

Nifedipine รูปแบบ Sustained release ในข้อบ่งใช้ Raynaud's Phenomenon

Nifedipine

รูปแบบ SR tab, SR cap (เฉพาะ 10, 20 mg)

ปรากฏอยู่ในหมวดยาคุมที่ 2 กลุ่มยา 2 Cardiovascular system

2.6 Nitrates, calcium-channel blockers and other vasodilators

2.6.2 Calcium-channel blockers

บ่งชี้

เงื่อนไข

1. ใช้ในความดันโลหิตสูงในหญิงตั้งครรภ์ที่ใช้ methyldopa และ hydralazine แล้วไม่ได้ผล
2. ใช้สำหรับผู้ป่วย intractable Raynaud's phenomenon

คำเตือนและข้อควรระวัง

1. ให้หยุดยาหากผู้ป่วยเกิดปวดแสบหัวใจ (ischaemic pain) หลังจากได้รับยา
2. ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีโรคหัวใจ

ส่วนที่ 1 ข้อมูลโดยสรุป

Raynaud's phenomenon⁽¹⁾ คือการตอบสนองของหลอดเลือดต่อสภาวะอุณหภูมิต่ำหรือสภาวะเครียด อาการที่เห็นได้ชัดเจนคือมีการเปลี่ยนแปลงของสีผิวบริเวณนี้ๆ อย่างรวดเร็ว โดยแบ่ง RP ออกเป็น 2 ชนิดคือ ชนิด Primary (เกิดอาการขึ้นโดยไม่มี ความเกี่ยวข้องกับโรคอื่น) และชนิด Secondary (เกิดอาการขึ้นโดยมีความสัมพันธ์กับโรคหรือความเจ็บป่วยอื่น เช่น systemic lupus erythematosus หรือ systemic sclerosis (scleroderma))

แนวทางการรักษามาตรฐานสำหรับ Raynaud's phenomenon ทั้งชนิด primary และ Secondary คือ non-pharmacologic therapy เช่นการหลีกเลี่ยงความเย็น การใส่ถุงมือ เป็นต้น^(1,2) หากรักษาโดยวิธีนี้ไม่ได้ผล พิจารณาให้เริ่มใช้ยาในการรักษา

ยาในกลุ่ม Calcium-channel blockers มีประโยชน์และนำมาใช้เป็น first-line treatment ในการรักษา Raynaud's phenomenon คือ กลุ่ม Dihydropyridines และยาที่นิยมนำมาใช้และมีการศึกษาอย่างกว้างขวาง คือ ยา Nifedipine^(3,4) มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สืบค้นพบว่ายา Nifedipine มีประสิทธิภาพในการรักษา Raynaud's phenomenon และจัดเป็น drug of choice ทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก ซึ่งสามารถลดความถี่ ระยะเวลา และความรุนแรงของโรค ในกรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบ non-pharmacologic therapy ซึ่งฐานข้อมูลยุโรปทั้ง *BNF 61st BNF For children, AHFS* และการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการให้ยา Nifedipine รูปแบบ immediate release⁽⁵⁻⁸⁾

จากการทบทวนวรรณกรรม สรุปได้ว่าการให้ยา Nifedipine รูปแบบ extended-release มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สนับสนุนการให้ยาจำกัดในข้อบ่งใช้ Raynaud's phenomenon กล่าวคือมีเพียงการแนะนำถึงรูปแบบยา Sustained release **ว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดีกว่า และเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้น้อยกว่ารูปแบบ short-acting** แต่อย่างไรก็ตามรูปแบบ Sustained release จัดเป็น off label indication ซึ่งอาจเข้าข่ายต้องพิจารณาตามเกณฑ์ off-label ที่คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนด และเนื่องจากการรักษา Raynaud's Phenomenon เป็นการรักษาต่อเนื่องที่ใช้ระยะเวลานาน(Chronic care) หากใช้ขนาด 5 mg หรือ 10 mg การใช้ระยะเวลานานอาจทำให้ Compliance ไม่ดี จึงเสนอให้ยา Nifedipine sustain release อยู่ในบัญชียาหลักฯ[Expert opinion] ความคิดเห็นผู้เชี่ยวชาญในประเด็นข้างต้น ได้ให้รายละเอียดว่า เนื่องจากข้อบ่งใช้ Raynaud's phenomenon ไม่คุ้มที่จะทำงานวิจัย โดยเฉพาะแบบ Randomized

controlled trials: RCT เพราะบริษัทมองเห็นการตลาดทางแหล่งอื่นมากกว่า จึงเป็นเหตุให้เกิดข้อจำกัดในการสืบค้นงานวิจัยที่จะจรรยาบรรณ extended-release

