

8 Leuprorelin acetate

Leuprorelin (หรือ leuprolide ตามระบบเรียกชื่อของอเมริกา) เป็นแอนะล็อกสังเคราะห์ของ gonadotrophin releasing hormone (GnRH) หรือ luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) ซึ่งโดยปกติฮอร์โมนนี้จะหลั่งออกมาเป็นช่วงๆ และออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่ง gonadotropin จากต่อม pituitary และลดการสังเคราะห์ steroid hormones ในรังไข่และอัณฑะ แต่การให้ยาอย่างต่อเนื่องจะนำไปสู่การยับยั้งการทำงานของ receptor ลดการผลิต follicle-stimulating hormone (FSH) และ luteinizing hormone (LH) ซึ่งจะหยุดการผลิต testosterone ในอัณฑะของเพศชาย และ estrogen ในรังไข่ของเพศหญิง

ยาในกลุ่ม GnRH/LHRH analog ประกอบด้วย leuprorelin, buserelin, goserelin, triptorelin, histrelin และ nafarelin ซึ่งสองชนิดหลังไม่มีใช้ในประเทศไทย ยาแต่ละชนิดอาจมีขนาดยา รูปแบบยาและข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนที่แตกต่างกัน กล่าวคือมียาเพียง 3 ชนิดที่ขึ้นทะเบียนในสหรัฐอเมริกาเพื่อใช้ใน central precocious puberty ได้แก่ leuprorelin, histrelin และ nafarelin ในขณะที่ในประเทศไทยมีเพียง leuprorelin และ triptorelin

หลังการต่อรองราคาพบว่า leuprorelin injection 3.75 มก. มีราคาต่ำสุด จึงบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติบัญชี จ(2) เพื่อใช้รักษา central (gonadotrophin dependent) precocious puberty เพียงกรณีเดียว โดยมีเป้าหมายสำคัญประการหนึ่งคือการป้องกันไม่ให้เด็ก ตัวเตี้ยจนเกินไป

ประสิทธิผลของยากลุ่มนี้ในการเพิ่มความสูงขึ้นกับการที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคอย่างรวดเร็วตั้งแต่อายุยังน้อย และได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีรายงานในต่างประเทศหลังการรักษาจะมีความสูงเพิ่มขึ้นกว่าที่ทำนายไว้ในกรณีที่มิได้รับการรักษา โดยในงานวิจัยหนึ่งซึ่งมีผู้ป่วยรวม 98 ราย พบว่าเด็กหญิงจำนวน 80 คนมีความสูงเพิ่มขึ้นเฉลี่ยประมาณ 10 เซนติเมตร และเด็กชายจำนวน 18 คน มีความสูงเพิ่มขึ้นเฉลี่ยประมาณ 8 เซนติเมตร แต่ทั้งเด็กหญิงและเด็กชายยังคงมีความสูงเฉลี่ยต่ำกว่าความสูงเฉลี่ยของบิดาและมารดา ยกเว้นกลุ่มผู้ป่วย

54 คนที่ได้รับการรักษาเร็ว (ไม่เกิน 2 ปีนับจากเริ่มมีความผิดปกติ) ที่มีความสูงเฉลี่ยไม่น้อยกว่าความสูงเฉลี่ยของบิดาและมารดา และในผู้ป่วยกลุ่มนี้มี 21 คนที่มีความสูงเฉลี่ยเกินกว่าความสูงเฉลี่ยของบิดาและมารดา

แม้ leuprorelin ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยในหลายข้อบ่งใช้ นอกเหนือจาก central precocious puberty ได้แก่ มะเร็งต่อมลูกหมากระยะลุกลาม endometriosis เนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูก และมะเร็งเต้านมในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน แต่คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้อนุมัติยานี้เป็นยาในบัญชี จ(2) เฉพาะข้อบ่งใช้ central precocious puberty เนื่องจาก เมื่อมีข้อบ่งชี้ในการใช้ยา GnRH/LHRH analog เป็นทางเลือกเดียวในการรักษาภาวะดังกล่าว

