

9 Liposomal Amphotericin B

Amphotericin B เป็นยาปฏิชีวนะต้านเชื้อราที่ผลิตได้จาก *Streptomyces nodosus* เป็นยาซึ่งมีอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือพิษต่อไตซึ่งมีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้ การปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นทำได้ยาก จึงมีการผลิตยาในรูปแบบลิปิดซึ่งมีหลายรูปแบบ (เช่น liposomal amphotericin B และ amphotericin B lipid complex หรือ amphotericin B sodium cholesteryl sulfate) ขึ้น เพื่อลดผลข้างเคียง โดยเฉพาะอย่างยิ่งพิษต่อไตและปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นขณะให้ยา โดยฤทธิ์ต้านเชื้อราไม่ด้อยลง รูปแบบยาที่จัดเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติคือ liposomal amphotericin B เรียกย่อๆ ว่า LAmB

Amphotericin B ออกฤทธิ์ต้านเชื้อราโดยจับกับสเตอรอลในเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งยาสามารถจับได้ทั้งสเตอรอลในเยื่อหุ้มเซลล์ของมนุษย์และเชื้อรา แต่จับกับเออโกสเตอรอลซึ่งเป็นสเตอรอลในเยื่อหุ้มเซลล์เชื้อราได้ดีกว่าคอเลสเตอรอลซึ่งเป็นสเตอรอลในเยื่อหุ้มเซลล์มนุษย์ จึงทำให้น้ำ amphotericin B มาใช้ทางคลินิกได้ การจับกับเยื่อหุ้มเซลล์ส่งผลให้เยื่อหุ้มเซลล์เสียหาย เป็นเหตุให้สูญเสียโพแทสเซียมและสารต่างๆ ในเซลล์ อาการไม่พึงประสงค์บางประการของ amphotericin B เช่น การสูญเสียอิเล็กโทรไลต์และพิษต่อไตอาจอธิบายได้จากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ข้างต้นของยา

จากงานวิจัยทางคลินิกเพื่อเปรียบเทียบพิษของยาต่อไต โดยกำหนดให้พิษต่อไตหมายถึงการเพิ่มขึ้นของครีเอตินินในเลือด 1 เท่าตัวเทียบกับค่าก่อนให้ยา พบว่า LAmB เกิดพิษต่อไตระหว่างร้อยละ 0-19 เมื่อใช้ยาในขนาด 1-5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และ conventional amphotericin B (CAmB) เกิดพิษต่อไตร้อยละ 12-64 เมื่อใช้ยาในขนาด 0.6-1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

แม้ว่ายาในรูปแบบลิปิดมีความเป็นพิษต่ำกว่า conventional amphotericin B แต่ไม่ควรเลือกใช้เป็นลำดับแรก โดยปราศจากเงื่อนไขสนับสนุน เนื่องจากค่าใช้จ่ายต่อผู้ป่วยหนึ่งราย สูงประมาณ 5 แสน ถึง 1 ล้านบาท และมีผู้ป่วยบางรายเท่านั้นที่ไม่สามารถทนต่อการให้ conventional amphotericin B ได้ นอกจากนี้สำหรับเชื้อราบางชนิดอาจรักษาได้ด้วยยาด้านเชื้อราอื่นที่มีความเป็นพิษต่ำ มีประสิทธิภาพการรักษาที่ดี และมีราคาถูกกว่า เช่น fluconazole, itraconazole, voriconazole, และ caspofungin เป็นต้น

การให้ยาด้านเชื้อราในรูปแบบลิปิด ให้เกิดประโยชน์สูงสุด จำเป็นต้องใช้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ และใช้ให้ถูกต้องตามหลักเกณฑ์และเงื่อนไขการสั่งจ่ายอย่างเคร่งครัด

9.1 ข้อบ่งใช้ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ

ข้อมูลต่อไปนี้เป็นรายละเอียดที่สอดคล้องกับข้อบ่งใช้ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ ผู้ใช้ยาควรศึกษารายละเอียดที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้จากแหล่งข้อมูลอื่นก่อนให้ยา

9.1.1 โรค invasive fungal infections ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา conventional amphotericin B

invasive fungal infection หมายถึง โรคติดเชื้อราชนิดรุนแรงที่มีการบุกรุกเข้าสู่เนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย เช่น ผิวหนัง ไซนัส เพดานปาก หลอดตา ปอด หัวใจ และระบบประสาทส่วนกลาง เป็นโรคที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นเวลานานและมีอัตราการตายสูง (60-90%) ส่วนใหญ่มักเกิดกับผู้ป่วยที่มีความต้านทานโรคต่ำและผู้ป่วยหนักขั้นวิกฤต เชื้อราที่เป็นสาเหตุสำคัญคือ *Candida* ซึ่งเป็นเชื้อราในกลุ่มของ yeast พบได้ประมาณร้อยละ 70-90 และ *Aspergillus* ซึ่งเป็นเชื้อราในกลุ่มของ mould พบได้ประมาณร้อยละ 10-20