ประเด็นความปลอดภัย ไม่ใช่ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา Nifedipine จะตอบสนองต่อการรักษา และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Nifedipine ที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาได้ เช่น headache, flushing, orthostatic hypotension อาจเป็นข้อจำกัดการใช้ยานี้ในผู้ป่วยบางราย และผลกระทบบจากการใช้ยา Nifedipine ระยะยาวคือ peripheral edema บริเวณข้อเท้า

การประมาณราคาขายต่อวันของผู้ป่วยอยู่ที่ 3.48–7.53 บาท/Day (Generic) และ 35.31 บาท/Day (Original) (รายละเอียดหน้า 10)

มติคณะอนุกรรมการฯ ครั้งที่ 7/2555 วันที่ 30 กรกฎาคม 2555

Nifedipine รูปแบบ immediate release มีประสิทธิภาพในการรักษา Raynaud's phenomenon และจัดเป็น drug of choice ของยากลุ่ม CCBs แต่เนื่องจากลักษณะของโรคเป็น Chronic care หากใช้เป็นระยะเวลานานอาจทำให้ Compliance ไม่ดีและเกิด Blood pressure swing ระหว่างการใช้ยาแบบ immediate release แต่ยา Nifedipine รูปแบบ Sustained release จัดเป็น off label indication ขณะที่ Nifedipine รูปแบบ immediate release เท่านั้นที่ขึ้นทะเบียนข้อบ่งใช้สำหรับรักษา Raynaud's phenomenon ซึ่งหากพิจารณาตามเกณฑ์ off-label แล้ว พบว่า nifedipine มีข้อมูลว่ายานี้มีประสิทธิภาพในการรักษา และเป็น drug of choice ใน guidelines หากยานี้เข้าบัญชี ก็ทำให้ budget impact ไม่มาก เพราะยานี้มีราคาไม่แพง แต่ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้ค่อนข้างรุนแรงและหากไม่เลือกยานี้ก็จะทำให้เปลี่ยนไปใช้ sildenafil แทน ก็จะทำให้มีค่าใช้จ่ายที่สูงเพิ่มขึ้น

จึงมีมติให้ยา Nifedipine รูปแบบ SR อยู่ในบัญชี ง

ตามเงื่อนไขการใช้ยาและค่าเตือนในการใช้ยาตามมติในที่ประชุม (เอกสารหน้า 1)

ส่วนที่ 2 แนวทางการจัดทำข้อมูล

ข้อมูลเกี่ยวกับยา Nifedipine เกี่ยวกับข้อบ่งใช้ Raynaud's phenomenon ในด้านต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. ข้อมูลทั่วไป
2. ประเด็นประสิทธิภาพ
3. ประเด็นความปลอดภัย
4. Availability & Price

ข้อมูลประกอบการพิจารณา : หลักฐานเชิงประจักษ์ประกอบการพิจารณาได้แก่ Micromedex 2011, Martindale, UpToDate version 19.1 (2011), CP 2011, BNF 61st, BNF For Children, AHFS, Lothian Joint Formulary 2010, PBS 2010, SIGN, CKS, BMJ, The Cochrane Library, ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ และระบบงานยา ระบบสำนักงานอัตโนมัติ กระทรวงสาธารณสุข

ส่วนที่ 3 รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

การพิจารณาคัดเลือกยาในกลุ่ม Raynaud's Phenomenon : nifedipine

ข้อมูลทั่วไป

The Raynaud phenomenon (RP)⁽¹⁾ is an exaggerated vascular response to cold temperature or emotional stress. It is manifested clinically by sharply demarcated color changes of the skin of the digits.

- RP is considered primary if these symptoms occur alone without any associated disorder
- secondary RP refers to the presence of the disorder in association with a related illness, such as systemic lupus erythematosus or systemic sclerosis (scleroderma). The clinical manifestations and approach to diagnosis of this disorder are presented separately.

โดยการรักษาแบ่งเป็น 2 แนวทางดังต่อไปนี้

- 1) NONPHARMACOLOGIC THERAPY — General measures that are recommended for patients with either primary RP (sometimes referred to as Raynaud disease) or secondary RP are discussed in more detail with along with other nonpharmacologic interventions elsewhere.
- 2) DRUG THERAPY — If general nonpharmacologic treatment measures alone do not succeed, drug therapy may be necessary. Among the drug classes that have been used are calcium channel blockers, other vasodilators, sympatholytic agents, and prostaglandins.(2)

ประเด็นประสิทธิภาพ

ยาในกลุ่ม Calcium-channel blockers มีประโยชน์และนำมาใช้เป็น first-line treatment ในการรักษา Raynaud's phenomenon คือ กลุ่ม Dihydropyridines และยาที่นิยมนำมาใช้และมีการศึกษาอย่างกว้างขวาง คือ ยา Nifedipine