ทั้งนี้ ข้อบ่งใช้อื่นที่ไม่ได้รับการอนุมัตินั้นมิมีวิธีการรักษาหรือยาอื่นที่ใช้รักษาได้ด้อยอยู่แล้ว และการนำไปใช้จะไม่เกิดความคุ้มค่า เนื่องจาก leuprorelin ไม่ใช่ว่าจำเป็นในมะเร็งต่อมลูกหมาก และมีประสิทธิผลไม่ต่างกับการให้เคมีบำบัด ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้เคมีบำบัดหรือผ่าตัดได้ ให้ใช้ทางเลือกอื่น เช่น ฉายแสง ซึ่งการใช้ยานี้ในโรคมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายพบว่ามีความคุ้มค่าใช้จ่ายสูงถึงประมาณ 35 ล้านบาทต่อ 1 QALY ส่วนการใช้ในมะเร็งเต้านมก็มีทางเลือกอื่นในการรักษาได้ดี และเป็นมาตรฐานอยู่แล้ว เช่น **tamoxifen (ค)** ใน adjuvant therapy เป็นต้น ส่วนมาตรฐานการรักษา endometriosis คือการผ่าตัด และไม่มีหลักฐานว่า leuprorelin มีประสิทธิผลและความปลอดภัยเหนือกว่า combined oral contraceptives, progestogens หรือ **medroxyprogesterone acetate injection (ก)** ในการลดอาการปวดจาก endometriosis

ข้อบ่งใช้อื่นที่อาจมีที่ใช้ได้แก่การใช้ในกรณีผู้มีบุตรยาก และการใช้ก่อนการผ่าตัดมดลูก ซึ่งจะช่วยลดการเสียเลือดขณะผ่าตัด ช่วยลดขนาดของเนื้องอกกล้ามเนื้อ และช่วยให้ผ่าตัดผ่านทางช่องคลอดได้ง่ายขึ้น ยังไม่มีหลักฐานยืนยันประสิทธิผลของยาเพื่อใช้ก่อนการผ่าตัด

8.1 ข้อบ่งใช้ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ

ข้อมูลต่อไปนี้เป็นรายละเอียดที่สอดคล้องกับข้อบ่งใช้ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ ผู้ใช้ยาควรศึกษารายละเอียดที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้อื่นจากแหล่งข้อมูลอื่นก่อนใช้ยา

8.1.1 ภาวะ central (gonadotropin dependent) precocious puberty

gonadotropin-dependent precocious puberty (GDPP) (หรือที่เรียกว่า central precocious puberty หรือ true precocious puberty) มีสาเหตุจากการพัฒนาของแกนแห่งการเจริญพันธุ์ (hypothalamic-pituitary-gonadal axis) โดยไม่พบพยาธิสภาพในสมองหรือสาเหตุใดๆ ที่กระตุ้นให้ไฮโปทาลามัสหลั่ง gonadotropin releasing hormone (GnRH) อย่างไม่เหมาะสมกับวัย จนนำไปสู่การพัฒนาอย่างสมบูรณ์ของลักษณะทางเพศทุติยภูมิก่อนเวลาอันควร

GnRH ที่หลั่งจะกระตุ้นต่อมใต้สมองให้หลั่ง follicle stimulating hormone (FSH) และ luteinizing hormone (LH) ซึ่งฮอร์โมนทั้งสองจะไปกระตุ้นรังไข่ให้สร้างเอสโตรเจน และกระตุ้นอัณฑะให้สร้างเทสโตสเตอโรน ในปริมาณที่เหมือนกับเด็กที่เริ่มเข้าสู่วัยหนุ่มสาว (ดูข้อความในกรอบ) จนเกิดการพัฒนาลักษณะทางเพศทุติยภูมิก่อนวัย ได้แก่ ก่อนอายุ 8 ปีในเพศหญิงและก่อนอายุ 9 ปีในเพศชาย โดยทั้งเด็กหญิงและเด็กชายจะมีขนขึ้นบริเวณอวัยวะเพศ นอกจากนี้เด็กหญิงจะมีการเจริญของเต้านม ส่วนเด็กชายจะมีอัณฑะขยาย (ปริมาตร > 4 มิลลิลิตร หรือเส้นผ่าศูนย์กลาง > 2.5 เซนติเมตร) รวมด้วย ภาวะ GDPP พบในเด็กหญิงได้บ่อยกว่าเด็กชายมาก

เกณฑ์การวินิจฉัย GDPP ด้วยระดับของฮอร์โมน

ระดับ luteinizing hormone (LH) มีระดับสูงเหมือนเด็กเริ่มเข้าสู่วัยหนุ่มสาว (pubertal LH level) กล่าวคือ มี basal LH มากกว่า 0.3-0.5 IU/L หรือ peak LH หลังกระตุ้นด้วย gonadotropin-releasing hormone (GnRH) มากกว่า 6 IU/L (ICMA) หรือมากกว่า 10 IU/L (RIA) หรือระดับ LH/FSH หลังกระตุ้นด้วย GnRH มากกว่า 1