การรักษาโรคติดเชื้อราบุกรุก เช่น invasive candidiasis และ aspergillosis มีค่าใช้จ่ายสูง ซึ่งหากวินิจฉัยได้เร็วและให้การรักษาด้วยยาด้านเชื้อราที่เหมาะสม จะช่วยลดความพิการและอัตราการตายได้ ทั่วโลกพบว่าการเพิ่มขึ้นของโรคนี้อย่างรวดเร็ว

amphotericin B (ค) และ **voriconazole** เป็นยาหลักสำหรับการรักษา invasive aspergillosis หากตอบสนองไม่ดีหรือผู้ป่วยทนต่อยา amphotericin B ไม่ได้อาจใช้ **itraconazole (ง)** หรือ **caspofungin** เป็นยาทางเลือก

สำหรับ invasive candidiasis ใช้ **amphotericin B (ค)** เป็นยาหลักเช่นเดียวกัน อาจใช้ **fluconazole ชนิดฉีด (ค)** เป็นยาแทนเมื่อผู้ป่วยไม่สามารถใช้ amphotericin B ได้ โดยมี caspofungin หรือ voriconazole เป็นทางเลือกถัดไปหากเชื้อแคนดิดาติดต่อ fluconazole กรณีที่เชื้อติดต่อการรักษาด้วย amphotericin B เดียว อาจเสริมการรักษาด้วย **flucytosine**

Cryptococcosis เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย แต่เป็นโรคติดเชื้อราของเยื่อหุ้มสมองที่พบได้บ่อยที่สุด ทางเลือกแรกในการรักษาในช่วงแรกใช้ **amphotericin B (ค)** ร่วมกับ flucytosine นาน 2 สัปดาห์ ตามด้วย **fluconazole (ก)** ทางปากอีก 8 สัปดาห์หรือจนกว่าจะเพาะเชื้อได้ผลลบ

Amphotericin B เป็นยาหลักสำหรับการรักษา histoplasmosis ที่รุนแรง สำหรับโรคที่มีความรุนแรงน้อยลงในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันโรคปกติอาจใช้ **ketoconazole (ก)** หรือ itraconazole

ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันโรคต่ำ อาจต้องได้รับยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราอย่างต่อเนื่อง ยาหลักที่ใช้เป็นยาในกลุ่ม azole ชนิดกินได้แก่ **fluconazole (ก)** **ketoconazole (ก)** และ itraconazole โดย fluconazole เป็นยาที่ดูดซึมได้ดีกว่ายาอื่น และจัดว่ามีพิษน้อยกว่า ketoconazole สำหรับการรักษาระยะยาว

การรักษาโรคติดเชื้อราอย่างรุนแรงในเบื้องต้นที่ยังไม่ทราบเชื้อสาเหตุ (empirical treatment) อาจใช้ amphotericin B, caspofungin, voriconazole หรือ itraconazole ในระยะหลังงานวิจัยส่วนใหญ่ใช้ amphotericin B สูตรที่เป็นลิปิดเป็นหลัก ซึ่งพบว่าให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกันในแง่ของอัตราการตายและการลดลงของไข้ แต่ยาสูตรที่เป็นลิปิดช่วยลดการกำเริบของโรค (breakthrough fungal infection) ลดอาการข้างเคียงขณะให้ยาได้แก่อาการไข้ อาการหนาวสั่น (chill) อาการหนาวสั่น (rigor) และลดอัตราการเกิดพิษต่อไต

อย่างไรก็ตามพิษของ amphotericin B อาจลดลงได้โดยการให้ยาในอัตราที่ช้าลง ใช้เวลาให้นานขึ้น ซึ่งการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องใน 24 ชั่วโมงสามารถลดผลข้างเคียงของยาได้ และมีแนวโน้มที่จะลดพิษต่อไตได้มากกว่าการใช้ยาหยุดเข้าหลอดเลือดดำใน 4-6 ชั่วโมง

9.2 เอกสารเฉพาะเรื่อง (monograph)

LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B

จ(2)

Sterile powdr • 50 mg ราคาเฉลี่ย 8,000 บาท

(ราคาเฉลี่ยจัดซื้อรวมของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ 7,895 บาท)

เงื่อนไขตามบัญชียาหลักแห่งชาติ ดูแนวทางกำกับการใช้ยา **ข้อบ่งใช้**

● โรค invasive fungal infections ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา conventional amphotericin B