ยา Nifedipine มีประสิทธิภาพในการรักษา Raynaud's phenomenon และจัดเป็น drug of choice ทั้งในผู้ใหญ่และเด็กโดยยานี้สามารถลดความถี่ ระยะเวลา และความรุนแรงของโรค และแนะนำการใช้ยาในรูปแบบ extended-release เนื่องจากผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดีกว่า และเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาน้อยกว่ารูปแบบ short-acting แต่อย่างไรก็ตาม ไม่ใช่ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา Nifedipine จะตอบสนองต่อการรักษา และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Nifedipine ที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาได้ เช่น headache, flushing, orthostatic hypotension อาจเป็นข้อจำกัดการใช้ยานี้ในผู้ป่วยบางราย และผลกระทบบจากการใช้ยา Nifedipine ระยะยาวคือ peripheral edema บริเวณข้อเท้า

ข้อมูลจาก BMJ 2011 สำหรับการรักษา primary Raynaud's phenomenon จัดให้ Nifedipine อยู่ในหมวด Trade-off between benefits and harms ขณะที่ยา Amlodipine อยู่ในหมวด Unknown effectiveness แต่เมื่อพิจารณาในการรักษา secondary Raynaud's phenomenon พบว่ายาในกลุ่ม Calcium channel blockers อยู่ในหมวด Likely to be beneficial

1.1 ข้อมูลจาก drug monographs

ตารางแสดงข้อมูลด้านประสิทธิภาพ จาก *MicroMedex 2011* ในข้อบ่งใช้ Raynaud's phenomenon

Indications	Amlodipine Besylate ⁽⁹⁾		Nifedipine ⁽⁵⁾	
	Adults	Pediatrics	Adults	Pediatrics
US FDA approval	no	no	no	no
efficacy	Evidence favors efficacy	No data	Evidence favors efficacy	Evidence favors efficacy
Recommendations class	IIb	No data	IIb	IIb
Strength of evidence	B	No data	B	C

หมายเหตุ: *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminant ซึ่ง I = การใช้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การใช้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminant = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช่การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

Summary

Nifedipine :

- 1) Considered **drug of choice** in the treatment of Raynaud's disease in adults and children
- 2) **Sustained-release dose forms preferred**
- 3) Combination vasodilator therapy may be required in some

Amlodipine Besylate :

- 1) Nifedipine considered drug of choice in the treatment of Raynaud's disease in adults
- 2) Amlodipine has reduced both frequency and severity of attacks in both primary and secondary Raynaud's in short-term trials
- 3) Sustained-release dose forms preferred
- 4) Combination vasodilator therapy may be required in some patients

1.1.1 ข้อมูลข้อบ่งใช้และประสิทธิภาพของยาจาก BNF 61^{st(6)}

มีข้อมูลข้อบ่งใช้ยา Nifedipine ในการจัดการกับ Raynaud's syndrome ที่มีอาการระดับรุนแรงการรักษาด้วย vasodilator ส่วนใหญ่ประสบความสำเร็จในการรักษาชนิด primary และยา Nifedipine สามารถลดความถี่และความรุนแรงของการเกิด vasospastic attacks

(Management of *Raynaud's syndrome* includes avoidance of exposure to cold and stopping smoking. More severe symptoms may require vasodilator treatment, which is most often successful in primary Raynaud's syndrome. Nifedipine is useful for reducing the frequency and severity of vasospastic attacks.)

(initially 5 mg 3 times daily, adjusted according to response to 20 mg 3 times daily)

***ไม่พบข้อมูลยา Amlodipine ที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ Raynaud's phenomenon

1.1.2 ข้อมูลข้อบ่งใช้และประสิทธิภาพของยาจาก AHFS⁽⁸⁾

ยา Nifedipine มีประสิทธิภาพในการจัดการกับ Raynaud's phenomenon และจัดเป็น drug of choice โดยยานี้สามารถลดความถี่ ระยะเวลา และความรุนแรงของโรค โดยแนะนำการให้ยา Nifedipine รูปแบบ extended-release เนื่องจากผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดีกว่ารูปแบบ short-acting แต่อย่างไรก็ตาม ไม่ใช่ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา Nifedipine จะตอบสนองต่อการรักษา และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยา Nifedipine ที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาได้ เช่น headache, flushing, orthostatic hypotension อาจเป็นข้อจำกัดการใช้ยานี้ในผู้ป่วยบางราย และผลกระทบจากการให้ยา Nifedipine ระยะยาวคือ peripheral edema บริเวณข้อเท้า

(Nifedipine has been used effectively in the management of Raynaud's phenomenon and is considered a drug of choice for the management of this condition.

