

## การประเมินการใช้ยาอริโคนาโซล ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ชาญกิจ พุฒิเลอพงค์<sup>1\*</sup>, วิสารท์ มะโนมะยา<sup>2</sup>, ศิวพร พงศ์พรอนันต์<sup>2</sup>, อัจฉริยา คุณนากรวงศ์<sup>2</sup> และ อัญมณี ปิ่นน้อย<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<sup>2</sup> นิสิตเภสัชศาสตร์บัณฑิต สาขาการบริหารทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<sup>3</sup> ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

\* Corresponding author: Chankit.P@Chula.ac.th

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อประเมินความเหมาะสมในการสั่งจ่ายยาอริโคนาโซลด้านข้อบ่งใช้ ขนาดยา ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ตามเกณฑ์อนุมัติการใช้ยาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ **วิธีการศึกษา:** เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยในและนอกที่มารับการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 - 30 มิถุนายน พ.ศ. 2552 **ผลการศึกษา:** พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาอริโคนาโซลทั้งหมด 116 ราย มีอายุเฉลี่ย  $46.16 \pm 18.99$  ปี เป็นเพศหญิง 62 ราย (ร้อยละ 53.45) ผลการประเมินความเหมาะสมในการสั่งจ่ายยาตามเกณฑ์ 89 ราย (ร้อยละ 76.72) และไม่ตรงตามเกณฑ์ 27 ราย (ร้อยละ 23.28) โดยกลุ่มที่สั่งจ่ายตรงตามเกณฑ์มีผลการวินิจฉัยจากการตรวจพบเชื้อร่วมกับลักษณะทางคลินิกโดยพบ 65 ราย (ร้อยละ 73.03) ด้านขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ มีการสั่งจ่ายตรงเกณฑ์ 108 ราย (ร้อยละ 93.10) และไม่ตรงตามเกณฑ์ 8 ราย (ร้อยละ 6.90) ด้านประสิทธิภาพของการใช้ยา ผู้ป่วยอาการดีขึ้น 69 ราย (ร้อยละ 59.48) อาการแย่ลง 4 ราย (ร้อยละ 3.45) และเสียชีวิตจากโรคที่เป็น 39 ราย (ร้อยละ 33.62) ด้านความปลอดภัย มีการสั่งจ่ายที่ไม่มีข้อควรระวัง 114 ราย (ร้อยละ 98.38) และมีข้อควรระวัง 2 ราย (ร้อยละ 1.72) พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา 19 ราย (ร้อยละ 16.38) โดยอาการ ไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือ ค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น 12 ราย (ร้อยละ 10.34) **สรุปผลการศึกษา:** ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับยาอริโคนาโซลมีการสั่งจ่ายตรงตามเกณฑ์มากกว่าร้อยละ 75 ในด้านข้อบ่งใช้และขนาดยา สำหรับผลการรักษาด้วยยานี้มีประสิทธิภาพในการรักษาประมาณร้อยละ 60 และมีความปลอดภัยสูงมากกว่าร้อยละ 90

**คำสำคัญ:** การประเมินการใช้ยา, ยาอริโคนาโซล, การติดเชื้อแอสเพอร์จิโลซิส

*Thai Pharm Health Sci J 2009;4(4):481-489*<sup>§</sup>

### บทนำ

ยาอริโคนาโซลเป็นยาที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรค invasive aspergillosis ปัจจุบันมีแนวโน้มของการเกิดโรคจากเชื้อรา *Aspergillus spp.* สูงขึ้น เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกันจากการใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์มีชีวิตอยู่นานขึ้น หรือผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยอวัยวะที่เกิดโรคได้บ่อยคือปอด และระบบประสาทส่วนกลาง<sup>1-5</sup>

ยาอริโคนาโซลเป็นยาต้านเชื้อราในกลุ่ม triazole รุ่นที่ 2 ซึ่งพัฒนามาจากยาฟลูโคนาโซล ทำให้มีฤทธิ์ต้านเชื้อราได้มากขึ้น โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 - dependent 14-sterol demethylase ในกระบวนการสร้าง ergosterol ซึ่งเป็นองค์ประกอบของผนังเซลล์ของเชื้อรา ทำให้เชื้อราไม่สามารถดำรงชีวิตอยู่ได้ โดยอริโคนาโซล สามารถใช้รักษาโรคติดเชื้อราได้หลายชนิด โดยเฉพาะโรค invasive aspergillosis<sup>6-8</sup>

นอกจากนี้ อริโคนาโซลมีพิษและอันตรกริยากับยาอื่นน้อยกว่ายาต้านเชื้อรากลุ่มเดิม รวมถึงสามารถเกิดการดื้อยาได้แต่น้อยกว่ายาต้านเชื้อรากลุ่มเดิม<sup>9-12</sup>

ยาอริโคนาโซลชนิดรับประทานสามารถดูดซึมได้ดี โดยมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ร้อยละ 96 และมีระดับยาสูงสุดในเลือดภายใน 1 - 2 ชั่วโมงหลังรับประทาน และอาหารมีผลทำให้ระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดใช้เวลานานขึ้น อริโคนาโซลกระจายตัวได้ดีในเนื้อเยื่อมีปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) ที่ระดับยา steady state ประมาณ 4.6 ลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ระดับยาในร่างกายจะถึงระดับ steady state ภายใน 1 วันหลังได้รับยาขนาด loading dose หรือภายใน 5 วัน ถ้าไม่ได้รับยา loading dose และยานี้จะถูกเปลี่ยนแปลงสภาพที่ตับโดยใช้เอนไซม์ CYP2C19, CYP2C9 และ CYP3A4 ได้เป็น voriconazole-N-oxide (inactive) มีการขจัดยาออกทางไตในรูปไม่เปลี่ยนแปลงน้อยกว่าร้อยละ 2<sup>6-8</sup>

<sup>§</sup> 14<sup>th</sup> year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

ยวอร์โคนาโซลมีทั้งชนิดรับประทานและฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ คือ loading dose 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ตามด้วย maintenance dose 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง สำหรับชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แนะนำให้หยดยาเป็นเวลานาน 1 - 2 ชั่วโมง ความเข้มข้นที่ให้ไม่เกิน 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ไม่ควรให้ยาในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance น้อยกว่า 50 มิลลิกรัมต่อนาที และผู้ป่วยที่ได้รับการทำ dialysis ส่วนชนิดรับประทานแนะนำให้รับประทานก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง หรือหลังอาหาร 1 ชั่วโมง ยังไม่มีข้อมูลยืนยันความปลอดภัยสำหรับการใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี อัตราการบริโภคนยาสูงสุด คือ 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/ชั่วโมง ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (Child-Pugh Class A and B) ควรปรับขนาดยา maintenance dose ลงครึ่งหนึ่ง<sup>6-8</sup>