คำเตือนและข้อควรระวัง

ดื่มน้ำมากๆ ยังไม่มีการศึกษายานี้ในผู้ป่วยโรคตับ ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง และติดตามการทำงานของตับระหว่างการให้ยา **ไตเสื่อม** โดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง แต่ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ร่วมกับยาที่มีพิษต่อไต โดยอาจเพิ่มระยะห่างระหว่างยาแต่ละโดส **การตั้งครรภ์** ใช้เฉพาะเมื่อประโยชน์มีมากกว่าความเสี่ยงจากการใช้ยา (US pregnancy category B, ADEC category B3) **หญิงให้นมบุตร** ยังไม่ทราบว่ายานี้ขับออกทางน้ำนมหรือไม่ แต่เป็นไปได้ที่ยาอาจถูกขับออกทางน้ำนมซึ่งอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงต่อเด็กได้ การพิจารณาหยุดให้นมบุตรหรือหยุดยาควรคำนึงถึงประโยชน์ที่มารดาจะได้รับจากยาประกอบด้วย **เด็ก** ไม่มีข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยานี้ในเด็กอายุต่ำกว่า 1 เดือน **ผู้สูงอายุ** ใช้ยาได้ตามปกติ ไม่มีข้อควรระวังเป็นพิเศษ **อันตรกิริยา** ห้ามใช้ร่วมกับ cidofovir หลีกเลี่ยงหรือระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม aminoglycoside และ ciclosporin เนื่องจากเสริมฤทธิ์การเป็นพิษต่อไต corticosteroid เนื่องจากเสริมฤทธิ์การสูญเสียโพแทสเซียม **คำเตือนและข้อควรระวังอื่นๆ** ยานี้ทำให้เกิดเลือดจาง โพแทสเซียมต่ำในเลือด แมกนีเซียมต่ำในเลือด (ดูผลข้างเคียง) จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระดับโพแทสเซียมและแมกนีเซียมในเลือด ● มีรายงานการเกิดแอนาฟิแล็กซิสจากยานี้ หากผู้ป่วยมีอาการหายใจลำบากในขณะที่ให้ยา ให้รีบหยุดยาทันทีและไม่ควรใช้ยานี้อีก ● มีรายงานความเป็นพิษต่อปอดในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ร่วมกับการให้เม็ดเลือดขาว

ข้อห้ามใช้

ผู้ที่ภูมิไวเกินต่อยาหรือส่วนประกอบในตำรับ liposomal amphotericin B

ผลข้างเคียง

ร้อยละของผลข้างเคียงขึ้นอยู่กับประชากรที่ศึกษาและอาจเปลี่ยนแปลงจากการให้ premedication และโรคที่ผู้ป่วยเป็น อุบัติการณ์การลดลงของการทำงานของไตและปฏิกิริยาจากการให้ยานี้ต่ำกว่าอัตราการเกิดผลข้างเคียงจาก conventional amphotericin B

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย (>10%)

บวม น้ำที่ส่วนปลาย บวม น้ำ หัวใจเต้นเร็ว ความดันเลือดต่ำ ความดันเลือดสูง เจ็บหน้าอก hypervolemia • หนาวสั่น นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ วิดกกังวล ปวด ความคิดสับสน • ผื่น คัน • โพแทสเซียมต่ำในเลือด (31-51%) แมกนีเซียมต่ำในเลือด (15-50%) น้ำตาลสูงในเลือด แคลเซียมต่ำในเลือด โซเดียมต่ำในเลือด • คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง ปวดท้อง ท้องผูก เบื่ออาหาร • เลือดจาง (27-48%) ปฏิกิริยาจากการให้เลือด เม็ดเลือดขาวน้อยเกิน เกล็ดเลือดน้อย • แอลคาโลสฟอสฟาเตสเพิ่มขึ้น บิลิรูบินสูงในเลือด เอแอลทีเพิ่มขึ้น เอเอสทีเพิ่มขึ้น การทดสอบการทำหน้าที่ของตับอื่นๆ ที่ไม่ได้ระบุไว้ผิดปกติ • หลอดเลือดดำอักเสบ • กล้ามเนื้ออ่อนแรง ปวดหลัง • พิษต่อไต (14-47%) ครีเอตินินเพิ่มขึ้น (18-40%) ปิยูเอ็นเพิ่มขึ้น (7-21%) ปัสสาวะมีเลือด • หายใจลำบาก ปอดผิดปกติ ไอ เลือดกำเดาไหล น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด จมูกอักเสบ • ปฏิกิริยาจากการให้ยา (4-21%) ภาวะพิษที่มีสาเหตุจากติดเชื้อ ติดเชื้อ

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยปานกลาง (2-10%)

ภาวะหัวใจเสียจังหวะ หัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว หัวใจเต้นช้า หัวใจหยุด หัวใจโต หน้าบวม หน้าแดง ความดันเลือดต่ำ ขณะเปลี่ยนท่า โรคของลิ้นหัวใจ ความผิดปกติของหลอดเลือด หลอดเลือดขยาย • ภาวะหายใจไม่สงบ ความคิดผิดปกติ โคมา ชีเมคร่า ประสาทสัมผัสผิดปกติ เวียนศีรษะ ประสาทหลอน รู้สึกไม่สบาย อาการประสาทอ่อน ชัก ง่วงซึม • ผม่ว รอยฟกช้ำ เนื้อเยื่ออักเสบ ผิวน้ำแข็ง ผื่น maculopapular rash จุดเลือดออก เพอร์ฟิวรา ผิวน้ำเปลี่ยนสี ผิวน้ำผิดปกติ แผลที่ผิวน้ำ ลมพิษ ตุ่มพอง (vesiculobullous rash) • ภาวะกรดเกินในกระแสเลือด สารน้ำไหลเกิน โซเดียมสูงในเลือด คลอไรด์สูงในเลือด