The drug has reduced the frequency, duration, and severity of attacks in patients with this condition. However, not all patients with this condition respond to nifedipine, and intolerable adverse effects (e.g., headache, flushing, orthostatic hypotension) may limit the usefulness of the drug in some other patients. Although most experience with nifedipine in the management of Raynaud's phenomenon had been with short-acting (conventional, immediate-release) formulations of the drug, recent concerns (e.g., risks of serious hypotension and associated cardiovascular consequences) about the safety of short-acting (conventional) nifedipine have prompted the manufacturers to warn against use of this preparation in conditions for which safety and efficacy have not been fully established. Therefore, while not studied as extensively as short-acting nifedipine, extended-release nifedipine (e.g., 30–60 mg daily) preferably should be used when the drug is indicated for the management of Raynaud's phenomenon. **The extended-release preparation of nifedipine appears to be tolerated better than the short-acting preparation in patients with this condition.** The principal troublesome adverse effect during long-term therapy in these patients appears to be peripheral (ankle) edema.)

*****ไม่พบข้อมูลยา Amlodipine ที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ Raynaud's phenomenon**

1.1.3 ข้อมูลข้อบ่งใช้และประสิทธิภาพของยาจาก BNF For Children⁽⁷⁾

Nifedipine may also be used for the management of angina due to coronary artery disease in Kawasaki disease or progeria and in the management of Raynaud's syndrome.

Child 2–18 years : 2.5–10 mg 2–4 times daily; start with low doses at night and increase gradually to avoid postural hypotension

*****ไม่พบข้อมูลยา Amlodipine ที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ Raynaud's phenomenon**

1.1.4 ข้อมูลข้อบ่งใช้และประสิทธิภาพของยาจาก CP 2010⁽¹⁰⁾

Nifedipine is used in the treatment of Prinzmetal's angina, hypertension, and other vascular disorders such as Raynaud's

*****ไม่พบข้อมูลยา Amlodipine ที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ Raynaud's phenomenon**

1.2 ข้อมูลจาก practice guidelines และการทบทวนวรรณกรรม

1.2.1 ข้อมูลจาก Uptodate version 19.1 (2011)⁽¹⁾ สรุปประเด็นสำคัญได้ดังนี้

ในกรณีที่มีการรักษาแบบ nonpharmacologic ไม่ได้ผล การรักษาด้วยการใช้ยาอาจเป็นสิ่งจำเป็น โดยกลุ่มขยายอดนิยมนที่มีการนำมาใช้ได้แก่ calcium channel blockers (CCBs) โดยพบว่ายาในกลุ่ม CCBs นี้มีประโยชน์ทั้งในการรักษา primary และ secondary RP โดยมีงานวิจัยแบบ systematic และ meta-analysis ในปี 2001 และ 2005 ตามลำดับ กล่าวถึงประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้ในการรักษา แต่อย่างไรก็ตาม ไม่ใช่ยาทุกตัวในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพ ยา Nifedipine เป็นยาที่มีการกล่าวถึงในการศึกษาวิจัย ยา Nifedipine รูปแบบ Short acting เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการใช้ แต่จากประสบการณ์การใช้ยาของผู้เชี่ยวชาญ และในการศึกษามากให้ผู้ป่วยได้รับยาในรูปแบบ Extended release เนื่องจากรูปแบบนี้มีประสิทธิผลและผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาน้อยกว่าการให้ในรูปแบบ Short acting ถึงแม้การใช้ Nifedipine รูปแบบ Extended release สำหรับ Raynaud's syndrome เป็นการ **unlabeled use** (Wigley, 2002) ขณะที่ยา Amlodipine มีระบุไว้ในเนื้อหาที่เกี่ยวข้อง Raynaud's syndrome บางส่วน