ห้ามใช้ยวอร์โคนาโซลร่วมกับยา quinidine, sirolimus และ ergot alkaloid เนื่องจากทำให้ระดับยาที่ใช้ร่วมด้วยเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และห้ามใช้ร่วมกับยา carbamazepine, barbiturate, rifampin และ ritonavir เนื่องจากทำให้ระดับยวอร์โคนาโซลลดลงอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยวอร์โคนาโซลยังสามารถเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ ได้แก่ amiodarone, alprazolam, cyclosporine, ciprofloxacin, efavirenz, warfarin, phenytoin, vincristine omeprazole, erythromycin, statins protease inhibitor, NNRTIs และ sulfonyleureas<sup>6-8</sup>

อาการไม่พึงประสงค์ของยวอร์โคนาโซล ได้แก่ การมองเห็นที่เปลี่ยนไป (ร้อยละ 21) ผื่นคัน (ร้อยละ 7) ระดับเอนไซม์ในตับเพิ่มสูงขึ้น (ร้อยละ 4.3 - 26.5) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 3) ประสาทหลอน (ร้อยละ 2.5) คลื่นไส้ (ร้อยละ 5.9) ไข้ (ร้อยละ 6.2) และอาจพบอาการรุนแรง เช่น Steven-Johnson Syndrome, toxic epidermal necrolysis และ erythema multiforme (น้อยกว่าร้อยละ 2)<sup>6-8</sup>

เนื่องจากยวอร์โคนาโซลเป็นยาต้านเชื้อราชนิดใหม่เพิ่งเริ่มนำเข้ามาใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นยาที่มีราคาแพง และอาจเกิดการดื้อยาได้ถ้าใช้อย่างไม่ถูกต้องและเหมาะสม ดังนั้นการสั่งใช้จึงต้องมีความเหมาะสม และควรมีการติดตามประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา<sup>13,14</sup> ดังนั้นการศึกษาจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความเหมาะสมในการสั่งใช้ยวอร์โคนาโซล ด้านข้อบ่งใช้ ขนาดยา ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ตามเกณฑ์อนุมติการใช้อายของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

## วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา (descriptive research) ทำการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) จากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับยวอร์โคนาโซล ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2552 โดย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยเป็นแบบบันทึกข้อมูลโดยแบ่งเป็นสองส่วน คือ 1) ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก สถิติการศึกษา ประวัติการแพ้ยา โรคหลักที่เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยต้องเข้ามารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาล ลักษณะทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ยาต้านเชื้อราที่ผู้ป่วยได้รับก่อนหรือพร้อมกับยวอร์โคนาโซล และยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ และ 2) ข้อมูลการสั่งใช้ยาของแพทย์ ในด้านข้อบ่งใช้ยา ขนาดยา ระยะเวลาการได้รับยา ประสิทธิภาพ ข้อห้ามใช้ อาการไม่พึงประสงค์ของยา และอันตรกิริยาระหว่างยา

สำหรับเกณฑ์ที่ใช้เป็นเกณฑ์อนุมติการใช้อายวอร์โคนาโซลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในด้านข้อบ่งใช้มีทั้งหมด 5 ข้อ คือ 1) ผู้ป่วยความเสี่ยงสูง 2) ผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำที่มีรอยหรือปื้นขาวที่เกิดขึ้นใหม่ในภาพรังสีปอด (new pulmonary infiltrates) ขณะได้รับยา amphotericin B อย่างน้อย 1 มก./กก./วัน 3) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น invasive aspergillosis จากผลตรวจทางพยาธิวิทยา 4) วินิจฉัยจากผลเพาะเชื้อร่วมกับลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้กับ invasive aspergillosis และ 5) ตรวจพบเชื้อที่มีลักษณะเข้าได้จากสิ่งส่งตรวจร่วมกับลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้กับ invasive aspergillosis โดยกำหนดให้การใช้ยาตรงตามเกณฑ์ หมายถึงการใช้ยวอร์โคนาโซลตรงตามเกณฑ์ที่กำหนดอย่างน้อย 1 ข้อ และการใช้ยาไม่ตรงตามเกณฑ์ หมายถึงการใช้ยวอร์โคนาโซลไม่ตรงตามเกณฑ์ที่กำหนดทุกข้อ

ทั้งนี้ในการศึกษานี้ได้ให้นิยามของสถานะต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ “ผู้ป่วยความเสี่ยงสูง (high risk)” หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ส่วน “ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ (low risk)” หมายถึง ผู้ป่วยที่มีลักษณะเข้าได้กับลักษณะอย่างน้อยข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ 1) prolonged neutropenia คือ ผู้ป่วยที่มีค่า absolute neutrophil count (ANC) < 1,500 cell/mm<sup>3</sup> เป็นระยะเวลานานอย่างน้อย 1 เดือน หรือตลอดระยะเวลาที่เข้ารับการรักษา 2) intensive immunosuppressive therapy คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อเป็น curative therapy โดยไม่รวมถึงสูตรยา palliative therapy ในยากลุ่ม corticosteroid low dose และ 3) prior prolonged antimicrobial therapy คือ ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาต้านจุลชีพ เพื่อป้องกันการติดเชื้อติดต่อกันเป็นระยะเวลานานเกิน 1 เดือน

สำหรับ “ผลตรวจพบเชื้อ” หมายถึง ตรวจพบเชื้อจากกล้องจุลทรรศน์ที่พบลักษณะที่เข้าได้กับการติดเชื้อรา aspergillosis หรือผลตรวจ serum galactomannan EIA assay เป็นผลบวก (positive) ส่วน “ลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้” หมายถึง อาการทางคลินิกที่เข้าได้กับโรค invasive aspergillosis รวมถึงผลตรวจ X-rays หรือ CT scan หรือ MDCT scan ที่แสดงให้เห็นถึงความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับ invasive aspergillosis

## การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั้งหมดได้รับการตรวจสอบความถูกต้องสมบูรณ์ก่อนการลงรหัสและบันทึกข้อมูลลงในโปรแกรม Excel จากนั้นนำไปวิเคราะห์ทางสถิติด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป SPSS version 14.0 และนำเสนอข้อมูลเป็นร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน รวมทั้งเปรียบเทียบผลการรักษากับการใช้ยาตรงตามเกณฑ์ด้านข้อบ่งใช้ด้วยสถิติ Chi-square test

## ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับยาอริโคนาโซล ทั้งหมด 116 ราย แบ่งเป็นเพศชาย 54 ราย (ร้อยละ 46.55) เพศหญิง 62 ราย (ร้อยละ 53.45) มีอายุเฉลี่ย  $46.16 \pm 18.99$  ปี ผู้ป่วยมีโรคที่เป็นสาเหตุหลักในการ

เข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาล คือ acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, diffuse large cell lymphomas และโรคมะเร็งอื่น ๆ ส่วนผลการวินิจฉัยโรค พบว่าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น aspergillosis 84 ราย (ร้อยละ 72.41) และไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น aspergillosis 32 ราย (ร้อยละ 27.59) โดยกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น aspergillosis แบ่งเป็น invasive pulmonary aspergillosis 68 ราย (ร้อยละ 58.62) invasive sinonasal aspergillosis 5 ราย (ร้อยละ 4.31) aspergillosis endophthalmitis 3 ราย (ร้อยละ 2.59) และ aspergillosis ชนิดอื่น ๆ ในจำนวนน้อย ดังแสดงในตารางที่ 1

## ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		
	ชาย (n = 54)	หญิง (n = 62)	รวม (N = 116)
อายุเฉลี่ย $\pm$ SD	45.06 $\pm$ 18.61	49.18 $\pm$ 20.14	46.16 $\pm$ 18.99
โรคหลักที่เข้ามารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาล			
<b>Leukemia</b>	<b>27 (23.28)</b>	<b>30 (25.86)</b>	<b>57 (49.14)</b>
- Acute myeloid leukemia	13 (11.21)	20 (17.24)	33 (28.45)
- Acute lymphoblastic leukemia	9 (7.76)	2 (1.72)	11 (9.48)
- Acute myelomonocytic leukemia	1 (0.86)	3 (2.59)	4 (3.45)
- Other leukemia*	4 (3.45)	5 (4.31)	9 (7.76)
<b>Lymphomas</b>	<b>10 (8.62)</b>	<b>5 (4.31)</b>	<b>15 (12.93)</b>
- Diffuse large cell lymphomas	6 (5.17)	4 (3.45)	10 (8.62)
- Other lymphoma <sup>†</sup>	4 (3.45)	1 (0.86)	5 (4.31)
<b>Multiple Myeloma</b>	<b>4 (3.45)</b>	<b>3 (2.59)</b>	<b>7 (6.03)</b>
<b>Aspergillosis</b>	<b>4 (3.45)</b>	<b>4 (3.45)</b>	<b>8 (6.90)</b>
- Invasive pulmonary aspergillosis	2 (1.72)	2 (1.72)	4 (3.45)
- Other form of aspergillosis	2 (1.72)	1 (0.86)	3 (2.59)
- Other pulmonary aspergillosis	0 (0.00)	1 (0.86)	1 (0.86)
อื่น ๆ <sup>‡</sup>	<b>9 (7.76)</b>	<b>20 (17.24)</b>	<b>29 (25.00)</b>
ผลการวินิจฉัยโรค			
<b>การวินิจฉัย Aspergillosis</b>	<b>32 (27.58)</b>	<b>52 (44.83)</b>	<b>84 (72.41)</b>
- Invasive pulmonary aspergillosis	25 (21.55)	43 (37.07)	68 (58.62)
- Invasive sinonasal aspergillosis	2 (1.72)	3 (2.59)	5 (4.31)
- Aspergillosis endophthalmitis	1 (0.86)	2 (1.72)	3 (2.59)
- Aspergillosis of the CNS	1 (0.86)	1 (0.86)	2 (1.72)
- Hepatic aspergillosis	1 (0.86)	0 (0.00)	1 (0.86)
- Aspergillosis of mastoiditis	0 (0.00)	1 (0.86)	1 (0.86)
- Unspecified aspergillosis	2 (1.72)	2 (1.72)	4 (3.45)
<b>ไม่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Aspergillosis</b>	<b>22 (18.97)</b>	<b>10 (8.62)</b>	<b>32 (27.59)</b>

\* ได้แก่ chronic lymphocytic leukaemia, hairy-cell leukaemia, adult T-cell leukaemia, chronic myeloid leukaemia, acute megakaryoblastic leukaemia

<sup>†</sup> ได้แก่ lymphoblastic leukemia, Burkitt's tumour, peripheral T-cell lymphoma

<sup>‡</sup> ได้แก่ septicemia, tuberculosis of intestines, pneumocystosis, benign neoplasm, intracranial abscess, mononeuritis multiplex, pneumonia, chronic hepatic failure, systemic lupus erythematosus, necrotizing fasciitis, thrombotic microangiopathy, placenta praevia with haemorrhage, idiopathic aplastic anaemia, corneal ulcer, mastoiditis, disorders of optic nerve, chronic sphenoidal sinusitis และ chronic pansinusitis

เมื่อประเมินการสั่งใช้ยาอริโคนาโซลตามแบบขออนุมัติการใช้ยาอริโคนาโซลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในด้านข้อบ่งใช้พบว่า มีการสั่งใช้ยาไม่ตรงตามเกณฑ์ 27 ราย (ร้อยละ 23.28) และสั่งใช้ยาตรงตามเกณฑ์ 89 ราย (ร้อยละ 76.72) ซึ่งเกณฑ์ดังกล่าวจำแนกออกเป็น 5 ข้อ คือ ผู้ป่วยความเสี่ยงสูง 7 ราย (ร้อยละ 6.03) ผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำที่มีรอยหรือปื้นขาวที่เกิดใหม่ในภาพรังสีปอด (new pulmonary infiltrates) ขณะได้รับยา amphotericin B อย่างน้อย 1 มก./กก./วัน 1 ราย (ร้อยละ 0.86) วินิจฉัยจากผลตรวจทางพยาธิวิทยา 10 ราย (ร้อยละ 8.62) วินิจฉัยจากผลเพาะเชื้อร่วมกับลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้ 1 ราย (ร้อยละ 0.86) และมีผลตรวจพบเชื้อที่มีลักษณะเข้าได้จากสิ่งส่งตรวจร่วมกับลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้ 39 ราย (ร้อยละ 33.62) และมีผู้ป่วยที่ตรงตามเกณฑ์ 2 ข้อ 25 ราย (ร้อยละ 21.55) และตรงตามเกณฑ์ 3 ข้อ 6 ราย (ร้อยละ 5.17) โดยส่วนใหญ่ตรงเกณฑ์ในข้อที่มีการวินิจฉัยจากผลตรวจทางพยาธิวิทยาและมีการตรวจพบเชื้อจากสิ่งส่งตรวจร่วมกับลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้ ในการพิจารณาให้ยาอริโคนาโซล ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการสั่งใช้ยาไม่ตรงตามเกณฑ์ 27 ราย ส่วนใหญ่มีลักษณะเข้าได้กับเกณฑ์ข้อที่มีการวินิจฉัยจากผลตรวจทางพยาธิวิทยาเพียงบางประการ เช่น ผู้ป่วยมีลักษณะความเสี่ยงต่ำ ได้รับยา amphotericin B อย่างน้อย 1 mg/kg/day แต่อาการแสดงทางคลินิกไม่ดีขึ้นโดยไม่มีรอยหรือปื้นขาวที่เกิดใหม่ในภาพรังสีปอดเกิดขึ้น หรือผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่ำ แต่แพ้ยา amphotericin B รายละเอียดผลการประเมินข้อบ่งใช้ของยาอริโคนาโซลดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการประเมินข้อบ่งใช้ของยาอริโคนาโซล

ข้อบ่งใช้ของยา	จำนวน (ร้อยละ) (N = 116)
ตรงตามเกณฑ์ อย่างน้อย 1 ข้อ	58 (50.00)
1. ผู้ป่วยความเสี่ยงสูง (high risk)	7 (6.03)
2. ผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ (low risk) ที่มีรอยหรือปื้นขาวที่เกิดใหม่ในภาพรังสีปอดขณะได้รับยา amphotericin B อย่างน้อย 1 มก./กก./วัน	1 (0.86)
3. วินิจฉัยจากผลตรวจทางพยาธิวิทยา	10 (8.62)
4. วินิจฉัยจากผลเพาะเชื้อร่วมกับลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้	1 (0.86)
5. ตรวจพบเชื้อจากสิ่งส่งตรวจร่วมกับลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้	39 (33.62)
ตรงตามเกณฑ์ 2 ข้อ*	25 (21.55)
ตรงตามเกณฑ์ 3 ข้อ†	6 (5.17)
ไม่ตรงตามเกณฑ์	27 (23.28)

\* ตรงตามเกณฑ์ 2 ข้อ คือ การสั่งใช้ยาตรงตามเกณฑ์ข้อใด ๆ จำนวน 2 ใน 5 ข้อของเกณฑ์ข้อบ่งใช้ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

† ตรงตามเกณฑ์ 3 ข้อ คือ การสั่งใช้ยาตรงตามเกณฑ์ข้อใด ๆ จำนวน 3 ใน 5 ข้อของเกณฑ์ข้อบ่งใช้ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เมื่อพิจารณาข้อมูลผู้ป่วยตามรูปแบบการสั่งใช้ยาอริโคนาโซลในด้านขนาดยาทั้งหมด 116 ราย พบว่า มีการสั่งใช้ยาตรงตามเกณฑ์ 108 ราย (ร้อยละ 93.10) และสั่งใช้ยาไม่ตรงตามเกณฑ์ 8 ราย (ร้อยละ 6.90) โดยมีรูปแบบการสั่งใช้ที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 3) สำหรับระยะเวลาการใช้นั้น มีผู้ป่วยที่ได้รับอริโคนาโซลทั้งหมด 116 ราย แต่เสียชีวิตในระหว่างที่ได้รับยา 39 ราย จึงพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาอย่างต่อเนื่องและไม่ได้เสียชีวิตระหว่างได้รับยา 77 ราย พบว่า ส่วนใหญ่ผู้ป่วยได้รับยาประมาณ 11 - 20 วัน มีผู้ใช้ยาน้อยกว่า 10 วัน จำนวน 7 ราย และที่ได้รับยานานเกิน 60 วัน จำนวน 10 ราย (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 รูปแบบการสั่งใช้ยา

รูปแบบการสั่งใช้ยา	จำนวน (ร้อยละ) (N = 116)
ตรงตามเกณฑ์ด้านขนาดยา*	108 (93.10)
1. ได้รับทั้งยาฉีดและยารับประทาน	29 (25.00)
มี loading dose	29 (25.00)
ไม่มี loading dose	0 (0.00)
2. ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	11 (9.48)
มี loading dose	8 (6.89)
ไม่มี loading dose	3 (2.59)
3. ยารับประทาน	68 (58.62)
มี loading dose	13 (11.21)
ไม่มี loading dose	55 (47.41)
ไม่ตรงตามเกณฑ์ด้านขนาดยา†	8 (6.90)

\* ตรงตามเกณฑ์ด้านขนาดยา หมายถึง การสั่งใช้ยาอริโคนาโซล ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือรับประทาน โดยให้ 6 มก./กก. วันละ 2 ครั้งในวันแรก (loading dose) ต่อด้วยขนาด 200 มก. ชนิดรับประทานวันละ 2 ครั้ง หรือสั่งใช้ยาอริโคนาโซลชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือรับประทานในขนาด 200 มก. วันละ 2 ครั้ง

† ไม่ตรงตามเกณฑ์ด้านขนาดยา หมายถึง การสั่งใช้ยาอริโคนาโซลขนาดอื่น ๆ ที่ไม่ตรงตามขนาดยาที่กำหนดข้างต้น

ตารางที่ 4 ระยะเวลาการสั่งใช้ยา

ระยะเวลาสั่งใช้ยา (วัน)	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) (N = 77)
1 - 10	7 (9.09)
11 - 20	30 (38.96)
21 - 30	13 (16.88)
31 - 40	11 (14.29)
41 - 50	5 (6.49)
61 - 70	2 (2.60)
81 - 90	3 (3.90)
มากกว่า 100 วัน	5 (6.49)
ไม่มีข้อมูล	1 (1.30)

เมื่อพิจารณาประสิทธิผล/ผลการรักษาด้วยยาอริโคนาโซล ในผู้ป่วย 116 ราย พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น 69 ราย (ร้อยละ 59.48) อาการเลวลง 4 ราย (ร้อยละ 3.45) เสียชีวิตจากโรคเดิมที่เป็นอยู่ 39 ราย (ร้อยละ 33.62) และไม่มีข้อมูล 4 ราย (ร้อยละ 3.45) โดยสาเหตุหลักของการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากโรคของผู้ป่วยส่วนใหญ่ ได้แก่ acute myeloid leukaemia 9 ราย (ร้อยละ 7.76) diffuse large cell lymphomas 5 ราย (ร้อยละ 4.31) idiopathic aplastic anaemia 4 ราย (ร้อยละ 3.45) และ systemic lupus erythematosus 4 ราย (ร้อยละ 3.45) โดยผลการรักษาด้วยยาอริโคนาโซลดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ผลการรักษาด้วยยาอริโคนาโซล

ผลการรักษา	จำนวนผู้ป่วยตามเกณฑ์ด้านข้อบ่งใช้ (ร้อยละ) (N = 116)*		
	ตรงเกณฑ์	ไม่ตรงเกณฑ์	รวม
อาการดีขึ้น	53 (45.69)	16 (13.79)	69 (59.48)
อาการเลวลง, เสียชีวิต, ไม่มีข้อมูล	36 (31.03)	11 (9.48)	47 (40.52)

\* P-value = 0.442, Chi-square test

เมื่อพิจารณาความปลอดภัยในผู้ป่วยที่ได้รับยาอริโคนาโซล ในประเด็นข้อควรระวัง พบว่ามีข้อควรระวังในการใช้ยา 2 ราย (ร้อยละ 1.72) และไม่มีข้อควรระวังในการใช้ยา 114 ราย (ร้อยละ 98.28) โดยประเด็นอันตรกิริยาของยา พบว่าไม่มีการสั่งใช้ยาที่มีอันตรกิริยาของยาอริโคนาโซลกับยาอื่น 59 ราย (ร้อยละ 50.86) และมีอันตรกิริยากับยาอื่น 57 ราย (ร้อยละ 49.14) สำหรับประเด็นอาการไม่พึงประสงค์ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ 97 ราย (ร้อยละ 83.62) และพบอาการไม่พึงประสงค์ 19 ราย (ร้อยละ 16.38) โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือ ค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น 12 ราย (ร้อยละ 10.34) โดยรายละเอียดความปลอดภัยของยาอริโคนาโซลดังแสดงในตารางที่ 6