เด็กเหล่านี้จะมีส่วนสูงเพิ่มขึ้นด้วยอัตราเร็วในระยะแรก ทำให้สูงกว่าเด็กอื่นที่มีอายุเท่ากัน แต่เนื่องจากการเด็กเหล่านี้มีอายุกระดูกล้ำหน้าอายุจริง (ดูข้อความในกรอบ) เนื่องจากการกระตุ้นของฮอร์โมนเพศ การเพิ่มความสูงจะหยุดลงเมื่อมีพัฒนาการทางเพศที่สมบูรณ์เนื่องจากเอพิไฟซิส (ส่วนปลายของกระดูกท่อนยาวของร่างกาย) ได้เชื่อมติดกับกระดูกท่อนกลาง (ไดอาไฟซิส) เด็กที่สูงเร็วเหล่านี้ในที่สุดจะมีตัวเตี้ยหากไม่ได้รับการแก้ไข

อายุกระดูกล้ำหน้าอายุจริงหมายถึง

มีอายุมากกว่า 1.0 SD ของอายุตามปฏิทิน อย่างรวดเร็วภายใน 6-12 เดือน

การใช้ GnRH/LHRH analog ในการรักษา GDPP จึงเป็นการรักษาที่ตรงกับกลไกการเกิดโรค ซึ่งหากใช้อย่างถูกต้องจะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีและมีความปลอดภัยสูง แต่มีปัญหาการใช้ยาไม่ตรงตามข้อบ่งชี้และแนวทางการรักษา เช่นใช้เพื่อมีวัตถุประสงค์ในการเพิ่มความสูงให้กับเด็กที่ไม่เข้าข่ายที่ควรได้รับการรักษา หรือใช้ไปนานเกินความจำเป็น ทำให้เสียค่าใช้จ่ายจำนวนมากโดยไม่เกิดประโยชน์อย่างแท้จริง บัญชียาหลักแห่งชาติจึงได้กำหนดแนวทางกำกับการใช้ยานี้ขึ้น เพื่อให้มีการใช้ยาน้อยลงอย่างสมเหตุผล นำไปสู่การใช้ยาอย่างคุ้มค่า ซึ่งเมื่อมีการใช้ทรัพยากรที่มีอยู่อย่างจำกัดได้อย่างมีประสิทธิภาพจะช่วยให้เกิดความยั่งยืนต่อระบบประกันสุขภาพและสวัสดิการด้านสุขภาพของประเทศ ส่งผลให้ผู้ป่วยทุกคนได้รับยาอย่างเท่าเทียมกัน ไม่ถูกปฏิเสธยาที่สมควรได้รับ

การใช้ GnRH/LHRH analog เพื่อเพิ่มความสูงในผู้ที่ไม่มีข้อบ่งชี้ เช่นตัวเตี้ยโดยไม่มีสาเหตุ จะมีโอกาสมากกว่าร้อยละ 80 ที่จะสูญเสียความหนาแน่นของมวลกระดูก ในระดับมากกว่า 1 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยของประชากรทั่วไป ประโยชน์ที่ได้จึงไม่คุ้มกับความเสี่ยงที่เกิดขึ้น

สำหรับจำนวนผู้ป่วย central precocious puberty ไม่มีข้อมูลในระดับชาติ แต่มีผู้ป่วยจากโรงพยาบาลรามาธิบดี พบประมาณ 50-60 ราย/ปี ส่วนโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบประมาณ 40-50 ราย/ปี

เป้าหมายสำคัญในการรักษา GDPP คือการช่วยให้ผู้ป่วยเป็นหนุ่มสาวในวัยปกติ ไม่ให้มีปัญหาทางด้านจิตใจ และป้องกันการล่วงละเมิดทางเพศในเด็ก ซึ่งร่างกายเป็นหนุ่มสาวแต่จิตใจมักจะเป็นเด็ก นอกจากนั้นช่วยให้ความสูงสุดท้ายดีขึ้นจนเกือบปกติตามศักยภาพทางพันธุกรรม

เด็กที่มีภาวะนี้จะไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต แต่จะมีผลกระทบทางด้านจิตใจและพฤติกรรมของเด็กได้ ได้แก่ ปัญหาการเข้าสังคม และอาจมีพฤติกรรมทางเพศไม่เหมาะสม เด็กที่มีภาวะนี้อาจมีความสูงที่เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วกว่าเด็กในวัยเดียวกัน แต่ในที่สุดอาจมีส่วนสูงน้อยกว่าที่ควรจะเป็นตามศักยภาพทางพันธุกรรมของครอบครัว

แพทย์ไม่ควรละเลยในการหาสาเหตุของการเกิด precocious puberty เช่น การมีรอยโรคในสมองส่วนกลาง โรคไทรอยด์เป็นพิษ หรือ McCune-Albright syndrome เป็นต้น ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็น GDPP จึงควรได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียด ร่วมกับการตรวจสมองและต่อมใต้สมองด้วย MRI ตามเกณฑ์ที่กำหนด (ดูข้อความในกรอบ) และอาจตรวจ ultrasound pelvis ในเด็กหญิง เพื่อให้การรักษาที่เหมาะสมกับสาเหตุของการเกิดโรค