- A systematic review in 2001 of clinical trials in ambulatory patients with RP due to scleroderma supported the view that these drugs are moderately efficacious, reducing both the frequency (by about four attacks per week) and severity (by about 35 percent) of attacks of RP.
- A 2005 meta-analysis of trials in patients with primary Raynaud phenomenon came to similar conclusions; the frequency of attacks was reduced by an average of 2.8 to 5.0 per week and the severity of attacks was reduced by one-third.
- In one study, nifedipine caused a decrease in skin temperature recovery time following cold provocation. Calcium channel blockers may have additional biological properties that are beneficial in RP, including inhibition of platelet activation .
- Short acting nifedipine, at doses of 10 to 20 mg three to four times per day, is effective in RP . Although approximately 60 percent of patients experience less intense and fewer attacks at these doses, a great deal of variability in response is observed. This variability occurs in part because patients with secondary RP (particularly scleroderma) are less likely to benefit from nifedipine (and other calcium channel blockers) than those with primary RP.
- Many published studies have used short acting preparations of the calcium channel blockers in the treatment of acute digital ischemia due to RP. However many experienced physicians now use extended release formulations for management of RP, given the ease of administration and safety of the extended release agents. There is also some concern of non-selective systemic vasodilators causing acute worsening of digital ischemia as a result of a decrease in systemic blood pressure and consequently digital perfusion .
- **A large clinical experience suggests that long-acting nifedipine is effective in managing patients with RP and has less adverse reactions than rapid acting preparations.** In one study, for example, 313 persons with primary RP were randomly assigned to sustained release nifedipine, placebo, or two different forms of biofeedback therapy. The patients were evaluated during one winter month approximately one year after initiation of treatment. Compared to the placebo group, nifedipine-treated subjects had a 66 percent reduction in attacks, a significant improvement. Adverse results were few, resulting in discontinuation of therapy in only 15 percent of patients
- **CCB dosing and preferred agents** — In the nonurgent management of RP, the slow release or long acting preparations of nifedipine or amlodipine are preferred. Effective doses of nifedipine range from 30 to 180 mg/day and for amlodipine from 5 to 20 mg/day. **The relative benefits and tolerance of long-acting and short-acting preparations has assumed increasing importance with the suggestion that short-acting dihydropyridine preparations may increase cardiovascular risk.** The other major side effects associated with the dihydropyridines include headache, dizziness, flushing, tachycardia, and edema; they should probably not be used in pregnancy.

1.2.2 ข้อมูลจาก MARTINDALE⁽³⁾

- Calcium-channel blockers are of benefit⁽¹¹⁾ and are generally used as first-line treatment where drug therapy is required. Dihydropyridines are usually preferred; **the most widely used and studied is nifedipine**

1.2.3 BMJ 2011⁽¹²⁾ : สำหรับการรักษา primary Raynaud's phenomenon จัดให้ Nifedipine อยู่ในหมวด Trade-off between benefits and harms ขณะที่ยา Amlodipine อยู่ในหมวด Unknown effectiveness แต่เมื่อพิจารณาในการรักษา secondary Raynaud's phenomenon พบว่ายาในกลุ่ม Calcium channel blockers (Nifedipine) อยู่ในหมวด Likely to be beneficial

➤ **What are the effects of treatments for primary Raynaud's phenomenon?**

Likely to be beneficial		Keeping warm *
Trade off between benefits and harms		Nifedipine
Unknown effectiveness		Amlodipine , Diltiazem , Exercise , Inositol nicotinate Moxisylyte (thymoxamine) , Naftidrofuryl oxalate Nicardipine , Prazosin , Smoking cessation

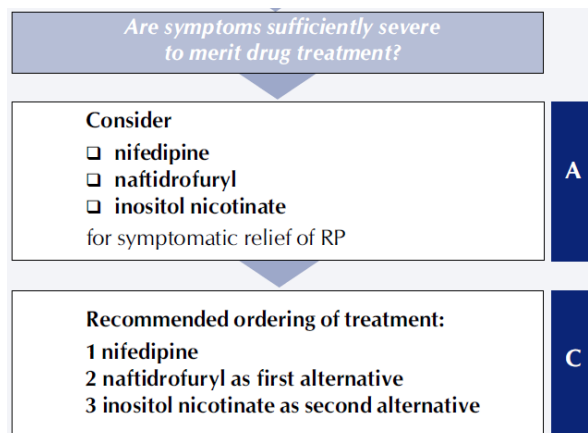
➤ **What are the effects of drug treatments for secondary Raynaud's phenomenon?**

Beneficial		Prostaglandins (intravenous)
Likely to be beneficial		Bosentan (an endothelin-1 receptor antagonist) (reduced new digital ulcers compared with placebo in people with systemic sclerosis and previous digital ulceration in the last 12 months; however, no evidence in people with secondary Raynaud's without previous digital ulceration) Calcium channel blockers **
Unknown effectiveness		ACE inhibitors , Alpha-blockers , Angiotensin II receptor antagonists , Antithrombotics/inhibitors of platelet aggregation , Glycerol trinitrate (transdermal) , Inositol nicotinate , Moxisylyte , Naftidrofuryl oxylate , Phosphodiesterase inhibitors , SRIs
Unlikely to be beneficial		Prostaglandins (oral)

***Calcium channel blockers (mainly nifedipine) may decrease the frequency and severity of vasospastic attacks over 2 weeks compared with placebo in people with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. However, evidence is limited.*

1.2.4 Lothian Joint Formulary 2010⁽¹³⁾ และ PBS⁽¹⁴⁾ : ไม่พบข้อมูลการเบิกจ่ายยา Amlodipine และ Nifedipine ที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้ Raynaud's phenomenon ที่ระบุไว้อย่างชัดเจน

1.2.5 ข้อมูลจาก Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 1998



1.2.6 ข้อมูลจาก NHS : Treating Raynaud's phenomenon ระบุถึงการให้ยา Nifedipine ดังนี้

- If your symptoms fail to improve then you may be prescribed **nifedipine**. Nifedipine is a calcium channel blocker. These types of medication encourage the blood vessels to widen, which can help prevent them from going into spasm.

1.2.7 ข้อมูลจาก Clinical Knowledge Summaries⁽¹⁵⁾: Previous version – Raynaud's phenomenon สรุปประเด็นสำคัญได้ดังนี้

1) พิจารณาการสั่งใช้ยา nifedipine ในกรณีผู้ป่วยที่มีอาการของโรคที่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวัน และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย initial management

(Consider prescribing nifedipine if symptoms interfere with daily activities and do not respond to initial management.)

2) หากยา nifedipine จำเป็นต้องให้ในหญิงมีครรภ์ หญิงระยะให้นมบุตร ควรได้รับยาในรูปแบบ modified-release และยา nifedipine ไม่ควรให้ในกรณีต่อไปนี้

Nifedipine should not be given to:

Pregnant women or nursing mothers, or to women capable of childbearing.

This is the recommendation of the manufacturer. However, if it is felt that nifedipine is required, the modified-release preparation should be used.

People with acute myocardial infarction, aortic stenosis, congestive heart failure, peripheral oedema, symptomatic hypotension, and unstable or acute attacks of angina pectoris.

3) ได้รับการยืนยันในงานวิจัยแบบ systematic ในการลดระดับความรุนแรง และความถี่ของการเกิด vasospastic attacks (Thompson and Pope, 2005) การให้ ยา nifedipine รูปแบบ modified-release มีประสิทธิผลและผู้ป่วยอาจทนต่อยาดีกว่ารูปแบบมาตรฐาน (immediate-release) อีกทั้งแนวทางการรักษาของ Scottish ใน SIGN 1998 แนะนำการใช้ยา nifedipine ในระดับ Grade A recommendation ซึ่งจากงานวิจัย 13 การศึกษา พบว่ายา nifedipine มีนัยสำคัญในการลดความถี่และความรุนแรงในการเกิด vasospastic attacks และถึงแม้ว่ารูปแบบ modified-release จะไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้ Raynaud's Phenomenon โดยยา nifedipine อาจจำเป็นในกรณีผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เพื่อป้องกันอาการของโรค

- Nifedipine has been confirmed, in a systematic review, to decrease the severity and frequency of vasospastic attacks [Thompson and Pope, 2005].
- The modified-release preparations of nifedipine, unlike the standard-release capsules, are not specifically licensed for this indication, but may be better tolerated.
- A selection of branded products is included as recommended by BNF. Branded products available in more than one strength have been included in preference to brands offering only 'one-off strengths'; this is to allow titration of clinical effect without any independent variation in absorption characteristics or adverse event profile. This has not been possible for the once-a-day preparations, where all products offering a daily dosage equal to or less than 40 mg are offered.

4) ยา nifedipine เป็น first-line choice ของการรักษา โดยมีหลักฐานส่วนใหญ่พบว่าได้ประโยชน์ ถึงแม้ว่าข้อมูลเหล่านั้นจะไม่ได้อยู่ในระดับ strong CKS กล่าวว่าการระบุการให้ยา nifedipine แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้ หรือทนต่อยาไม่ดีให้ใช้ยาทางเลือกอื่น ซึ่งยา Amlodipine, Diltiazem, Felodipine, Isradipine จัดอยู่ในกลุ่มทางเลือกอื่น

Nifedipine is the first-line choice as it has the most evidence of benefit, although this is not strong.

A systematic review (search date April 2003) of treatments for primary Raynaud's phenomenon found 12 randomized controlled trials suitable for meta-analysis in which nifedipine was compared with placebo or another drug [Thompson and Pope, 2005].

Nifedipine was found to reduce the:

- Frequency of ischaemic episodes by about 6 per week (95% CI 0.2 to 11).
- Severity of attacks by about 1.8, as measured on a 10-cm visual analogue scalen (95% CI 0.5 to 3).

- Modified-release preparations of nifedipine are effective in the treatment of Raynaud's phenomenon and are better tolerated than standard preparations [SIGN, 1998].
- If exposure to cold is intermittent and predictable (for example, going on a skiing holiday), nifedipine can be given intermittently, starting the day before the exposure to cold.

