Pugh C) ไม่แนะนำให้ใช้ ritlecitinib

### อาการไม่พึงประสงค์<sup>18</sup>

#### อาการที่พบทั่วไป

- ผิวหนัง: สิวร้อยละ 6.2 รุขุมขนอักเสบร้อยละ 3.1 ผื่นร้อยละ 5.4 สมพิษร้อยละ 4.6
- ทางเดินอาหาร: ท้องเสียร้อยละ 10
- ระบบประสาท: ปวดศีรษะร้อยละ 10.8
- อาการอื่น ๆ: ไข้ร้อยละ 3.1

#### อาการรุนแรง

- ระบบหัวใจและหลอดเลือด: กล้ามเนื้อหัวใจตาย (0.06 ต่อผู้ป่วย 100 คนต่อปี)
- ระบบเลือด: ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน
- ระบบภูมิคุ้มกัน: อาการแพ้รุนแรง มะเร็ง งูสวัด ร้อยละ 1.3 – 1.5 ภาวะภูมิไวเกิน มะเร็งต่อมน้ำเหลือง วัณโรค
- ระบบประสาท: กลุ่มอาการทางระบบประสาท ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของระบบการไหลเวียนของเลือดไปที่สมอง

- ระบบทางเดินหายใจ: มะเร็งปอด ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด ร้อยละ 0.06
- อาการอื่น ๆ: โรคติดเชื้อร้อยละ 0.4

การศึกษาของ King และคณะ<sup>19</sup> พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ ritlecitinib ร้อยละ 67 มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์อย่างน้อย 1 อย่าง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ ปวดศีรษะร้อยละ 10 ช่องจมูกอักเสบร้อยละ 10 และการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบนร้อยละ 8 ผลข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ สิวร้อยละ 10 และคลื่นไส้ ไม่มีรายงานความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกของค่าสรีรวิทยาคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ค่าผลเลือด หรือ สัญญาณชีพ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน มีรายงานพบผู้ป่วย 1 คน มี lymphocyte count ลดลง ผู้ป่วย 2 คน หยุด ritlecitinib เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ โดยผู้ป่วย 1 ใน 2 คนนี้เกิด angioedema และอีกคนพบระดับของ creatine phosphokinase (CPK) สูงขึ้น และยังคงพบว่ามีผู้ป่วย

กลุ่มที่ได้รับ ritlecitinib 50 มิลลิกรัม มี 8 คนเป็นโรค  
งูสวัดระดับอ่อนถึงปานกลาง มี 1 คนพบภาวะลิ่มเลือด  
อุดตันในปอด (pulmonary embolism) นอกจากนี้  
พบมะเร็งเต้านม 2 คน ซึ่งผู้ป่วยรวม 11 คนนี้ต้องหยุด  
ใช้ ritlecitinib ในการศึกษาไม่พบเหตุการณ์ชนิดรุนแรง  
จากสาเหตุหัวใจและหลอดเลือด (major adverse car-  
diovascular events) การติดเชื้อฉวยโอกาส หรือการ  
เสียชีวิต

เนื่องจาก ritlecitinib ออกฤทธิ์ยับยั้ง JAK3 อย่าง  
เฉพาะเจาะจงจึงลดผลข้างเคียงหลักของยาในกลุ่ม JAK  
inhibitors รุ่นเดิมได้ คือ ภาวะไวต่อการติดเชื้อที่พบส่วน  
ใหญ่ได้แก่ การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ซึ่งพบในผู้-  
ป่วยมากกว่าร้อยละ 10 ส่วนการติดเชื้ออื่น ๆ ที่พบได้แก่  
วัณโรค เริม งูสวัด และการติดเชื้อราในช่องปาก ritleci-  
tinib ยังลดความเสี่ยงการเกิดมะเร็งจากการไม่ได้ยับยั้ง  
JAK1 โดยการยับยั้ง JAK1 จะไปลดการส่งสัญญาณของ  
IFN type I, IFN type II และลดจำนวน NK cells ที่เป็น  
ส่วนสำคัญในการกำจัดเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ ritleci-  
tinib ยังลดความเสี่ยงของระดับคอเลสเตอรอลที่เพิ่มขึ้น  
จากการที่ไม่ได้ยับยั้ง JAK1 ทำให้ลดความเสี่ยงการเกิด  
โรคหลอดเลือดหัวใจ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดและ  
ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก สำหรับการ  
ที่ ritlecitinib ไม่ได้ยับยั้ง JAK2 จึงส่งผลลดความเสี่ยง  
การเกิดภาวะโลหิตจาง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และอาการ  
เกี่ยวกับทางเดินอาหารเช่น ท้องเสีย คลื่นไส้

