

แนวทางการกำกับการใช้ยา liposomal amphotericin B

เงื่อนไข โรค Invasive fungal infections ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา amphotericin B

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

1.1 ขออนุมัติการใช้ยา liposomal amphotericin B จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์หลังการรักษา (post-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์สถานพยาบาล และผู้ป่วยเมื่อเริ่มทำการรักษา กับหน่วยงานสิทธิประโยชน์

1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ทุกครั้งที่จะใช้ยา liposomal amphotericin B ระบบจะอนุมัติให้ผู้ป่วยได้รับยาก่อนการขออนุมัติไม่เกิน 7 วัน และให้แพทย์ผู้สั่งใช้ยาลงทะเบียนเพื่อขออนุมัติ การใช้ระยะเวลาที่อนุมัติในการใช้ยาครั้งแรก 7 วัน (รวมทั้งหมดเป็น 14 วัน) และครั้งต่อไปทุก 14 วัน (แพทย์ควรส่งแบบฟอร์มการขออนุมัติ ตั้งแต่วันที่เริ่มส่งจ่ายยา โดยจะต้องใช้เวลาในการขออนุมัติจากระบบ 7-14 วัน)^{††}

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

เป็นสถานพยาบาลที่มีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษา ปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

3.1 เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติ หรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในอนุสาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ หรือ อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤติโรคระบบการหายใจ หรืออนุสาขากุมารเวชศาสตร์โรคติดเชื้อ หรืออนุสาขากุมารเวชศาสตร์โรคระบบการหายใจ ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2

3.2 ในกรณีสถานพยาบาลไม่มีแพทย์ตามข้อ 3.1 ให้ผู้อำนวยการโรงพยาบาลแต่งตั้งแพทย์ที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาอายุรศาสตร์หรือสาขากุมารเวชศาสตร์ที่มีความรู้ความชำนาญในการใช้ยาดังกล่าวอย่างน้อย 2 คน

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา liposomal amphotericin B ในโรค Invasive fungal infections ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา amphotericin B ได้ โดยมีเกณฑ์ดังนี้

4.1 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]

4.2 ไม่สามารถใช้ยา Posaconazole, voriconazole หรือ micafungin ได้

4.3 ได้รับการวินิจฉัยแน่นอน (definite) ว่าเป็นโรค Invasive fungal infections ซึ่งหมายถึงข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

4.3.1 ตรวจพบเชื้อรารูปสาย (hyphae) หรือยีสต์ (yeast) และมีการทำลายเนื้อเยื่อร่วมด้วยจากการ ตรวจทางพยาธิวิทยา หรือทางเซลล์วิทยาของสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อหรือการเจาะดูดจากตำแหน่งที่ปราศจากเชื้อ (sterile site)

4.3.2 เพาะเชื้อพบราสาย (mold) หรือยีสต์ จากสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อ หรือการเจาะดูดจากตำแหน่งที่ปราศจากเชื้อ และมีลักษณะทางคลินิก หรือผลเอกซเรย์ที่แสดงถึงการติดเชื้อ

4.3.3 เพาะเชื้อจากเลือดพบราสายและมีข้อบ่งชี้ว่าเป็นเชื้อก่อโรคติดเชื้อจริง หรือพบเชื้อยีสต์จากเลือด

4.4 ได้รับการวินิจฉัยที่เป็นไปได้ (probable) ว่าเป็นโรค Invasive fungal infections ซึ่งหมายถึงการวินิจฉัยที่ไม่ใช่แบบ definite และประกอบด้วยองค์ประกอบต่อไปนี้ครบทุกข้อ

4.4.1 มีปัจจัยเสี่ยงด้านผู้ป่วยอย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่ มี neutrophil < 500/mm³ นานกว่า 10 วันในช่วงที่เริ่มเกิดโรคจากเชื้อรา หรือ ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ allogeneic หรือ ได้คอร์ติโคสเตอรอยด์ (เช่น prednisolone) มากกว่า 0.3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ติดต่อกันนานกว่า 3 สัปดาห์ หรือได้ยากดภูมิคุ้มกันอื่น (เช่น ciclosporin, alemtuzumab) ในช่วง 90 วันที่ผ่านมา หรือ มีโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิดอย่างรุนแรง

[†] โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยาโดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

^{††} ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลานั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

4.4.2 มีลักษณะทางคลินิกที่แสดงถึงการติดเชื้อรา เช่น

ปอดอักเสบ – มีความผิดปกติใน CT chest หรือ chest X-ray อย่างน้อย 1 อย่าง คือ dense well circumscribed lesion หรือ air-crescent sign หรือ cavity

หลอดลมอักเสบ – มี ulcer, nodule, pseudomembrane, eschar หรือ plaque ใน trachea หรือ bronchus

การติดเชื้อในโพรงไซนัสหรือจมูก – มีภาพรังสียืนยัน ร่วมกับอาการอย่างน้อย 1 อย่าง คือ ปวดเฉพาะที่ แผ่นในจมูก แบบ eschar หรืออาการลุกลามเข้ากระดูกใกล้เคียงรวมถึงกระบอกตา