โพแทสเซียมสูงในเลือด แมกนีเซียมสูงในเลือด ฟอสเฟตสูงในเลือด ฟอสเฟตต่ำในเลือด โปรตีนต่ำในเลือด แล็กเทตไฮโดรจีเนสเพิ่มขึ้น สารไนโตรเจนที่ไม่ใช่โปรตีนเพิ่มขึ้น • ท้องโต อาหารไม่ย่อย กลืนลำบาก เรอ กลืนอาหารไม่ได้ ท้องอืด เลือดออกในทางเดินอาหาร อาเจียนเป็นเลือด ริดสีดวงทวาร เลือดออกที่เหงือกหรือช่องปาก ลำไส้ อืด เยื่อเมือกอักเสบ โรคของไส้ตรง ปากอักเสบ ปากอักเสบเป็นแผลเปื่อย ปากแห้ง • เลือดออกจากช่องคลอด • ความผิดปกติของการจับเป็นลิ่มของเลือด เลือดออก ไพรทอมบินลดลง • เซลล์ตับเสียหาย ตับโต โรคเส้นเลือดดำตับอุดตัน • อักเสบ ณ ตำแหน่งที่ฉีดยา • ปวดข้อ ปวดกระดูก ดิสโทเนีย ปวดกล้ามเนื้อ ปวดคอ ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน หนาวสั่น ล้น • เยื่อตาอักเสบ ตาแห้ง เลือดออกในลูกตา • การทำงานของไตผิดปกติ ภาวะไตวายเฉียบพลัน ปัสสาวะลำบาก ไตวาย โรคไตที่มีสาเหตุมาจากพิษ กล้ามเนื้อปัสสาวะไม่ได้ • หอบหืด ปอดแฟบ จมูกแห้ง ไอเป็นเลือด hyperventilation) คอหอยอักเสบ ปอดอักเสบ ปอดบวม น้ำ respiratory alkalosis ภาวะการหายใจบกพร่อง ภาวะการหายใจล้มเหลว ไชน์สออักเสบ ภาวะเลือดขาดออกซิเจน • ปฏิกิริยาภูมิแพ้ กลุ่มอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ graft-versus-host disease เริ่ม สะอึก เหงื่อออกมาก

ผลข้างเคียงที่ได้รับรายงานหลังยาออกสู่ตลาด และ/หรือ case report • ภาวะแกรนูโลไซต์น้อย บวม น้ำคั่งไม่บวม หลอดลมอักเสบ เชื้อรา/เชื้อรา/hypoventilation ลักษณะผิวน้ำแดง กระเพาะปัสสาวะอักเสบมีเลือดออก

ขนาดยาและวิธีให้ยา**Prescription note**

ขนาดยาของ liposomal amphotericin B แตกต่างจากขนาดยาของ conventional amphotericin B (amphotericin B deoxycholate) และ amphotericin B ในรูปแบบลิพิดอื่นๆ และยาแต่ละชนิดไม่สามารถใช้แทนกันได้

การให้ทางหลอดเลือดดำด้วยการปล่อยให้ยาไหลอย่างต่อเนื่อง (intravenous infusion)

ผู้ใหญ่และเด็กอายุ 1 เดือนขึ้นไป 3-5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้ยารวันละ 1 ครั้ง โดยให้ยาทางหลอดเลือดดำในเวลา 2 ชั่วโมง (ลดลงเหลือ 1 ชั่วโมงได้หากผู้ป่วยทนยาได้ดี)

- เนื่องจากยาไม่เข้ากับน้ำเกลือทุกชนิด จึงควรฉีดล้างสายน้ำเกลือที่ให้ยาด้วย D5W ก่อนให้ยา หรือถ้าทำไม่ได้ต้องให้ยาด้วยสายอีกเส้นที่แยกต่างหาก
- ยังคงใช้ตัวกรองที่ติดกับสายได้ หากรูแผ่นกรองมีขนาดตั้งแต่ 1 ไมโครเมตร ขึ้นไป
- ให้ยาโดยใช้เครื่องควบคุมให้มีระยะเวลาการไหลประมาณ 120 นาที อาจลดเวลาการให้ยาเหลือ 60 นาทีในผู้ป่วยที่ทนต่อยาได้ ถ้าเกิดความไม่สบายขึ้นระหว่างการให้ยา อาจเพิ่มระยะเวลาการให้ยาให้นานขึ้น

วิธีผสมยา

- ละลายผงยาด้วย sterile water สำหรับผสมยาฉีด (ชนิดที่ไม่มีสารยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย) เท่านั้น ห้ามละลายผงยาด้วยน้ำเกลือ หรือเติมน้ำเกลือลงในสารแขวนตะกอนที่ผสมแล้ว หรือผสมกับยาอื่น มิฉะนั้นอาจทำให้ยาตกตะกอนได้
- ใช้ sterile water 12 มิลลิลิตร ผสมกับยา 1 ขวด (มียา 50 มิลลิกรัม/ขวด) เพื่อให้ได้ยาที่มีความเข้มข้น 4 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร
- ในทันทีหลังการเติมน้ำลงในขวดยา ให้เขย่าขวดอย่างแรงเป็นเวลา 30 วินาที เพื่อให้ยากระจายตัวอย่างสมบูรณ์ สารแขวนตะกอนที่ได้ควรเป็นสีเหลืองและโปร่งแสง หากยังมีการจับตัวอยู่ให้เขย่าต่อไปจนกระทั่งยากระจายตัวหมด
- สารแขวนตะกอนนี้สามารถเก็บได้ 24 ชั่วโมง ภายใต้อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ห้ามแช่แข็ง

Prescription note

ยาต้องได้รับการทำให้เจือจาง และผ่านการกรองด้วยตัวกรองที่เหมาะสมก่อนที่จะนำไปปล่อยให้ยาไหลอย่างต่อเนื่องเข้าสู่หลอดเลือดดำของผู้ป่วย

วิธีการรองและเจือจาง

- คำนวณปริมาตรของสารแขวนตะกอน (4 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) ที่จะนำมาเจือจาง และดูดสารแขวนตะกอนในปริมาณดังกล่าวด้วยกระบอกฉีดยาที่ปราศจากเชื้อ
- ใส่ตัวกรองขนาด 5 ไมโครเมตรที่ให้มาเข้ากับปลายกระบอกฉีดยา จากนั้นฉีดสารแขวนตะกอนผ่านตัวกรองเข้าไปผสมกับ D5W ที่เตรียมไว้ใช้ตัวกรองเพียง 1 อันต่อ 1 ขวดยา
- สารแขวนตะกอนต้องได้รับการเจือจางด้วย D5W เพื่อให้ได้ความเข้มข้นสุดท้าย 1-2 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ก่อนที่จะนำไปปล่อยให้ยาไหลอย่างต่อเนื่องเข้าสู่หลอดเลือดดำของผู้ป่วย

- สำหรับเด็กทารกและเด็กเล็ก การให้ยาในความเข้มข้นที่ต่ำกว่าข้างต้น (0.2-0.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) อาจเหมาะสมกว่า เพราะจะทำให้ได้ปริมาตรของสารแขวนตะกอนที่เพียงพอสำหรับการให้ยา

- เมื่อเจือจางด้วย D5W แล้ว ควรให้นำนานภายใน 6 ชั่วโมง

1. กรณีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาโดยสมบูรณ์ ระยะเวลาของการรักษามีเกณฑ์ดังนี้

1.1 กรณี candidemia หรือกรณี fungemia ให้ได้นานไม่เกิน 14 วันหลังผลเพาะเชื้อในเลือดเป็นลบ (โดยทั่วไปผลเพาะเชื้อในเลือดมักเป็นลบภายใน 7 วัน หลังให้ยารักษา)

1.2 กรณี deep organ infection ให้ได้จนกว่าอาการทางคลินิกหายไปและรอยโรคในภาพรังสีหายไป หรือเหลือน้อยที่สุด โดยทั่วไปประมาณ 4-12 สัปดาห์

Prescription note

ในกรณีที่สามารถเปลี่ยนเป็นยาด้านเชื้อราแบบกินได้ จะต้องเปลี่ยนให้เร็วที่สุด

2. ควรหยุดยา liposomal amphotericin B เมื่อ

2.1 สามารถใช้ยาด้านเชื้อราชนิดอื่นในการรักษาได้ผล ไม่แตกต่างกันหรือดีกว่า เช่น ดูจากผลเพาะเชื้อ

2.2 ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายใน 7 วันหลังให้ยา ซึ่งหมายถึงข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- มีการดำเนินโรคต่อเนื่อง (persistent) เช่น ผลเพาะเชื้อในกระแสเลือดขึ้นซ้ำตลอด

● อาการทางคลินิกรุนแรงมากขึ้น หรือภาพรังสีแสดงความผิดปกติมากขึ้นโดยไม่สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่น

- ทราบว่าเชื้อดื้อต่อยา liposomal amphotericin B จากผลเพาะเชื้อ

Prescription note

ห้ามผสมยากับสารละลายอื่นที่ไม่ใช่ sterile water หรือ D5W (5% dextrose water) เนื่องจากยามีความไม่เข้ากันกับ normal saline, half-strength normal saline และน้ำเกลือทุกชนิด

การให้ยาเพื่อป้องกันอาการจากปฏิกิริยาขณะให้ยา (Premedication)

● สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการหนาวสั่น ไข้ ความดันเลือดตก หรือคลื่นไส้ หรืออาการอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการให้ยาทางหลอดเลือด (ซึ่งไม่ใช่ปฏิกิริยาแอนาฟิแล็กซิส) ให้ป้องกันได้ โดยให้ยาต่อไปนี้ 30-60 นาทีก่อนบริหารยา liposomal amphotericin B

ก. NSAID (เช่น ibuprofen) + diphenhydramine หรือ

ข. paracetamol + diphenhydramine หรือ

ค. hydrocortisone (50-100 มิลลิกรัม)

ง. ถ้าผู้ป่วยมีอาการหนาวสั่น (rigor) ระหว่างให้ยา อาจให้ pethidine

9.3 แนวทางกำกับการใช้ยา และแบบฟอร์มกำกับการใช้ยา

9.3.1 โรค invasive fungal infections ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา conventional amphotericin B

แนวทางกำกับการใช้ยา

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

ขออนุมัติการใช้ยา liposomal amphotericin B จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์หลังการรักษา (post-authorization) หมายเหตุ การอนุมัติก่อนการใช้ยา liposomal amphotericin B (pre-authorization) ควรดำเนินการต่อเมื่อมีความพร้อมในการอนุมัติภายใน 24 ชั่วโมง หรือมีการมอบอำนาจจากผู้อำนวยการสถานพยาบาลทำหน้าที่อนุมัติการใช้ยา

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

เป็นสถานพยาบาลระดับตติยภูมิขึ้นไป

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

3.1 เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติ หรืออนุมัติจากแพทย์สภาในอนุสาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ หรืออนุสาขาอายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤติโรคระบบการหายใจ หรืออนุสาขากุมารเวชศาสตร์โรคติดเชื้อ หรืออนุสาขากุมารเวชศาสตร์โรคระบบการหายใจ ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2