1.2.8 ข้อมูลจาก Harrison's Practice: **Drug treatment**

Reserve for the most severe cases. Calcium-channel antagonists decrease the frequency and severity of attacks.
Nifedipine, 10–30 mg PO tid or 30–120 mg *sustained-release formula* PO once daily
Isradipine, 2.5–10 mg PO bid or 5–20mg continuous release formula PO once daily
Felodipine, 5–10 mg PO once daily
Amlodipine, 5–10 mg PO once daily
Diltiazem, 30–120 PO tid or 120–300 mg *sustained-release formula* PO once daily

1.2.9 ข้อมูลการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

มีเพียง Nifedipine 5 mg และ 10 mg รูปแบบ capsule soft เท่านั้นที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษากลุ่มอาการ Raynaud (ทั้งปฐมภูมิและทุติยภูมิ)

1.2.10 ข้อมูลจาก Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 01/07/2010

Nifedipine รูปแบบ soft capsule ความแรง 10 mg

Therapeutic indications : For the prophylaxis of chronic stable angina pectoris, the treatment of Raynaud's phenomenon and essential hypertension.

1.2.11 ไม่มีการเปรียบเทียบงานวิจัยแบบ Head-to-Head ระหว่างยา Nifedipine และ Amlodipine ในข้อบ่งใช้ Raynaud's Phenomenon (MM 2011)

ประเด็นความปลอดภัย

➤ สืบค้นจาก Uptodate 2011 ณ วันที่ 6 พฤษภาคม 2554

Adverse Reactions Significant	Drug	
	Amlodipine	nifedipine
>10%: Cardiovascular	Peripheral edema (2% to 15% dose related; HF patients: 27% [Packer, 1996])	Flushing (10% to 25%; extended release products 3% to 4%), peripheral edema (dose related 7% to 30%)
Central nervous system	-	Dizziness/lightheadedness/giddiness (10% to 27%), headache (10% to 23%)
Gastrointestinal	-	Nausea/heartburn (10% to 11%) ≥1% to 10%
1% to 10%: Cardiovascular	Flushing (1% to 5% dose related), palpitation (1% to 5% dose related)	Palpitation (≤2% to 7%), transient hypotension (dose related 5%), CHF (2%)
Central nervous system	Dizziness (1% to 3% dose related), fatigue (5%), somnolence (1% to 2%)	Nervousness/mood changes (≤2% to 7%), fatigue (6%), shakiness (≤2%), jitteriness (≤2%), sleep disturbances (≤2%), difficulties in balance (≤2%), fever (≤2%), chills (≤2%)
Dermatologic	Rash (1% to 2%), pruritus (1% to 2%)	Dermatitis (≤2%), pruritus (≤2%), urticaria (≤2%)
Endocrine & metabolic	Male sexual dysfunction (1% to 2%)	Sexual difficulties (≤2%)
Gastrointestinal	Nausea (3%), abdominal pain (1% to 2%), dyspepsia (1% to 2%)	Diarrhea (≤2%), constipation (≤2%), cramps (≤2%), flatulence (≤2%), gingival hyperplasia (≤10%)
Neuromuscular & skeletal	Muscle cramps (1% to 2%), weakness (1% to 2%)	Muscle cramps/tremor (≤2% to 8%), weakness (<3%), inflammation (≤2%), joint stiffness (≤2%)
Respiratory	Dyspnea (1% to 2%), pulmonary edema (HF patients: 27% [Packer, 1996])	Cough/wheezing (6%), nasal congestion/sore throat (≤2% to 6%), chest congestion (≤2%), dyspnea (≤2%)
Ocular	-	Blurred vision (≤2%)

Availability & Price

- การประมาณราคาขายต่อวันของผู้ป่วย (บาท/Day)

ตารางแสดงราคาจัดซื้อ และปริมาณการผลิต นำเข้า จำหน่าย โดยกระทรวงสาธารณสุข ปี 2552

Generic	รูปแบบ	ความแรง	ราคาที่ รพ.สธ.จัดซื้อปี 52 (บาท)		ปริมาณผลิตและนำเข้ายา ปี 2552		ราคาขายต่อวันของผู้ป่วย (บาท/Day)		
			Original	Generic	Amount Original	Amount Generic	Original	Generic	
Amlodipine besilate	tablet	5 mg	20.20	0.73	10,526,300	125,092,900	40.40	1.46	
Amlodipine besilate	tablet	10 mg	37.02	1.27	560,000	64,092,600	37.02	1.27	
Nifedipine	capsule	5 mg	-	0.53	-	23,932,500	-	3.18-6.36	
Nifedipine	quick-release tablet	5 mg	-	1.79	-	200,000	-	10.74-21.48	
Nifedipine	capsule	10 mg	-	0.61	-	27,480,800	-	1.83-3.66	
Nifedipine	quick-release tablet	10 mg	-	1.50	-	800,000	-	4.5-9.00	
Nifedipine	SR tablet	10 mg	** ผลิต/นำเข้า เพื่อรักษาทะเบียนแต่ไม่มีการจำหน่าย						
Nifedipine	SR tablet	20 mg	**	1.16	216,000	69,182,800	-	3.48	
Nifedipine	SR capsule	20 mg	11.77	2.51	-	8,945,730	35.31	7.53	
Nifedipine	SR tablet	30 mg	17.37	**	8,086,200	254,000	17.37-34.74	-	
Nifedipine	SR tablet	60 mg	28.82	-	802,530	-	28.82	-	