## อภิปรายผลการศึกษา

ในการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยมีโรคที่เป็นสาเหตุหลักในการเข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาล คือ acute myeloid leukaemia, acute lymphoblastic leukaemia, diffuse large cell lymphomas และโรคมะเร็งอื่น ๆ ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะและได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ทำให้มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ จึงมีโอกาสติดเชื้อ invasive aspergillosis ได้ง่ายกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ผู้ป่วยความเสี่ยงสูง (high

risk) เป็นผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายอวัยวะส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิด invasive aspergillosis มาก จึงสมควรจะได้รับยาอริโคนาโซลเพื่อป้องกันการติดเชื้อรา ส่วนผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ คือผู้ป่วยที่มีภาวะ prolonged neutropenia หรือได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันแบบ Intensive หรือ prior prolonged antimicrobial therapy หากพบรอยโรคของ invasive aspergillosis สมควรได้รับยาต้านเชื้อราเป็นการรักษาแบบ empirical therapy ส่วนผู้ป่วยที่ไม่เข้าลักษณะทั้งความเสี่ยงสูงและความเสี่ยงต่ำจะต้องได้รับการวินิจฉัยเป็น invasive aspergillosis จากผลการตรวจทางพยาธิวิทยาหรือผลตรวจเพาะเชื้อร่วมกับลักษณะทางคลินิก หรือผลตรวจพบเชื้อจากกล้องจุลทรรศน์หรือตรวจวัด serum galactomannan ร่วมกับอาการแสดงทางคลินิก จึงจะพิจารณาว่ามีความเหมาะสมที่จะได้

ตารางที่ 6 ความปลอดภัยของการใช้ยาอริโคนาโซล

ประเด็นความปลอดภัย	จำนวนคน (ร้อยละ) (N = 116)
<b>ข้อควรระวัง</b>	
ไม่พบข้อควรระวัง	114 (98.28)
<b>พบข้อควรระวัง</b>	2 (1.72)
- ใช้ร่วมกับยา phenobarbital	1 (0.89)
- ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำให้ผู้ป่วยที่มี ClCr < 50 มล./นาที	1 (0.89)
<b>อันตรกิริยาระหว่างยา</b>	
ไม่พบอันตรกิริยาระหว่างยา	59 (50.86)
<b>พบอันตรกิริยาระหว่างยา</b>	57 (49.14)
<b>Major</b>	11 (9.48)
- Cyclosporin A	7 (6.03)
- Phenytoin	3 (2.59)
- Vincristine	1 (0.89)
<b>Moderate</b>	46 (39.66)
- Simvastatin	2 (1.72)
- Alprazolam	1 (0.89)
- Omeprazole	26 (22.41)
- Prednisolone	17 (14.66)
<b>อาการไม่พึงประสงค์</b>	
ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์	97 (83.62)
<b>พบอาการไม่พึงประสงค์</b>	19 (16.38)
- ค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น	12 (10.34)
- อาการทางจิตเฉียบพลัน	2 (1.72)
- การมองเห็นผิดปกติไป	1 (0.86)
- ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ	1 (0.86)
- ภาวะไตวายเฉียบพลัน	1 (0.86)
- คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร	1 (0.86)
- ผื่น	1 (0.86)

รับวอริโคนาโซลซึ่งอาจได้ผลการเพาะเชื้อไม่ครบถ้วนเนื่องจากบางครั้งต้องรอผลการตรวจเป็นเวลานาน และไม่มีข้อมูลผลการเพาะเชื้อในเวชระเบียนผู้ป่วยบางราย โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยเป็น invasive pulmonary aspergillosis 68 ราย (ร้อยละ 80) ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น aspergillosis สอดคล้องกับข้อมูลการติดเชื้อ aspergillosis ที่พบว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 80 จะติดเชื้อแบบ invasive pulmonary aspergillosis ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ<sup>4</sup>

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับวอริโคนาโซลมักจะได้รับยาต้านเชื้อราชนิดอื่นมาก่อน โดยยาที่ได้รับมากที่สุด คือยา amphotericin B 47 ราย (ร้อยละ 40.52) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากยา amphotericin B เป็นยาที่มีการพัฒนามาก่อน ใช้รักษาเชื้อราได้ครอบคลุมใกล้เคียงกับยาวอริโคนาโซล<sup>15</sup> และสามารถใช้กับ invasive aspergillosis ได้ เป็นยาที่ราคาถูกกว่าวอริโคนาโซล และมีข้อมูลความปลอดภัยมากกว่า แต่มีการศึกษาพบว่ายาวอริโคนาโซลมีผลตอบสนองทางคลินิกที่ดีกว่าและเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า amphotericin B<sup>16</sup> นอกจากนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยา caspofungin, itraconazole และ fluconazole มาก่อน และเมื่ออาการแสดงทางคลินิกไม่ดีขึ้นจึงถูกเปลี่ยนมาใช้วอริโคนาโซล ผู้ป่วยบางรายได้รับยาต้านเชื้อราหลายชนิดพร้อมกัน หมายรวมถึงการใช้ยาที่มีช่วงระยะเวลาส่วนกัน แม้ว่าจะมีการหยุดยาดัวตัวใดตัวหนึ่งก่อนก็ตาม ส่วนใหญ่มีกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะและถูกวินิจฉัยเป็น invasive aspergillosis สำหรับการใชยวอริโคนาโซลเพียงตัวเดียวก็สามารถรักษาโรค invasive aspergillosis ได้อย่างมีประสิทธิภาพ อาจไม่จำเป็นต้องใช้ยาอื่นร่วมด้วยได้ ยกเว้นในกรณี que ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น invasive aspergillosis และเคยได้รับการรักษาด้วยยา amphotericin B แล้วไม่ได้ผล มีการศึกษาพบว่าการใช้วอริโคนาโซลร่วมกับ caspofungin จะพบอัตราการรอดชีวิตมากกว่าการใช้วอริโคนาโซลเพียงชนิดเดียว<sup>17</sup> ซึ่งจากการวิจัยนี้พบว่าผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยเป็น invasive aspergillosis และได้รับ amphotericin B มาก่อนแล้วไม่ได้ผล จึงเปลี่ยนมาใช้วอริโคนาโซลร่วมกับ caspofungin ทั้งหมด 9 ราย นอกจากนี้พบกรณีผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายไขกระดูกและได้รับวอริโคนาโซลร่วมกับ caspofungin เพื่อป้องกันการติดเชื้ออยู่แล้วแต่ผู้ป่วยกลับมารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาลอีกครั้งด้วยอาการ invasive pulmonary aspergillosis แพทย์จึงสั่งเพิ่มยา liposomal amphotericin B

สำหรับการประเมินการสั่งใช้ยาวอริโคนาโซลในด้านข้อบ่งใช้นั้น พบว่า ผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยาตรงตามเกณฑ์ 89 ราย (ร้อยละ 76.72) แบ่งเป็นผู้ป่วยความเสี่ยงสูง คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะซึ่งควรจะได้รับยาวอริโคนาโซลเป็นการป้องกันการติดเชื้อรา ส่วนผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดจนเกิดภาวะ prolonged neutropenia หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเชื้อราเป็นระยะเวลาสั้น ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ถ้ามีโรค invasive

aspergillosis ควรจะเริ่มใช้ยา amphotericin B มาก่อนในขนาดยาอย่างน้อย 1 มก./กก./วัน และถ้าเกิดรอยหรือเป็นขาวที่เกิดใหม่ในภาพรังสีปอด (new infiltration) จึงค่อยเปลี่ยนมาใช้วอริโคนาโซล นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโดยมีผลตรวจยืนยันเป็น aspergillosis พบว่าแพทย์สั่งใช้ยาโดยอาศัยข้อมูลผลตรวจพบเชื้อร่วมกับลักษณะอาการทางคลินิกมากที่สุด อาจเนื่องมาจากการตรวจพบเชื้อทางกล้องจุลทรรศน์และการใช้ผลตรวจ serum galactomannan มีความจำเพาะกับ aspergillosis และสามารถตรวจได้อย่างง่ายและรวดเร็วมากกว่าการตรวจทางพยาธิวิทยาหรือการเพาะเชื้อ ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีการสั่งใช้ยาที่ไม่ตรงตามเกณฑ์แพทย์มีเหตุผลการสั่งใช้ยาที่สมเหตุผล เช่น ได้รับยา amphotericin B อยู่แล้วแต่อาการทางคลินิกไม่ดีขึ้น การเกิดพิษต่อไตระหว่างการใชยยา amphotericin B การแพ้ยา amphotericin B โดยเกิดมี maculopapular rash (MP rash) การได้รับยาต้านเชื้อราชนิดอื่นมาก่อนโดยอาการทางคลินิกไม่ดีขึ้น การใช้ยาด้านเชื้อราชนิดอื่นติดต่อกันมานานจนอาจทำให้เกิดการดื้อยา จึงพิจารณาเปลี่ยนยา เป็นต้น

สำหรับการประเมินการสั่งใช้วอริโคนาโซลในด้านขนาดยาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 93.1 ได้รับยาตรงตามเกณฑ์ในด้านขนาดยาที่กำหนด โดยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและได้รับการรักษาด้วยยาฉีด ส่วนใหญ่จะได้รับยาแบบ loading dose ซึ่งถือว่ามีความเหมาะสม เนื่องจากต้องการให้มีระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาวันแรกขึ้นสูงและหวังประสิทธิผลในการฆ่าเชื้อได้อย่างรวดเร็ว โดยผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะควรเพิ่มรายละเอียดของเกณฑ์ด้านขนาดยาสำหรับผู้ป่วยเด็กให้ชัดเจน ซึ่งไม่มีข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยเพียงพอในเด็กที่อายุต่ำกว่า 12 ปี<sup>8,18</sup> รวมทั้งกำหนดให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับ

เมื่อพิจารณาการสั่งใช้ยาวอริโคนาโซลในด้านระยะเวลาการให้ยา พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาระหว่าง 11 - 20 วัน มีผู้ป่วยที่ใช้ยาน้อยกว่า 10 วัน จำนวน 7 ราย ซึ่งรวมถึงผู้ป่วยที่แพ้ยาโดยเกิด MP rash ไม่ได้รับอนุมัติให้ใช้ยา เปลี่ยนไปใช้ยาด้านเชื้อราชนิดอื่น ย้ายโรงพยาบาล และไม่มีข้อมูลเพียงพอ นอกจากนี้มีผู้ป่วย 2 รายที่ไม่ได้รับยาต่อเพราะเบิกยาไม่ได้และได้รับยา itraconazole แทน หลังจากนั้น 10 วันกลับมารับการรักษาที่โรงพยาบาลด้วยอาการไอเป็นเลือดจาก invasive pulmonary aspergillosis ที่รุนแรงขึ้น ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยารับประทานนานเกิน 80 วัน มีจำนวน 8 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยความเสี่ยงสูงที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น invasive pulmonary aspergillosis 1 ราย ผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น invasive pulmonary aspergillosis 4 ราย ซึ่งมีความเหมาะสมตาม Treatment Guideline of Aspergillosis<sup>1</sup> ผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น invasive sinusitis aspergillosis ที่เคยได้รับยา amphotericin B และ caspofungin แล้วอาการทางคลินิกไม่ดีขึ้น 1 ราย เนื่องจากการป้องกันการ

กลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น invasive aspergillosis of orbital apex and optic nerve 1 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น invasive pulmonary aspergillosis 1 ราย ซึ่งเป็นวัณโรคมาก่อน มีอาการไอเป็นเลือด และได้ทำการผ่าตัดปอดไปแล้ว จึงได้รับยาอริโคนาโซล เป็นระยะเวลานาน ซึ่งถือว่าทั้งหมดมีความเหมาะสมในการใช้ยา

สำหรับด้านประสิทธิผลของยา ผู้ป่วยที่ได้รับยาอริโคนาโซลมีอาการดีขึ้น 69 ราย (ร้อยละ 59.48) ซึ่งมากกว่าการศึกษาประสิทธิศักร์และความปลอดภัยของการใช้ยาอริโคนาโซล<sup>19-20</sup> ที่พบว่าผู้ป่วยตอบสนองดีต่อยาร้อยละ 48 ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการศึกษาดังกล่าวมีการประเมินผลการรักษาที่ดีขึ้นจากอาการทางคลินิก ร่วมกับผลทางรังสีวิทยาที่ดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 50 แต่การวิจัยครั้งนี้ประเมินผลการรักษาที่ดีขึ้นจากอาการทางคลินิกหรือผลทางรังสีวิทยาที่ดีขึ้น อาการใช้ที่ลดลงหรือค่า serum galactomannan ลดลงสู่ภาวะปกติอย่างใดอย่างหนึ่งและพบผู้ป่วยที่เสียชีวิตมาก ซึ่งส่วนใหญ่มีสาเหตุจากโรคเดิมที่เป็นอยู่ ผลการรักษาจากการวิจัยนี้ไม่มีความสัมพันธ์กับการสั่งใช้ยาตรงตามเกณฑ์ด้านข้อบ่งใช้ เนื่องจากมีผู้ป่วยที่ไม่ตรงตามรายละเอียดของเกณฑ์อนุมัติการใช้ยา แต่มีภาวะของโรคที่สมควรได้รับการรักษาด้วยยาอริโคนาโซลตามดุลยพินิจของแพทย์ จึงทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาอริโคนาโซลและมีอาการดีขึ้น ยกเว้นในรายที่มีสภาวะโรคที่เป็นอยู่ที่รุนแรงจึงทำให้ผลการรักษาที่เลวลงหรือเสียชีวิต