3.2 ในกรณีสถานพยาบาลในข้อ 2 ไม่มีแพทย์ตามข้อ 3.1 ให้ผู้อำนวยการโรงพยาบาลแต่งตั้งแพทย์ที่มีความรู้ความชำนาญในการใช้ยาดังกล่าวไม่เกิน 2 คน

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา*

อนุมัติการใช้ยา liposomal amphotericin B ในโรค invasive fungal infections ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา conventional amphotericin B ได้ โดยมีเกณฑ์ดังนี้

4.1 ได้รับการวินิจฉัยแน่นอน (definite) ว่าเป็นโรค invasive fungal infections ซึ่งหมายถึงข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

4.1.1 ตรวจพบเชื้อรารูปสาย (hyphae) หรือยีสต์ (yeast) และมีการทำลายเนื้อเยื่อร่วมด้วย โดยการตรวจทาง

* กรณีที่แพทย์ผู้รักษาเห็นว่า ควรใช้ยาแตกต่างจากเกณฑ์การใช้ยาที่กำหนด ให้ขออนุมัติการใช้ยาต่อคณะทำงานกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี(2) ที่คณะอนุกรรมการพัฒนายาแผนกยาหลักแห่งชาติแต่งตั้ง โดยนำเสนอหลักฐานทางการแพทย์ที่สนับสนุนว่าการใช้ยานอกเหนือจากแนวทางที่กำหนดไว้ จะเกิดผลดีกับผู้ป่วย และมีความคุ้มค่า

กล้องจุลทรรศน์หรือทางพยาธิวิทยาหรือทางเซลล์วิทยาของ
สิ่งส่งตรวจที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อหรือการเจาะดูดจากตำแหน่ง
ที่ปราศจากเชื้อ (sterile site)

4.1.2 เพาะเชื้อขึ้นราสาย (mold) หรือยีสต์ จากสิ่ง
ส่งตรวจที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อ หรือการเจาะดูดจากตำแหน่ง
ที่ปราศจากเชื้อ (สำหรับราสายนั้น ยกเว้นที่ได้จาก broncho-
alveolar lavage (BAL) โพรงไซนัส และปัสสาวะ) และมี
อาการทางคลินิก หรือผลเอกซเรย์ที่เข้าได้กับการติดเชื้อ

4.1.3 เพาะเชื้อจากเลือดชิ้นราสายและมีข้อบ่งชี้ว่า
มีก่อโรคติดเชื้อจริง หรือเพาะเชื้อจากเลือดชิ้นยีสต์

4.2 ได้รับการวินิจฉัยที่เป็นไปได้ (probable) ว่าเป็นโรค
invasive fungal infections ซึ่งหมายถึงการวินิจฉัยที่ไม่
ใช่แบบ definite และประกอบด้วยองค์ประกอบต่อไปนี้ครบ
ทุกข้อ

4.2.1 มีปัจจัยเสี่ยงด้านผู้ป่วย อย่างน้อย 1 ข้อได้แก่
มี neutrophil $< 500/\text{mm}^3$ มากกว่า 10 วันในช่วงที่เริ่มเกิดโรค
จากเชื้อรา หรือ ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ allogeneic
หรือ ได้สเตียรอยด์มากกว่า 0.3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน
ของ prednisolone ติดต่อกันมานานกว่า 3 สัปดาห์ หรือ
ได้ยากภูมิคุ้มกันเช่น ciclosporin, specific monoclonal
antibody เช่น alemtuzumab ในช่วง 90 วันที่ผ่านมา หรือ
มีโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรงแต่กำเนิด

4.2.2 มีอาการทางคลินิกที่เข้าได้กับการติดเชื้อรา
ตัวอย่างเช่น

กรณีปอดอักเสบ มีความผิดปกติใน CT chest
อย่างน้อย 1 อย่าง คือ dense well circumscribed lesion
หรือ air-crescent sign หรือ cavity

กรณีหลอดลมอักเสบ มี ulcer, nodule,
pseudomembrane, eschar หรือ plaque ใน trachea
หรือ bronchus

กรณีการติดเชื้อในโพรงไซนัสหรือจมูก
มีภาพรังสียืนยัน ร่วมกับอาการอย่างน้อย 1 อย่างคือ ปวด
เฉพาะที่ แผลในจมูกแบบ eschar หรืออาการลุกลามเข้า
กระดูกใกล้เคียงรวมถึงกระดูกตา

กรณีโรคในสมอง มีอย่างน้อย 1 ใน 2 ข้อ
คือ มีก้อนในสมอง หรือ มี enhancement ของเยื่อหุ้มสมอง
จาก MRI หรือ CT

4.2.3 มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งถึงการติด
เชื้อรา เช่น พบเชื้อราสายในเสมหะ BAL bronchial brush
หรือ sinus aspirate จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ หรือ
เพาะเชื้อขึ้นรา หรือ การตรวจ galactomannan ให้ผลบวก
สำหรับ *Aspergillus* หรือ การตรวจ beta D glucan ให้
ผลบวกสำหรับ invasive fungal infection อื่นๆ นอกเหนือ
จาก *Cryptococcus* และ *Zygomycetes*