การติดเชื้อที่สมอง – มีอย่างน้อย 1 ใน 2 ข้อ คือ มีก้อนในสมอง หรือ มี enhancement ของเนื้อหุ้มสมองจาก MRI หรือ CT

4.4.3 มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งถึงการติดเชื้อรา เช่น พบเชื้อราสายในเสมหะ BAL bronchial brush หรือ sinus aspirate จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ หรือการเพาะเชื้อ หรือ การตรวจ beta D-glucan ให้ผลบวกสำหรับ invasive fungal infection อื่นๆ นอกเหนือจาก *Cryptococcus* และ *Zygomycetes*

4.5 ผู้ป่วยใช้ยา amphotericin B ในขนาดมาตรฐานแล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ดังนี้

4.5.1 กรณีเกิดพิษต่อไต

กรณีที่	Creatinine clearance ก่อนให้ยา amphotericin B	Creatinine clearance หลังให้ยา amphotericin B	แนวทางการให้ยาด้านเชื้อรา
1	CrCl มากกว่า 30 mL/min อยู่เดิม	CrCl น้อยกว่า 30 mL/min หรือ ต้องทำ dialysis	ใช้ liposomal amphotericin B
2	CrCl น้อยกว่า 30 mL/min และยังไม่ได้ทำ dialysis	-	ใช้ liposomal amphotericin B
3	ทำ chronic dialysis อยู่แล้ว		ใช้ amphotericin B ต่อ

หมายเหตุ

- ผู้ป่วยควรมีค่า serum creatinine ก่อนและหลังให้ยาทางกินอย่างน้อย 3 วัน และมีการเตรียมผู้ป่วยด้วยการให้ normal saline solution (NSS) ก่อนให้ยา amphotericin B ด้วย
- ค่า creatinine clearance ได้จากการคำนวณ creatinine clearance ใช้สูตร Cockcroft-Gault equation คือ creatinine clearance (mL/min) = $(140 - \text{age}) \times (\text{Wt in kg}) \times (0.85 \text{ if female}) / (72 \times \text{Scr} : \text{mg/dL})$ หรือ การวัดด้วย eGFR
- ในกรณีผู้ป่วยเด็ก (อายุ < 18 ปี) การพิจารณา ค่า creatinine clearance ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์

4.5.2 อาการไม่พึงประสงค์ความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป *

4.6 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ทุกครั้งที่ใช้ยากับผู้ป่วย ^{††} ตามที่กำหนดในข้อ 1.2

หมายเหตุ

1. กรณี invasive aspergillosis ให้พิจารณาใช้ voriconazole ก่อน
2. กรณี invasive mucormycosis ให้พิจารณาใช้ posaconazole ในผู้ป่วยก่อน
3. กรณีติดเชื้อ invasive candida ที่ดื้อยา fluconazole หรือไม่สามารยให้ยา amphotericin B ได้พิจารณาใช้ micafungin

5. ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการให้ยา

ให้ยา liposomal amphotericin B ในขนาด 3-5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน วันละ 1 ครั้ง ด้วยวิธี IV infusion ในเวลา 2 ชั่วโมง (ลดลงเหลือ 1 ชั่วโมงได้หากผู้ป่วยทนยาได้ดี)

6. การประเมินระหว่างการรักษา

กรณีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาโดยสมบูรณ์ ระยะเวลาของการรักษามีเกณฑ์ดังนี้

6.1 กรณี candidemia หรือ fungemia

ให้ได้นานไม่เกิน 14 วัน หลังผลเพาะเชื้อในเลือดเป็นลบ (โดยทั่วไปผลเพาะเชื้อในเลือดมักเป็นลบภายใน 7 วัน หลังให้ยารักษา)

^{††} โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยาโดยหน่วยงานกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ(2)

* การประเมินระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ ควรพิจารณาตาม Division of Aids Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events Version 1.0, December, 2004; Clarification August 2009

6.2 กรณี deep organ infection

ให้ยาได้จนกว่าลักษณะทางคลินิกหายไปและรอยโรคในภาพรังสีหายไป หรือเหลือน้อยที่สุดโดยทั่วไป ประมาณ 4-12 สัปดาห์

หมายเหตุ ในกรณีที่สามารถเปลี่ยนเป็นยาต้านเชื้อราชนิดอื่นแบบกินได้ จะต้องเปลี่ยนให้เร็วที่สุด

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา liposomal amphotericin B เมื่อ

7.1 สามารถใช้ยาต้านเชื้อราชนิดอื่นในการรักษาได้ผลไม่แตกต่างกันหรือดีกว่า เช่น ดูจากผลเพาะเชื้อ

7.2 ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายใน 7 วัน หลังให้ยา ซึ่งหมายถึงข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้

- มีการดำเนินโรคต่อเนื่อง (persistent) เช่น ผลเพาะเชื้อพบเชื้อราเดิมตลอด
- ลักษณะทางคลินิกรุนแรงมากขึ้น หรือภาพรังสีแสดงความผิดปกติมากขึ้นโดยไม่สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่น
- ทราบว่าเชื้อดื้อยา amphotericin B จากผลการตรวจความไวของเชื้อ
สถานะโรคเดิมของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)

แนวทางการฉบับนี้ อยู่ระหว่างประกาศในราชกิจจานุเบกษา