ในด้านความปลอดภัยของยา พบว่าผู้ป่วยได้รับยาอริโคนาโซล ในขณะที่มีข้อควรระวังในการใช้ 2 ราย โดยผู้ป่วยรายแรกได้รับยาอริโคนาโซลร่วมกับยา phenobarbital เป็นเวลา 7 วัน และเสียชีวิต แพทย์บันทึกสาเหตุการเสียชีวิตเกิดจากโรคปอดบวมที่ติดเชื้อ *Pseudomonas* จากข้อมูลรายงานกรณีศึกษาของ Miller และคณะ<sup>21</sup> พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา phenobarbital กับยาอริโคนาโซลจะเกิดเอนไซม์ตับสูงขึ้น และยา phenobarbital จะมีผลลดระดับยาอริโคนาโซลลง แต่ผู้ป่วยรายนี้มีค่าเอนไซม์ตับสูงก่อนเริ่มใช้ยาอริโคนาโซล และเสียชีวิตด้วยโรคปอดจากการติดเชื้อ จึงไม่สามารถประเมินได้ว่า การใช้ยาอริโคนาโซลร่วมกับยา phenobarbital มีผลทำให้การระดับยาอริโคนาโซลลดลงจนรักษาไม่ได้ผล ส่วนผู้ป่วยอีก 1 รายได้รับยาอริโคนาโซล โดยมีค่า Cl<sub>cr</sub> น้อยกว่า 50 มิลลิกรัมต่อนาที ซึ่งจะเกิดภาวะการสะสมของ sulfobutyl ether beta-cyclodextrin sodium (SBECD) ที่ใช้เป็นตัวทำละลายยา แต่ผู้ป่วยได้รับยาเป็นเวลา 3 วัน และเสียชีวิตด้วย tuberculosis of intestines, peritoneum and mesenteric glands ดังนั้นผู้ป่วยทั้ง 2 รายนี้จึงไม่สามารถสรุปสาเหตุของการเสียชีวิตที่ชัดเจนได้ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากยาอริโคนาโซลที่พบมากที่สุด คือ ค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น 12 ราย (ร้อยละ 10.34) โดยค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น พิจารณาจากค่า AST > 3 เท่า ของ upper limit

of normal (ULN), ALT > 3 เท่าของ ULN, ALP > 3 เท่าของ ULN หรือ total bilirubin > 1.5 เท่าของ ULN<sup>22</sup> โดยมีผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับการปรับลดขนาดยาอริโคนาโซลลง นอกจากนี้อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ อาการทางจิตเฉียบพลัน การมองเห็นผิดปกติไป ภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร และผื่น ซึ่งผู้ป่วยที่เกิดผื่น แพทย์และเกิดอาการทางจิตเฉียบพลัน แพทย์ได้หยุดยาอริโคนาโซล และเปลี่ยนไปใช้ยาชนิดอื่นแทน การวิจัยนี้ไม่สามารถบอกได้แน่ชัดว่าอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดจากยาอริโคนาโซล เนื่องจากผู้ป่วยมีการใช้ยาพร้อมกันหลายตัว รวมถึงภาวะโรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วมด้วย สำหรับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาอริโคนาโซล พบว่ามีการใช้ยาอริโคนาโซลร่วมกับยา cyclosporin A 7 ราย ซึ่งยาอริโคนาโซลจะมีผลทำให้ระดับยา cyclosporin A เพิ่มขึ้น พบผู้ป่วย 4 รายที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ แต่ไม่สามารถบอกได้แน่ชัดว่าระดับยาที่สูงขึ้นรวมถึงพิษต่อไตนั้นเกิดจากการใช้ยาอริโคนาโซลร่วมกับยา cyclosporin A หรือเกิดจากสภาวะโรคหรือยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ ดังนั้นถ้ามีการสั่งใช้ยาอริโคนาโซลร่วมกับยา cyclosporin A แพทย์ควรติดตามระดับยา cyclosporin A ในเลือด นอกจากนี้ มีการใช้ยาอริโคนาโซลร่วมกับยา phenytoin 3 ราย ซึ่งมีผลเพิ่มระดับยา phenytoin และลดระดับยาอริโคนาโซล เพราะฉะนั้นควรติดตามวัดระดับยาในเลือดด้วย มีผู้ป่วยที่ใช้ร่วมกับยา vincristine 1 ราย ควรติดตามอาการพิษต่อระบบประสาทซึ่งผู้ป่วยได้รับยาร่วมกันเพียงครั้งเดียว นอกจากนี้มีการใช้ร่วมกับยา alprazolam, simvastatin, omeprazole และ prednisolone ซึ่งควรติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ แต่ไม่ต้องปรับขนาดยา

### ข้อเสนอแนะ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาประเมินการใช้ยาอริโคนาโซล โดยทำการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วน จึงควรทำการเก็บข้อมูลโดยประเมินการใช้ยาขณะที่มีการใช้ยา (concurrent DUE) หรือประเมินการใช้ยาแบบไปข้างหน้าก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยา (prospective DUE) เพื่อติดตามการสั่งใช้ยาได้อย่างครบถ้วน นอกจากนี้อาจมีการปรับเพิ่มเกณฑ์การใช้ยาตามความเหมาะสม ในด้านต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

ในการประเมินความเหมาะสมด้านข้อบ่งใช้ อาจเพิ่มในเกณฑ์ผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ที่มีรอยหรือเป็นขางที่เกิดใหม่ในภาพรังสีปอด หรือมีอาการทางคลินิกเลวลง ขณะได้รับยา amphotericin B อย่างน้อย 1 มก./กก./วัน และให้ระบุเหตุผลเนื่องจากการสั่งใช้ยาในกรณีพิเศษอื่น ๆ เช่น การสั่งใช้ยาอริโคนาโซล เนื่องจากการแพ้ยา amphotericin B หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงจากยา amphotericin B เป็นต้น

สำหรับการประเมินในด้านขนาดยา ผู้ป่วยที่มีการใช้ยาอริโค นาโซลร่วมกับยาอื่นที่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาตามความ เหมาะสม ควรมีการระบุเหตุผลในการปรับขนาดยา รวมทั้งข้อมูล การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

สำหรับด้านความปลอดภัย ควรเพิ่มข้อมูลด้านข้อควรระวัง เช่น ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ (category D) ไม่ควรใช้ร่วมกับยา carbamazepine, cisapride, barbiturates, methysergide, ergot alkaloids, pimozone, quinidine, rifampin, ritonavir และ sirolimus<sup>6-8</sup>