เกณฑ์การทำ MRI ในผู้ป่วย GDPP

พิจารณาทำ MRI ในเด็กชายทุกรายและเด็กหญิงที่เริ่มมีอาการเมื่ออายุต่ำกว่า 7 ปี หรือเด็กหญิงที่เริ่มมีอาการเมื่ออายุมากกว่า 7 ปี และตรวจร่างกายพบสิ่งผิดปกติ

เด็กที่เริ่มมีอาการตั้งแต่อายุน้อยและตรวจพบได้อย่างรวดเร็วจะได้รับประโยชน์ในแง่ความสูงจากการรักษาด้วย GnRH/LHRH analog มากที่สุด ในขณะที่ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งแม้ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาแต่ในที่สุดจะมีความสูงที่เป็นปกติได้ จึงไม่ควรให้ยากับเด็กที่มีอายุจริงหรืออายุกระดูกมากเกินไป เพราะจะไม่ช่วยให้ความสูงสุดท้ายเพิ่มขึ้น (ดูข้อความในกรอบด้านข้าง)

อายุจริงและอายุกระดูกของผู้ป่วยที่กำหนดว่าควรใช้ GnRH/LHRH analog หรือไม่

- ก. อายุที่เริ่มใช้ยา ในเด็กหญิงไม่มากกว่า 11 ปี หรือ เด็กชาย ไม่มากกว่า 12 ปี
- ข. ไม่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำมาก กล่าวคือ อายุกระดูกมากกว่า 12.5 ปี ในเด็กหญิง หรือมากกว่า 14 ปี ในเด็กชาย เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานยืนยันว่าการใช้ยาในขณะที่อายุกระดูกเจริญมากแล้ว จะช่วยให้ความสูงสุดท้ายเพิ่มขึ้น

การให้ยาควรเริ่มในขนาดต่ำ และปรับขนาดยาหลังให้ยาไปแล้ว 3-6 เดือน หากระดับ peak LH ยังคงสูงอยู่ โดยระยะเวลาการรักษาไม่สามารถกำหนดได้แน่นอน ผู้ป่วยแต่ละรายใช้ระยะเวลาการรักษาไม่เท่ากัน (ดูข้อความในกรอบ)

เกณฑ์การหยุดยา GnRH/LHRH analog

การหยุดยา ให้พิจารณาอายุกระดูกเป็นหลัก คือให้หยุดยาเมื่ออายุกระดูก (bone age) 13 ปี ขึ้นไปในเด็กหญิง หรือ 14 ปีครึ่ง ขึ้นไปในเด็กชาย โดยอายุจริง (chronological age) ควรมากกว่า 9 ปี ขึ้นไปในเด็กหญิง และ มากกว่า 10 ปี ขึ้นไปในเด็กชาย (เนื่องจากต้องพิจารณาในด้านความพร้อมของร่างกาย หรือ maturity ของเด็กด้วย)

8.2 เอกสารเฉพาะเรื่อง (monograph)

LEUPRORELIN ACETATE

จ(2)

Sterile powdr (เฉพาะขนาดยา 3.75 mg/ขวด) •
ราคาเฉลี่ย 6,383 บาท

(ราคาเฉลี่ยจัดซื้อรวมของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
6,315.25 บาท)

เงื่อนไขตามบัญชียาหลักแห่งชาติ ดูแนวทางกำกับการใช้ยา
ข้อบ่งใช้

- central (gonadotrophin dependent) precocious puberty

คำเตือนและข้อควรระวัง

ติดตามความหนาแน่นของมวลกระดูก โดยเฉพาะเมื่อให้
การรักษากับผู้ป่วยในช่วงที่เป็นวัยรุ่น • ผู้ผลิตเตือนว่าความ
ปลอดภัยของยานี้ในการใช้ระยะยาวในเด็กยังไม่ได้รับ
การยืนยัน

ข้อห้ามใช้

ผู้ที่ภูมิไวเกินต่อยานี้ และ mannitol ซึ่งยานี้มี mannitol
เป็นส่วนประกอบ

ผลข้างเคียง

ความดันเลือดเปลี่ยนแปลง ปวดศีรษะ อารมณ์เปลี่ยนแปลง
รวมถึงการซึมเศร้า ปฏิกริยาภูมิไวเกินรวมถึงลมพิษ คัน ผื่น
หอบหืด และแอนาฟิแล็กซิส การเปลี่ยนแปลงของหนังศีรษะ
และเส้นผม น้ำหนักเปลี่ยนแปลง การมีเลือดประจำเดือนที่มี
มีสาเหตุจากขาดฮอร์โมน มีถุงน้ำในรังไข่ (อาจต้องหยุดใช้ยา)
เต้านมบวมและกดเจ็บ (ทั้งเพศชายและเพศหญิง) การมองเห็น
ผิดปกติ ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน เกิดปฏิกิริยา ณ บริเวณ
ที่ฉีด

ขนาดยาและวิธีให้ยา

- สำหรับภาวะ central (gonadotrophin dependent) precocious puberty

การฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือฉีดทางใต้หนัง

เด็ก 0.1-0.15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 4 สัปดาห์ หลังจาก
ใช้ยาไปแล้ว 3-6 เดือน หากขนาดยาดังกล่าวไม่สามารถ
ลดระดับฮอร์โมนลงได้ (peak LH หลังฉีดยา 1-2 ชั่วโมง
ควรน้อยกว่า 4-5 IU/L) ให้ปรับขนาดยา เพิ่มได้จนถึง 0.3
มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 4 สัปดาห์

คำแนะนำในการฉีดยา

ผสมยาอย่างถูกต้องวิธีด้วยตัวทำลายที่มาพร้อมกับยา เขย่า
ผงยาให้กระจายตัวสม่ำเสมอในตัวทำลายจะละลาย จะได้ยาแขวน
ตะกอนลักษณะคล้ายนม อย่าใช้ยานั้นถ้าผงยาบางส่วนยัง
ไม่ถูกเปลี่ยนเป็นยาแขวนตะกอน เนื่องจากจะทำให้ผู้ป่วย
ได้ขนาดยาไม่ครบถ้วน เมื่อผสมแล้วยาจะตกตะกอน
อย่างรวดเร็ว จึงควรฉีดยาให้กับผู้ป่วยในทันทีที่ผสมเสร็จ
เขย่ายาแขวนตะกอนดังกล่าวซ้ำหากยาตกตะกอน อย่าเก็บ
ยาที่ผสมแล้วไว้ใช้อีกเนื่องจากไม่มีส่วนผสมของสารกันเสีย
ในยาที่ผสม ควรสลับตำแหน่งที่ฉีดยาเป็นระยะๆ และห้าม
ฉีดยานี้เข้าทางหลอดเลือด

Prescription note

ผู้ผลิตแนะนำให้ใช้ยาในขนาด 0.15-0.3 มิลลิกรัม/
กิโลกรัม/ครั้ง ทุก 28 วัน และแนะนำให้ใช้ยาน้อยครั้ง
ละ 7.5 มิลลิกรัม โดยระบุว่าเด็กเล็กต้องการยาเป็นมิลลิกรัม
ต่อกิโลกรัมสูงกว่าเด็กโต และแนะนำให้ปรับขนาดยาครั้งละ
3.75 มิลลิกรัมทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าจะควบคุมระดับของ
ฮอร์โมนในเลือดได้

ขนาดยาเริ่มต้นที่ผู้ผลิตแนะนำสำหรับเด็กหญิงที่มี
อายุน้อยกว่า 8 ปี และเด็กชายที่มีอายุน้อยกว่า 9 ปี คือ
ให้ยาครั้งละ 7.5, 11.25 และ 15 มิลลิกรัม สำหรับผู้มีน้ำหนักตัว
< 25, 25-37.5 และ > 37.5 กิโลกรัม ตามลำดับ

ระยะเวลาในการรักษา

ดูข้อมูลในกรอบด้านบน • แนะนำให้หยุดใช้ยาก่อนอายุ 11 ปี
ในเด็กผู้หญิง และก่อนอายุ 12 ปี ในเด็กผู้ชาย

8.3 แนวทางการใช้ยา และแบบฟอร์มการบำบัดการใช้ยา

8.3.1 ภาวะ central (gonadotrophin dependent) precocious puberty

แนวทางการใช้ยา

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

ขออนุมัติการใช้ยา leuprorelin acetate จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) การอนุมัติแต่ละครั้งมีระยะเวลา 12 เดือน เมื่อครบกำหนดให้ขออนุมัติใหม่ทุกครั้ง โดยขออนุมัติในกำหนดเวลาไม่เกิน 30 วัน หลังจากวันครบกำหนด เนื่องจากมีผลกระทบต่อสุขภาพของผู้ป่วย โดยมีการลงทะเบียนทั้งแพทย์ และผู้ป่วยก่อนทำการรักษา

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

2.1 เป็นสถานพยาบาลระดับตติยภูมิขึ้นไป ซึ่งมีความพร้อมของเครื่องมือและอุปกรณ์ในการวินิจฉัยและติดตามผลการรักษา