4.3 ได้รับการวินิจฉัยว่าไม่สามารถทนต่อยา **conven-
tional amphotericin B** ซึ่งหมายถึงข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

4.3.1 ผู้ได้รับ conventional amphotericin B แล้ว
serum creatinine สูงขึ้นมากกว่าก่อนให้ยาอย่างน้อย 2
เท่าและมีค่า $\geq 3.0 \text{ mg/dL}$ ทั้งนี้ผู้ป่วยควรจะมีค่า serum
creatinine ก่อนและหลังให้ยาห่างกันอย่างน้อย 3 วัน และ
มีการเตรียมผู้ป่วยด้วยการให้ NSS ก่อนให้ยา conventional
amphotericin B ด้วย

4.3.2 ในกรณีที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องอยู่เดิม
(หมายถึง ผู้ป่วยที่มีค่า serum creatinine $\geq 2.0 \text{ mg/dL}$
และไม่ได้ทำ chronic dialysis อยู่) ได้รับ conventional
amphotericin B แล้ว serum creatinine เพิ่มขึ้นจากเดิม
 $\geq 1.0 \text{ mg/dL}$

4.3.3 มีผลข้างเคียงจากการให้ยา conventional
amphotericin B ที่ไม่สามารถควบคุมด้วยวิธีการอื่นๆ ได้
อย่างน้อย 3 วัน เช่น มีไข้ร่วมกับอาการหนาวสั่นมาก หรือมี
refractory hypokalemia เป็นต้น

หมายเหตุ ในกรณีผู้ป่วยเด็ก (อายุ < 18 ปี) การพิจารณาค่า
serum creatinine ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์

4.4 กรณีที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องอยู่เดิมโดยค่า serum
creatinine $\geq 3.0 \text{ mg/dL}$ ไม่ได้ทำ chronic dialysis อยู่
และไม่ได้เป็น end stage renal disease ให้พิจารณาใช้
liposomal amphotericin B ได้โดยไม่จำเป็นต้องใช้
conventional amphotericin B มาก่อน

4.5 อนุมัติการใช้ยาค้างละไม่เกิน 7 วัน โดยต้องมีการ
ประเมินผลการรักษา ณ วันที่ 3 และ 5 ของการให้ยาก่อน
จะขออนุมัติใช้ยาค้างต่อไป

4.6 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)**

4.7 มีการกรอกแบบฟอร์มที่คณะกรรมการพัฒนาบัญ

ชียาหลักแห่งชาติกำหนดทุกครั้งที่ใช้ยากับผู้ป่วย***

5. ขนาดยาที่แนะนำ

3-5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ให้ยาวันละ 1 ครั้ง ด้วยวิธี IV infusion ในเวลา 2 ชั่วโมง (ลดลงเหลือ 1 ชั่วโมงได้หากผู้ป่วยทนยาได้ดี)

6. ระยะเวลาในการรักษา

6.1 กรณีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาโดยสมบูรณ์ ระยะเวลาของการรักษามีเกณฑ์ดังนี้

6.1.1 กรณี candidemia หรือกรณี fungemia ให้ได้นานไม่เกิน 14 วันหลังผลเพาะเชื้อในเลือดเป็นลบ (โดยทั่วไปผลเพาะเชื้อในเลือด มักเป็นลบภายใน 7 วัน หลังให้ยารักษา)

6.1.2 กรณี deep organ infection ให้ได้จนกว่าอาการทางคลินิกหายไปและรอยโรคในภาพรังสีหายไป หรือเหลือน้อยที่สุด โดยทั่วไปประมาณ 4-12 สัปดาห์
หมายเหตุ ในกรณีที่สามารถเปลี่ยนเป็นยาต้านเชื้อราแบบกินได้ จะต้องเปลี่ยนให้เร็วที่สุด

6.2 ควรหยุดยา liposomal amphotericin B เมื่อ

6.2.1 สามารถใช้ยาต้านเชื้อราชนิดอื่นในการรักษาได้ผลไม่แตกต่างกันหรือดีกว่า เช่น ดูจากผลเพาะเชื้อ

6.2.2 ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายใน 7 วันหลังให้ยา ซึ่งหมายถึงข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- มีการดำเนินโรคต่อเนื่อง (persistent) เช่น ผลเพาะเชื้อในกระแสเลือดขึ้นซ้ำตลอด
- อาการทางคลินิกรุนแรงมากขึ้น หรือภาพรังสีแสดงความผิดปกติมากขึ้นโดยไม่สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่น
- ทราบว่าเชื้อดื้อต่อยา liposomal amphotericin B จากผลเพาะเชื้อ

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

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

*** โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ(2)

แบบฟอร์มกำกับการใช้ยา Liposomal amphotericin B

ข้อบ่งใช้ โรค invasive fungal infection ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา conventional Amphotericin

(รายละเอียดการใช้ยาโปรดอ้างอิงจากแนวทางกำกับการใช้ยาและคู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ)

ส่วนที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วย

1. ชื่อ-นามสกุล
2. HN
4. สิทธิการเบิก ☐ 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

วันเดือนปีที่ให้ยา/...../.....