ที่มา : 1. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข
2. ระบบงานยา ระบบสำนักงานอัตโนมัติ กระทรวงสาธารณสุข

ขนาดการใช้ยาที่ใช้ในการคำนวณ อ้างอิงจาก Micromedex 2011

Nifedipine : immediate-release : 10 to 20 mg ORALLY 3 times a day
extended-release : 30 to 60 mg TAB ORALLY once a day

Amlodipine : Amlodipine 10 milligrams (mg) once daily

Generic	รูปแบบ	ความแรง	ราคาที่ รพ.สธ.จัดซื้อปี 52 (บาท)		วิธีคำนวณราคาขายต่อวันของผู้ป่วย (บาท/Day)
			Original	Generic	
Amlodipine besilate	tablet	5 mg	20.20	0.73	Original 20.20x 2 = 40.40 Generic 0.73 x 2 = 1.46
Amlodipine besilate	tablet	10 mg	37.02	1.27	Original 37.02 x 1 = 37.02 Generic 1.27 x 1 = 1.27
Nifedipine	capsule	5 mg	-	0.53	Generic (0.53 x 2 = 1.06) x3=3.18 ถึง (0.53 x 4 = 2.12) x3 = 6.36 3.18-6.36
Nifedipine	quick-release tablet	5 mg	-	1.79	Generic (1.79 x 2 = 3.58)x3= 10.74 ถึง (1.79 x 4 = 7.16) x3 = 21.48 10.74-21.48
Nifedipine	capsule	10 mg	-	0.61	Generic (0.61 x 1 = 0.61) x3 ถึง (0.61 x 2 = 1.22) x3 1.83-3.66
Nifedipine	quick-release tablet	10 mg	-	1.50	Generic (1.50 x 1 = 1.50) x3 ถึง (1.50 x 2 = 3.00) x3 4.5-9.00
Nifedipine	SR tablet	10 mg	** ผลิต/นำเข้า เพื่อรักษาทะเบียนแต่ไม่มีการจำหน่าย		
Nifedipine	SR tablet	20 mg	**	1.16	Generic 1.16 x 3 = 3.48
Nifedipine	SR capsule	20 mg	11.77	2.51	Original 11.77 x 3 = 35.31 Generic 2.51 x 3 = 7.53
Nifedipine	SR tablet	30 mg	17.37	**	Original : (17.37 x 1 = 17.37) ถึง (17.37 x 2 = 34.74) 17.37-34.74
Nifedipine	SR tablet	60 mg	28.82	-	Original : 28.82 x 1 = 28.82

เอกสารอ้างอิง

1. Fredrick Wigley M. Pharmacologic and surgical treatment of the Raynaud phenomenon.[online]. 2010 [updated 2011 June 13 ; cited 2011 Sep 27]; Available from: <http://www.uptodateonline.com/> .
2. Hennes S, Wigley F. Current drug therapy for scleroderma and secondary Raynaud's phenomenon: evidence-based review. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:611.
3. MARTINDALE.CARDIOVASCULAR DRUGS. [cited 27 Sep 2011]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
4. Clinical knowledge summaries. CKS NHS [online]. [cited 2011 Sep 27]; Available from: <http://www.cks.nhs.uk/>.
5. Drugdex Drug. Evaluations Nifedipine. [cited 27 Sep 2011]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
6. Martin J, Claase L, Jordan B, Macfarlane C, Patterson A, Ryan R, et al. British national formulary 61st [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2010 [updated 2010; cited 27 Sep 2011]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
7. McEvoy G, Snow E, Kester L, Litvak K, Miller J, Welsh O, et al. BNF For children [online]. 2009 [updated 2010; cited 27 Sep 2011]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
8. McEvoy G, Snow E, Kester L, Litvak K, Miller J, Welsh O, et al. AHFS drug information [online]. [updated 2010; cited 27 Sep 2011]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
9. Drugdex Drug Evaluations Amlodipine Besylate. [cited 27 Sep 2011]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
10. Clinical Pharmacology [database on CD-ROM]. Version 3.09. [cited 27 Sep 2011]; Tampa, FL: Gold Standard Inc.; 2011.
11. Thompson A, Pope J. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:145-50.
12. BMJ Publishing Group. BMJ clinical evidence [online]. BMJ Publishing Group; 2010 [updated 2011; cited 2011 Sep 27] Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com>.
13. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2010.
14. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Dec 2010.
15. Clinical knowledge summaries. CKS NHS [online]. [cited 2011 Sep 27]; Available from: <http://www.cks.nhs.uk/>