2.2 กรณีเป็นสถานพยาบาลระดับตติยภูมิที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ข้างต้น ให้สถานพยาบาลแจ้งความประสงค์ต่อหน่วยงานกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2) เพื่อขออนุมัติและลงทะเบียนสถานพยาบาลแต่ละแห่งเป็นกรณีๆ ไป

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติ หรืออนุมัติบัตรจากแพทยสภาในอนุสาขากุมารเวชศาสตร์โรคต่อมไร้ท่อ และเมตะบอลิซึม ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา*

อนุมัติการใช้ยา leuprorelin acetate ในภาวะ central (gonadotrophin dependent) precocious puberty โดยมีเกณฑ์ต่อไปนี้ครบทุกข้อ

4.1 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็น central precocious puberty ที่มีการพัฒนาทางเพศทุติยภูมิ (secondary sex characteristics) ก่อนอายุ 8 ปีในเด็กหญิง หรือก่อนอายุ 9 ปีในเด็กชาย

4.2 มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการครบทุกข้อดังต่อไปนี้

* กรณีที่แพทย์ผู้รักษาเห็นว่า ควรใช้ยาแตกต่างจากเกณฑ์การใช้ยาที่กำหนด ให้ขออนุมัติการใช้ยาต่อคณะทำงานกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2) ที่คณะอนุกรรมการพัฒนายาบัญชียาหลักแห่งชาติแต่งตั้ง โดยนำเสนอหลักฐานทางการแพทย์ที่สนับสนุนว่าการใช้ยานอกเหนือจากแนวทางที่กำหนดไว้ จะเกิดผลดีกับผู้ป่วย และมีความคุ้มค่า

4.2.1 ระดับ luteinizing hormone (LH) มีระดับสูงเหมือนเด็กเริ่มเข้าสู่วัยหนุ่มสาว (pubertal LH level) กล่าวคือ มี basal LH มากกว่า 0.3-0.5 IU/L หรือ peak LH หลังกระตุ้นด้วย gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) มากกว่า 6 IU/L (ICMA) หรือมากกว่า 10 IU/L (RIA) หรือระดับ LH/FSH หลังกระตุ้นด้วย GnRH มากกว่า 1

4.2.2 อายุกระดูกล้ำหน้าอายุจริง กล่าวคือ มีอายุมากกว่า 1.0 SD ของอายุตามปฏิทิน อย่างรวดเร็วภายใน 6-12 เดือน

4.2.3 ผลการทำ MRI ของสมองและต่อมใต้สมอง โดยพิจารณาทำ MRI ในเด็กชายทุกรายและเด็กหญิงที่เริ่มมีอาการเมื่ออายุน้อยกว่า 7 ปี หรือเด็กหญิงที่เริ่มมีอาการเมื่ออายุมากกว่า 7 ปี และตรวจร่างกายพบสิ่งผิดปกติ หมายเหตุ อาจเพิ่มผลการตรวจอื่นได้ตามความจำเป็นเช่น ultrasound pelvis ในเพศหญิง

4.3 อายุที่เริ่มใช้ยา leuprorelin acetate ในเด็กหญิงไม่มากกว่า 11 ปี หรือเด็กชายไม่มากกว่า 12 ปี

4.4 ไม่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำมาก กล่าวคือ อายุกระดูกมากกว่า 12.5 ปี ในเด็กหญิง หรือมากกว่า 14 ปี ในเด็กชาย เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานยืนยันว่าการใช้ยาในขณะที่ยากระดูกเจริญมากแล้ว จะช่วยให้ความสูงสุดท้ายเพิ่มขึ้น

4.5 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)**

4.6 มีการกรอกแบบฟอร์มที่คณะอนุกรรมการพัฒนายาบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนดทุกครั้งที่ใช้ยากับผู้ป่วย***

5. ขนาดยาที่แนะนำ

5.1 ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ 100-150 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม IM หรือ SC ทุก 4 สัปดาห์

5.2 หลังจากใช้ยาไปแล้ว 3-6 เดือน หากขนาดยาดังกล่าวไม่สามารถลดระดับฮอร์โมนลงได้ (peak LH หลังฉีดยา 1-2 ชั่วโมง ควรน้อยกว่า 4-5 IU/L) ให้ปรับขนาดยาเพิ่มได้จนถึง 300 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 4 สัปดาห์

** ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

*** โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

6. ระยะเวลาในการรักษา

6.1 ระยะเวลาการรักษาไม่สามารถกำหนดได้แน่นอน ผู้ป่วยแต่ละรายใช้ระยะเวลาการรักษาไม่เท่ากัน โดยให้ข้ออนุวัติการใช้ยาจากหน่วยงานกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2) ทุก 1 ปี