- | | ใช่ | ไม่ใช่ |
|--|-----------------------|-----------------------|
| 1. ผู้ป่วยไม่อยู่ในภาวะ terminally ill (ไม่อนุมัติการใช้ยานี้ในผู้ป่วย terminally ill) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2. วินิจฉัยตามเกณฑ์ พบว่าเป็นโรคตรงตามข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้ในแบบฟอร์มนี้ | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| ลักษณะที่วินิจฉัย <input type="checkbox"/> แน่นอน (definite) <input type="checkbox"/> เป็นไปได้ (probable) <input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ | | |
| เชื้อที่เป็นสาเหตุ | | |
| ตำแหน่งที่ติดเชื้อ | | |
| วินิจฉัยจาก | | |
| เป้าหมายในการรักษานานกี่สัปดาห์ <input type="checkbox"/> 2 สัปดาห์ <input type="checkbox"/> 4 สัปดาห์ <input type="checkbox"/> 8 สัปดาห์ <input type="checkbox"/> 12 สัปดาห์ <input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ | | |
| 3. ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อ conventional Amphotericin B ด้วยเกณฑ์อย่างน้อยหนึ่งข้อดังต่อไปนี้ | | |
| 3.1 serum creatinine สูงขึ้น | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| โปรดระบุผลการตรวจ serum creatinine
ก่อนให้ยา conventional Amphotericin B วันที่/...../..... Cr = มิลลิกรัม/เดซิลิตร
หลังให้ยา conventional Amphotericin B วันที่/...../..... Cr = มิลลิกรัม/เดซิลิตร | | |
| 3.2 มีผลข้างเคียงที่ไม่สามารถควบคุมด้วยวิธีการอื่นๆ ได้ ติดต่อกันอย่างน้อย 3 วัน | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| โปรดระบุผลข้างเคียงดังกล่าว | | |
| 3.3 ก่อนการรักษาได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะไตทำงานบกพร่องอยู่เดิม | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| โดยค่า serum creatinine > หรือ ≥ 3.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร | | |
| 4. ขนาดยา liposomal amphotericin B ที่ใช้ มิลลิกรัม/วัน คิดเป็นขนาดยาที่ใช้ มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว | | |
| 1 กิโลกรัม/วัน (ขนาดยาที่แนะนำคือ 3-5 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน) | | |
| ปริมาณยาที่ผู้ป่วยใช้จริง ชนิด 50 มิลลิกรัม/ขวด จำนวน ขวด/วัน ชนิด 100 มิลลิกรัม/ขวด จำนวน ขวด/วัน | | |

สำหรับผู้อนุมัติ 1. ☒ ใช่ 2. ☒ ใช่ 3. ☒ ใช่อย่างน้อย 1 ข้อ และ 4. ระบุขนาดยาเป็นไปตามเกณฑ์
 หมายเหตุ : อนุมัติให้เบิกใช้ยาได้ครั้งละไม่เกิน 7 วัน

ข. กรณีขออนุมัติการใช้ยาดังแต่ครั้งที่สอง

วันเดือนปีที่ให้ยา/...../.....

การใช้ยารั้งนี้เป็นครั้งที่

แพทย์

	ใช่	ไม่ใช่
1. ผู้ป่วยไม่อยู่ในภาวะ terminally ill (ไม่อนุมัติการใช้ยานี้ในผู้ป่วย terminally ill)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. ผู้ป่วยยังมีความจำเป็นต้องใช้ liposomal amphotericin B ต่อไป ตามเกณฑ์ทุกข้อดังต่อไปนี้		
2.1 ระยะเวลาในการรักษายังไม่ครบสมบูรณ์ตามที่ตั้งเป้าหมายไว้ในข้อ ก. 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.2 ยังไม่สามารถให้ยาทางปากแก่ผู้ป่วยได้	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.3 ผลเพาะเชื้อไม่มียาอื่นที่ให้ผลไม่แตกต่างกันหรือดีกว่าแต่ราคาถูกกว่าให้ใช้ทดแทน	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.4 ผู้ป่วยยังคงตอบสนองต่อการรักษาด้วย liposomal amphotericin B	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. ขนาดยา liposomal amphotericin B ที่ใช้ มิลลิกรัม/วัน คิดเป็นขนาดยาที่ใช้ มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน (ขนาดยาที่แนะนำคือ 3-5 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน)		
ปริมาณยาที่ผู้ป่วยใช้จริง ชนิด 50 มิลลิกรัม/ขวด จำนวน ขวด/วัน ชนิด 100 มิลลิกรัม/ขวด จำนวน ขวด/วัน		

สำหรับผู้อนุมัติ 1. ☒ ใช่ 2. ☒ ใช่ทุกข้อ และ 3. ระบุขนาดยาเป็นไปตามเกณฑ์

หมายเหตุ : อนุมัติให้เบิกใช้ยาได้ครั้งละไม่เกิน 7 วัน

ขอรับรองว่าข้อมูลข้างต้นเป็นความจริงทุกประการ

ลงนามแพทย์ผู้สั่งใช้ยา

(.....)

เลขที่ใบประกอบโรคศิลปะ

วันที่/...../.....

ผลการอนุมัติ

☐ อนุมัติ

☐ ไม่อนุมัติ

ลงนามแพทย์ผู้อนุมัติ

(.....)

ตำแหน่ง

วันที่/...../.....