### ข้อห้ามใช้ยา<sup>12</sup>

1. ห้ามใช้ ritlecitinib ในผู้ป่วยที่ทราบว่ามีภาวะ  
ภูมิไวเกินต่อ ritlecitinib หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ของ  
ritlecitinib
2. ห้ามใช้ ritlecitinib ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ  
เรื้อรัง หรือมีการติดเชื้อแล้วจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะ  
แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำภายใน 6 เดือน รวมทั้งผู้ป่วย

ที่มีระดับอักเสบ วัณโรค และงูสวัดแบบแพร่กระจาย เนื่อง-  
จากยาเพิ่มความเสี่ยงการติดเชื้อ

### การติดตามการใช้ยา<sup>12</sup>

1. ติดตามการติดเชื้อที่รุนแรง ได้แก่ การติดเชื้อ  
โควิด-19 ปอดบวม การติดเชื้อในกระแสเลือด รวมทั้ง  
การติดเชื้อฉวยโอกาส และงูสวัด
2. ติดตามการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด
3. ติดตามค่าความผิดปกติของผลเลือด ได้แก่  
ALC และ platelet count โดยถ้า ALC น้อยกว่า 500/  
mm<sup>3</sup> ให้หยุด ritlecitinib ก่อนและกลับมาให้ยาอีกครั้ง  
เมื่อ ALC มากกว่า 500/mm<sup>3</sup> ในส่วนของ platelet  
count ถ้าน้อยกว่า 50,000/mm<sup>3</sup> จะให้หยุดยา
4. ติดตามระดับ CPK

### สรุป

Ritlecitinib เป็นยาในกลุ่ม JAK3/TEC inhibitor  
ที่มีประสิทธิภาพรักษาโรคผมร่วงเป็นหย่อมได้ดี โดย  
แนวทางเวชปฏิบัติในหลายประเทศแนะนำให้ใช้ ritleci-  
tinib รักษาโรคผมร่วงเป็นหย่อมระดับรุนแรง นอกจากนี้  
นี่ยังมีข้อมูลความปลอดภัยสูงและพบอาการไม่พึง-  
ประสงค์ที่รุนแรงน้อย ซึ่งข้อดีเหล่านี้ทำให้ ritlecitinib  
แตกต่างจากยาในกลุ่ม JAK inhibitor ตัวอื่น ๆ เช่น ru-  
xolitinib, tofacitinib และ baricitinib ที่ไม่ได้ออกฤทธิ์  
อย่างจำเพาะเจาะจงต่อ JAK3 อย่างไรก็ตามเภสัชกรควร  
มีหน้าที่พิจารณาความเหมาะสมของขนาดยา การใช้ยา  
ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ประจำ รวมทั้งการให้คำ  
แนะนำอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆที่อาจเกิดจากการใช้ยา  
เพื่อความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วยด้วย สำหรับ  
ประเทศไทยยาดังนี้ยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนจากสำ-  
นักงานคณะกรรมการอาหารและยา ดังนั้น ritlecitinib  
จึงอาจเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยโรคผมร่วง  
เป็นหย่อมได้เมื่อยาได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