6.2 การหยุดยา leuprorelin acetate ให้พิจารณาอายุกระดูกเป็นหลัก คือให้หยุดยาเมื่ออายุกระดูก (bone age) 13 ปี ขึ้นไปในเด็กหญิง หรือ 14 ปีครึ่ง ขึ้นไปในเด็กชาย โดยอายุจริง (chronological age) ควรมากกว่า 9 ปี ขึ้นไปในเด็กหญิง และมากกว่า 10 ปี ขึ้นไปในเด็กชาย (เนื่องจากต้องพิจารณาในด้านความพร้อมของร่างกาย หรือ maturity ของเด็กด้วย)

แบบฟอร์มกำกับการใช้ยา Leuprorelin acetate

ข้อบ่งใช้ ภาวะ central (gonadotrophin dependent) precocious puberty

(รายละเอียดการใช้ยาโปรดอ้างอิงจากแนวทางกำกับการใช้ยาและคู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ)

เจ้าหน้าที่โรงพยาบาล

ส่วนที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วย

1. ชื่อ-นามสกุล
2. HN
4. ลีขันธ์การเบิก ☐ หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ☐ ประกันสังคม
3. AN
- ☐ สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ ☐ อื่นๆ ระบุ
5. เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง
6. วันเดือนปีเกิด/...../.....
7. อายุ ปี เดือน
8. เลขประจำตัวประชาชน ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■
9. รหัสโรงพยาบาล
10. ได้รับ pre-authorization แล้ว ☐ ใช่ ☐ ไม่ใช่
11. authorization number
12. ชื่อ-นามสกุลผู้ปกครอง (เฉพาะผู้ป่วยเด็ก) ความสัมพันธ์

ส่วนที่ 2 ข้อมูลประกอบการอนุมัติและข้อมูลการใช้ยา

ก. กรณีขออนุมัติการใช้ยาเป็นครั้งแรก หรือเป็นการใช้ยาประจำปี วันเดือนปีที่ให้ยา/...../.....
(กรอกข้อมูลในส่วนนี้ปีละ 1 ครั้ง)

แพทย์

	ใช่	ไม่ใช่
1. ผู้ป่วยไม่อยู่ในภาวะ terminally ill (ไม่อนุมัติการใช้ยานี้ในผู้ป่วย terminally ill)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. วินิจฉัยตามเกณฑ์ พบว่าเป็นโรคตรงตามข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้ในแบบฟอร์มนี้	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.1 วันเดือนปีที่วินิจฉัย/...../.....		
2.2 เริ่มมีอาการเมื่ออายุ ปี เดือน		
3. การพัฒนาทางเพศทุติยภูมิ (secondary sex characteristics)		
3.1 ก่อนอายุ 9 ปีในเด็กชาย (โปรดระบุรายละเอียด)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.2 ก่อนอายุ 8 ปีในเด็กหญิง (โปรดระบุรายละเอียด)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. น้ำหนัก กิโลกรัม ส่วนสูง เซนติเมตร ความสูงเป้าหมาย เซนติเมตร		
5. ความสูงของบิดา เซนติเมตร ความสูงของมารดา เซนติเมตร		
ความสูงเฉลี่ยของบิดาและมารดา เซนติเมตร		
6. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ		
6.1 ระดับฮอร์โมน (อย่างน้อย 1 ข้อ)		
6.1.1 มี basal LH IU/L ซึ่งมากกว่า 0.3-0.5 IU/L	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6.1.2 peak LH หลังกระตุ้นด้วย GnRH IU/L	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ซึ่งมากกว่า 6 IU/L (ICMA) หรือ 10 IU/L (RIA)		
6.1.3 ระดับ LH/FSH หลังกระตุ้นด้วย GnRH มากกว่า 1 (ระดับระดับ FSH IU/L)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	ใช่	ไม่ใช่
6.2 อายุกระดูก ปี ซึ่งล้าหน้าอายุจริงมากกว่า 1.0 SD ของอายุตามปฏิทินอย่างรวดเร็ว	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6.3 การตรวจ MRI ของสมองและต่อมใต้สมอง		
6.3.1 กรณีเด็กชาย ได้รับการตรวจ MRI ของสมองและต่อมใต้สมอง (ต้องตรวจทุกราย) วันเดือนปีที่ตรวจ/...../.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6.3.2 กรณีเด็กหญิง		
6.3.2.1 เริ่มมีอาการเมื่ออายุต่ำกว่า 7 ปีและได้รับการตรวจ MRI ของสมองและ ต่อมใต้สมอง วันเดือนปีที่ตรวจ/...../.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6.3.2.2 เริ่มมีอาการเมื่ออายุมากกว่า 7 ปี ตรวจร่างกายพบสิ่งผิดปกติและได้รับการตรวจ MRI ของสมองและต่อมใต้สมอง วันเดือนปีที่ตรวจ/...../.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6.4 ผลการตรวจอื่น		
6.4.1 มีผลการตรวจ ultrasound pelvis ในเพศหญิง วันเดือนปีที่ตรวจ/...../.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6.4.2 มีผลการตรวจอื่นๆ โปรตีนบวกละเอียด วันเดือนปีที่ตรวจ/...../.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. การรักษาด้วย Leuporelin acetate		
7.1 อายุผู้ป่วยที่เริ่มได้รับการรักษา ปี เดือน		
7.2 ขนาดยาครั้งนี้ ไมโครกรัม คิดเป็น ไมโครกรัม/กิโลกรัม ให้ด้วยวิธี <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> SC วันเดือนปีที่ให้ยา/...../..... ขนาดยาสะสมรวม ไมโครกรัม (ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ 100-150 ไมโครกรัม/กิโลกรัม IM หรือ SC ทุก 4 สัปดาห์ หลังจากใช้ยาไปแล้ว 3-6 เดือน หากขนาดยาดังกล่าวไม่สามารถลดระดับฮอร์โมนลงได้ (peak LH หลังฉีดยา 1-2 ชม. ควรน้อยกว่า 4-5 IU/L) ให้ปรับ ขนาดยาเพิ่มได้จนถึง 300 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ทุก 4 สัปดาห์)		

สำหรับผู้อนุมัติ เกณฑ์การขออนุมัติการใช้ยา คือ

กรณีเด็กชาย

1. ☒ ใช่ 3.1 ☒ ใช่ 6.1 ☒ ใช่ 6.2 ☒ ใช่ 6.3.1 ☒ ใช่ และ 7.2 ระบุขนาดยาเป็นไปตามเกณฑ์

กรณีเด็กหญิง

อายุต่ำกว่า 7 ปี 1. ☒ ใช่ 3.2 ☒ ใช่ 6.1 ☒ ใช่อย่างน้อย 1 ข้อ 6.2 ☒ ใช่ 6.3.2.1 ☒ ใช่

และ 7.2 ระบุขนาดยาเป็นไปตามเกณฑ์

อายุมากกว่า 7 ปี 1. ☒ ใช่ 3.2 ☒ ใช่ 6.1 ☒ ใช่อย่างน้อย 1 ข้อ 6.2 ☒ ใช่ 6.3.2.2 ☒ ใช่

และ 7.2 ระบุขนาดยาเป็นไปตามเกณฑ์

ข. กรณีขออนุมัติการใช้ยาดังแต่ครั้งที่สอง

วันเดือนปีที่ให้ยา/...../.....

(กรอกข้อมูลในส่วนนี้ทุกครั้งที่ให้ยาก่อนจะมีการกรอกข้อมูลในส่วน ก.)

แพทย์

	ใช่	ไม่ใช่
1. ผู้ป่วยไม่อยู่ในภาวะ terminally ill (ไม่อนุมัติการใช้ยานี้ในผู้ป่วย terminally ill)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. น้ำหนัก กิโลกรัม ส่วนสูง เซนติเมตร ความสูงเป้าหมาย เซนติเมตร		
3. ผู้ป่วยยังมีความจำเป็นต้องใช้ยาต่อไป	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. มีผลการตรวจ peak LH หลังฉีดยา 1-2 ชั่วโมง น้อยกว่า 4-5 IU/L (ถ้ามี) โปรตีน IU/L วันเดือนปีที่ตรวจ/...../.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. ผู้ป่วยควรได้รับการปรับขนาดยา	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. ขนาดยาครั้งนี้ ไมโครกรัม คิดเป็น ไมโครกรัม/กิโลกรัม ให้ด้วยวิธี <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> SC วันเดือนปีที่ให้ยา/...../..... การให้ยาค้างนี้ห่างจากครั้งก่อน สัปดาห์		
7. ขนาดยาสะสมรวม ไมโครกรัม วันเดือนปีที่ให้ยาค้างแรก/...../.....		
8. การรักษาคือครบกำหนด 1 ปีหลังการอนุมัติครั้งก่อนเมื่อใด/...../..... (วัน/เดือน/ปี)		

สำหรับผู้อนุมัติ

1. ☒ ใช่ 3. ☒ ใช่ และ 6. ระบุขนาดยาเป็นไปตามเกณฑ์

ขอรับรองว่าข้อมูลข้างต้นเป็นความจริงทุกประการ

.....

ลงนามแพทย์ผู้สั่งใช้ยา

(.....)

.....

เลขที่ใบประกอบโรคศิลปะ

วันที่/...../.....

ผลการอนุมัติ

☐ อนุมัติ

☐ ไม่อนุมัติ

ลงนามแพทย์ผู้อนุมัติ

.....

(.....)

ตำแหน่ง

วันที่/...../.....