## สรุปผลการศึกษา

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับยาอริโค นาโซล มีการสั่งใช้ยาตรงตาม เกณฑ์มากกว่าร้อยละ 75 ในด้านข้อบ่งใช้และขนาดยา โดยยานี้มี ประสิทธิภาพในการรักษาประมาณร้อยละ 60 และมีความปลอดภัย สูงมากกว่าร้อยละ 90

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รศ.ดร.ฐิติพันธ์ เอื้ออำนวย รศ.ดร.วันชัย ตรียะ ประเสริฐ อาจารย์ณัฐธิดา อารีเปี่ยม รศ.ดร.มยุรี ตันติสิระ และ อาจารย์ ดร.สันทัต จันทร์ประภาพ ที่กรุณาให้ความรู้รวมถึง คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่อโครงการนี้ ขอขอบคุณเภสัชกรหญิง พวงเพ็ญ ฤทธิ์วีรกุล ฝ่ายเภสัชกรรม ฝ่ายเวชระเบียนและสถิติ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และเจ้าหน้าที่ในภาควิชาเภสัชกรรม ปฏิบัติและฝ่ายวิชาการ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย ที่ให้ความสะดวกในการทำโครงการปริญญาณิพนธ์

## เอกสารอ้างอิง

- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46(3):327-360.
- Menzin J, Meyers JL, Friedman M, et al. Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66(19):1711-1717.
- ศรีสุรางค์ ตันติมาวานิช. Aspergillosis. ภาวะติดเชื้อ 1. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ. บริษัท เมดิคัล ครีเอทีฟ จำกัด, 2547: น. 473-478.
- ธนะพันธ์ พิบูลย์บรรณกิจ. โรคติดเชื้อ Aspergillosis. ตำราโรคติดเชื้อ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ. บริษัท โอลิสติก พับลิชชิ่ง จำกัด, 2548: น.759-772.

- Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(Suppl 1):5-11.
- Klasco RK.DRUGDEX® System (electronic version). Thomson Micromedex [serial online the internet]. Greenwood Village, Colorado]. (Accessed on Jan. 5, 2009, at <http://www.thomsonhc.com>)
- McEvoy GK. Voriconazole. AHFS 2005. Bethesda. American Society of Health-System Pharmacists. Inc, 2005: pp.516-518.
- Roerig Division of Pfizer Inc. VFEND® I.V. (voriconazole) for injection/ VFEND® tablets (voriconazole)/ VFEND® (voriconazole) for oral suspension. 2008. (Accessed on March, 2009, at [https://www.pfizerpro.com/Sites/PFP/pages/productinfo/vfend\\_pi\\_dosage\\_and\\_administration.aspx](https://www.pfizerpro.com/Sites/PFP/pages/productinfo/vfend_pi_dosage_and_administration.aspx))
- Manavathu E, Espinel-Ingroff A, Alangaden G, Chandrasekar P. Molecular studies on voriconazole resistance in a clinical isolate of *Aspergillus fumigatus*. 43rd Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother. Chicago, IL. American Society for Microbiology, 2003: Abstract no. M-392.
- Verweij PE, Howard SJ, Melchers WJ, Denning DW. Azole-resistance in *Aspergillus*: Proposed nomenclature and breakpoints. *Drug Resist Updates* 2009;12(6):141-147.
- Herbrecht R, Nivoix Y, Fohrer C, Natarajan-Ame S, Letscher-Bru V. Management of systemic fungal infections: alternatives to itraconazole. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(Suppl 1):i39-i48.
- Georgopapadakou NH. Infectious disease 2001: drug resistance, new drugs. *Drug Resist Updates* 2002;5:181-191.
- เฉลิมศรี ภูมมางกูร. การประเมินการใช้ยา. การประเมินการใช้ยา: ขั้นตอนหนึ่งสู่การใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ. ห้างหุ้นส่วนจำกัดจันทร์ม่วงการพิมพ์, 2544: น.2-19.
- Phillips MS, Gayman JE, Todd MW. ASHP guidelines on medication-use evaluation. American Society of Health-system Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53(16):1953-1955.
- Gilbert DN, Modelling RC, Eliopoulos GM, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 38<sup>th</sup>ed. Sperryville. Antimicrobial Therapy, Inc., 2008: p.109.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347(6):408-415.
- Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:797-802.
- Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, Fung HB. Voriconazole. *Clin Ther* 2003;25(5):1321-1381.



19. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34(5):563-571.
20. Greer ND. Voriconazole: the newest triazole antifungal agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2003;16(2):241-248.
21. Miller AD, Kent ME, Cook AM, Murphy BS. Management of a voriconazole-phenobarbital drug interaction using voriconazole concentration monitoring. *Infect Dis Clin Practice* 2009;17(3):181-183.
22. Lutsar I, Hodges MR, Tomaszewski K, Troke PF, Wood ND. Safety of voriconazole and dose individualization. *Clin Infect Dis* 2003;36(8):1087-1088.

---

## Original Article

# Drug Use Evaluation on Voriconazole at King Chulalongkorn Memorial Hospital

Chankit Puttilerpong<sup>1\*</sup>, Wisarn Manomaya<sup>2</sup>, Siwaporn Pongpornanan<sup>2</sup>, Ajchariya Kunakornwong<sup>2</sup> and Anyamanee Pinnoi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

<sup>2</sup> Pharmacy Student, Doctor of Pharmacy Program, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

<sup>3</sup> Pharmacy Department, King Chulalongkorn Memorial Hospital

\* Corresponding author: Chankit.P@Chula.ac.th

## ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate an appropriate prescription of voriconazole in terms of indication, dose, effectiveness and safety according to a criteria created by King Chulalongkorn Memorial Hospital. **Method:** This retrospective study collected data from medical record of patients who received voriconazole at King Chulalongkorn Memorial hospital from 1 January 2007 to 30 June 2009. **Results:** A total of 116 patients who received voriconazole were 46.16 years in age and 62 patients were female (53.45%). In terms of indication, 89 patients (76.72%) had an appropriate prescription according to the criteria. Among cases with appropriate prescribing, the most common indication was proven invasive aspergillosis by examination of specimen with sign and symptom. Regarding to dose, 108 patients (93.10%) were given the correct dosage regimen according to the criteria. In terms of efficiency, good responses were found in 69 patients (59.48%), treatment failure in 4 (3.45%), and death in 39 patients (33.62%). About safety caution, 114 patients (98.38%) were with inappropriate prescribing regarding safety caution, while the other 2 (1.72%) were with inappropriate ones. Adverse drug reactions were found in 19 patients, where the most found adverse drug reaction was liver function test abnormalities (12 patients or 10.34%). **Conclusion:** Most patients (75%) received appropriate prescription of voriconazole in terms of indication and dose according to the criteria. As a result, the effectiveness of voriconazole was about 60% and safety was about 90% of the patients.

**Key words:** drug use evaluation, voriconazole, aspergillosis

*Thai Pharm Health Sci J* 2009;4(4):481-489<sup>§</sup>

---