## เอกสารอ้างอิง

- King B, Pezalla E, Fung S, Tran H, Bourret JA, Peoples-Lamirande K, et al. Overview of alopecia areata for managed care and payer stakeholders in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2023;29(7): 848-56. doi: 10.18553/jmcp.2023.22371.
- Ramírez-Marín HA, Tosti A. Evaluating the therapeutic potential of ritlecitinib for the treatment of alopecia areata. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:363-74. doi: 10.2147/DDDT.S334727.
- Olayinka JJT, Richmond JM. Immunopathogenesis of alopecia areata. *Curr Res Immunol.* 2021;2:7-11. doi: 10.1016/j.crimmu.2021.02.001.
- Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med.* 2014;20(9):1043-9. doi: 10.1038/nm.3645.
- Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):15-24. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1142.
- Park H, Kim JE, Choi JW, Kim DY, Jang YH, Lee Y, et al. Guidelines for the management of patients with alopecia areata in Korea: part I topical and device-based treatment. *Ann Dermatol.* 2023;35(3):190-204. doi: 10.5021/ad.22.168.
- Park H, Kim JE, Choi JW, Kim DY, Jang YH, Lee Y, et al. Guidelines for the management of patients with alopecia areata in Korea: part II systemic treatment. *Ann Dermatol.* 2023;35(3):205-16. doi: 10.5021/ad.22.167.
- Fatani MIA, Alkhalifah A, Alruwaili AFS, Alharbi AHS, Alharithy R, Khardaly AM, et al. Diagnosis and management of alopecia areata: a Saudi expert consensus statement (2023). *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023; 13(10):2129-51. doi: 10.1007/s13555-023-00991-3.
- Ramos PM, Anzai A, Duque-Estrada B, Melo DF, Sternberg F, Santos LDN, et al. Consensus on the treatment of alopecia areata - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2020;95 Suppl 1(Suppl 1):39-52. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.006.
- Pfizer Inc. FDA approves Pfizer's LITFULO™ (Ritlecitinib) for adults and adolescents with severe alopecia areata [Internet]. New York: Pfizer Inc.; 2023 [cited 2023 Oct 8]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/fda-approves-pfizers-litfulotm-ritlecitinib-adults-and>
- Eisman S, Sinclair R. Ritlecitinib: an investigational drug for the treatment of moderate to severe alopecia areata. *Expert Opin Investig Drugs.* 2021;30(12): 1169-74. doi: 10.1080/13543784.2021.2012149.
- Pfizer Labs. LITFULO™ (ritlecitinib) capsules, for oral use [Internet]. New York: Pfizer Labs division of Pfizer Inc.; 2023 [cited 2023 Oct 8]. Available from: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=19638>
- Lensing M, Jabbari A. An overview of JAK/STAT pathways and JAK inhibition in alopecia areata. *Front Immunol.* 2022;13:955035. doi: 10.3389/fimmu.2022.955035.
- National Library of Medicine. Study to evaluate the efficacy and safety profile of PF-06651600 and PF-06700841 in subjects with alopecia areata [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 2020 [cited 2023 Oct 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02974868?tab=results>
- Pfizer Inc. Pfizer announces positive top-line results from Phase 2b/3 trial of ritlecitinib in alopecia areata [Internet]. New York: Pfizer Inc.; 2021 [cited 2023 Oct 8]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-positive-top-line-results-phase-2b3-trial>
- National Library of Medicine. Long-term PF-06651600 for the treatment of alopecia areata (ALLEGRO-LT) [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 2023 [cited 2023 Oct 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04006457?tab=history&a=33>
- Robinson MF, Damjanov N, Stamenkovic B, Radunovic G, Kivitz A, Cox L, et al. Efficacy and safety of PF-06651600 (ritlecitinib), a novel JAK3/TEC inhibitor, in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotre-

- xate. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(10):1621-31. doi: 10.1002/art.41316.
18. Merative Corporation. Micromedex, DRUGDEX [Internet database]. Ann Arbor (MI): Merative Corporation; 2023 [cited 2024 July 15]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true>
- [Subscriber is required]
19. King B, Guttman-Yassky E, Peeva E, Banerjee A, Sinclair R, Pavel AB, et al. A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(2):379-87. doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.050.

## คำชี้แจง

การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล  
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

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

ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่เว็บไซต์  
ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม [www.ccpe.pharmacycouncil.org](http://www.ccpe.pharmacycouncil.org) โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ  
และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทาง  
เภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)

The screenshot shows the website interface for the Center for Continuing Pharmaceutical Education. On the left is a navigation menu with items like 'หน้าแรก', 'เกี่ยวกับเรา', 'ข้อบังคับและประกาศของศูนย์', 'การประชุมวิชาการ', 'บทความวิชาการ', 'เข้าสู่ระบบ', and 'ติดต่อเรา'. The main content area is titled 'ระบบการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์' and contains a login form with fields for 'เลขที่ใบประกอบวิชาชีพ' and 'รหัสผ่าน', a 'เข้าสู่ระบบ' button, and a note about password recovery. Contact information for the call center and email is also visible.

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

The screenshot shows the 'บทความวิชาการ' (Articles) section. It features a search bar with filters for 'สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)', 'สาขาค้นหา', 'ผู้เขียนบทความ', and 'การเผยแพร่บทความ'. Below the search bar is a table with columns for 'ชื่อบทความ', 'หน่วยกิต', 'วันที่รับรวม', and 'วันที่หมดอายุ'. The first row of the table is partially visible, showing an article title and its corresponding credit value.

เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่  
ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป

Two teal buttons are shown: 'ดาวน์โหลดบทความ' (Download Article) with a download icon, and 'เริ่มทำแบบทดสอบ' (Start Test) with a document icon.

ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูล  
ดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง  
ได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่าน  
เกณฑ์



## บทความปริทัศน์ (Review Article)

Rezafungin: ทางเลือกใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือด  
และการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน .....218  
สุวิชา สเวกกุลชล

ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ของยาลดระดับน้ำตาลในเลือด  
กลุ่มกระตุ้นตัวรับเพปไทด์ตัวเหมือนกลูคากอนชนิดที่ 1 และ  
กลุ่มยับยั้งโซเดียมกลูโคสโคทรานสปอร์เตอร์ชนิดที่ 2 .....229  
ธนาพร คุ่มสว่าง

ประสิทธิภาพของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในการลดน้ำหนัก  
สำหรับผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ร่วมด้วย .....244  
กันต์กนก ชัยผดุง

## การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

Ritlecitinib: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคผมร่วงเป็นหย่อม .....261  
สุวิชา สเวกกุลชล

# วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล