

แนวทางกำกับการใช้ยา Nitisinone
เงื่อนไขใช้สำหรับรักษา โรคไทโรซีนเมียชนิดที่ 1 (hereditary tyrosinemia type 1)
โดยใช้เฉพาะการรักษาผู้ป่วยก่อนได้รับการปลูกถ่ายตับ (liver transplant)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา Nitisinone จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาลและผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรก และขออนุมัติครั้งต่อไปทุก ๆ 6-12 เดือน
- 1.3 การขออนุมัติการใช้ยาเริ่มต้น การใช้ยาต่อเนื่อง และการหยุดยาของผู้ป่วยแต่ละรายนั้น แพทย์ผู้ทำการรักษาหลักและสมทบควรมีการนำผลการรักษา ข้อมูลผู้ป่วย และแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) เสนอต่อหน่วยงานสิทธิประโยชน์โดยใช้แนวทางตามที่หน่วยงานกำหนดไว้ หรือคณะทำงานที่เกี่ยวข้องกำหนด และเมื่อมีการแต่งตั้งหน่วยงานกลางเพื่อดำเนินการในเรื่องนี้ให้เป็นหน้าที่ของหน่วยงานนั้นแทน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 สถานพยาบาลหลัก หมายถึง สถานพยาบาลที่มีการใช้ยาต้องเป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรค คือ
 - 2.1.1 เป็นสถานที่ที่มีแพทย์ที่ระบุไว้ในข้อที่ 3 โดยให้สถานพยาบาลนั้นแจ้งความประสงค์ต่อหน่วยงานสิทธิประโยชน์เพื่อขออนุมัติและลงทะเบียนสถานพยาบาลแต่ละแห่งเป็นกรณีไป โดยมีการลงทะเบียนสถานพยาบาลกับหน่วยงานสิทธิประโยชน์หรือหน่วยงานกลางที่ได้รับมอบหมาย
 - 2.1.2 มีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษา ปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา
- 2.2 สถานพยาบาลสมทบ หมายถึง สถานพยาบาลที่รับส่งต่อ หรือดูแลผู้ป่วยร่วมกับสถานพยาบาลหลัก

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

- 3.1 เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในอนุสาขาเวชพันธุศาสตร์ ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2.1
- 3.2 ในกรณีที่ไม่มีแพทย์ผู้ทำการรักษาหลักในอนุสาขาเวชพันธุศาสตร์ที่กำหนดไว้ (ตามข้อ 3.1) ให้ผู้อำนวยการโรงพยาบาลแต่งตั้งแพทย์ที่มีความรู้ความชำนาญในการใช้ยาดังกล่าวซึ่งได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาดังต่อไปนี้
 - 3.2.1 กรณีผู้ป่วยเด็ก
 - อนุสาขากุมารเวชศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหารและโรคตับ
 - 3.2.1 กรณีผู้ป่วยผู้ใหญ่
 - อนุสาขาโรคระบบทางเดินอาหาร

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

โดยต้องมีครบทุกข้อดังต่อไปนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น
หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวด และความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

- 4.2 ผู้ป่วยมีข้อสงสัยตามข้อใดข้อหนึ่ง กรณีดังต่อไปนี้
 - 4.2.1 ผู้ป่วยเด็กที่มีประวัติครอบครัวเป็น tyrosinemia type I
 - 4.2.2 มีอาการทางตับ/อาการที่เข้ากับ tyrosinemia type I
 - 4.2.3 Newborn screening แล้วมีผลเป็นบวก (positive)
- 4.3 การได้รับการตรวจยืนยันการวินิจฉัย โรคไทโรซีนีเมียชนิดที่ 1 (Hereditary Tyrosinemia type 1) โดยข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
 - 4.3.1 ได้รับการตรวจยืนยันด้วยการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน fumarylacetoacetate hydrolase (FAH)
 - 4.3.2 ตรวจพบสารซักซินิลอะซิโตน (succinylacetone) ในเลือด (ด้วยวิธี Tandem mass spectrometry (MS/MS))
 - 4.3.3 ตรวจพบสารซักซินิลอะซิโตน (succinylacetone) ในปัสสาวะ (ด้วยวิธี Gas chromatography mass spectrometry (GCMS))
- 4.4 ผู้ป่วยยังไม่ได้ทำการปลูกถ่ายตับ (liver transplant)
- 4.5 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ทุกครั้งที่จะใช้ยากับผู้ป่วย⁺⁺

5. ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

กรณีการรักษาก่อนปลูกถ่ายตับ ขนาดยาเริ่มต้น 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง

หลังจากได้ยานาน 4 สัปดาห์หากยังพบ succinylacetone ปริมาณมาก สามารถเพิ่มขนาดยาเป็น

- 1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง และหากจำเป็นอาจเพิ่มยาไปจนถึง 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง (ขนาดยาสูงสุด คือ 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)

ในกรณีที่อาการควบคุมได้เป็นปกติเป็นระยะเวลาหนึ่ง แพทย์อาจพิจารณาปรับการบริหารยาให้เหลือวันละครั้ง โดยคงขนาดยาต่อวันเท่าเดิม

หมายเหตุ ห้ามปรับขนาดยาตามระดับ tyrosine ในเลือด แต่ให้ปรับอาหารและจำกัดปริมาณ tyrosine และ phenylalanine

6. การติดตามและประเมินผลการรักษา

- 6.1 ให้ทำการประเมินผลการรักษาทุก 6-12 เดือน
- 6.2 การเริ่มให้ยาครั้งแรกต้องสั่งโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาหลักที่ลงทะเบียนให้ผู้ป่วย และในสถานพยาบาลของแพทย์ผู้ทำการรักษาหลัก และสำหรับการสั่งยาครั้งถัดไปสามารถทำการสั่งโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาสมทบ
- 6.3 ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการตรวจประเมินโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาหลักเพื่อติดตามอาการอย่างน้อยทุก 6-12 เดือนก่อนที่จะส่งยาต่อไป
- 6.4 แพทย์ผู้ทำการรักษาหลักต้องส่งรายงานการประเมินติดตามอาการและผลการตอบสนองต่อการรักษาหลังการรักษาตามตารางที่ 1 ให้แก่ หน่วยงานสิทธิประโยชน์โดยใช้แนวทางตามที่หน่วยงานกำหนดไว้หรือคณะทำงานที่เกี่ยวข้องกำหนด และเมื่อมีการแต่งตั้งหน่วยงานกลางเพื่อดำเนินการในเรื่องนี้ให้เป็นหน้าที่ของหน่วยงานนั้นแทน ทุก 6-12 เดือน

⁺⁺ โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

ตารางที่ 1 การติดตามผลการรักษา

	อายุน้อยกว่า 1 ปี	อายุ 1-5 ปี	อายุ 5 ปีขึ้นไป และผู้ใหญ่	หมายเหตุ
1. Succinylacetone (พลาสมา หรือเลือดบนกระดาษกรอง/ ปัสสาวะ-quantitative)	ทุก 1-3 เดือน	ทุก 3-6 เดือน	ทุก 6-12 เดือน	
2. Plasma amino acids	ทุก 1-3 เดือน	ทุก 3-6 เดือน	ทุก 6-12 เดือน	
3. CBC	ทุก 3 เดือน	ทุก 12 เดือน	ทุก 12 เดือน	
4. Liver function test และ Coagulogram	ทุก 1-3 เดือน จนกว่าจะเป็นปกติ	ทุก 6 เดือน	ทุก 12 เดือน	
5. Alpha-fetoprotein (AFP)	ทุก 1-3 เดือน	ทุก 6-12 เดือน	ทุก 6-12 เดือน	
6. Abdominal imaging (ultrasound/ CT or MRI)	ทุก 12 เดือน*	ทุก 12 เดือน*	ทุก 12 เดือน*	*หรือเมื่อมี ข้อบ่งชี้หรือ จำเป็น
7. Electrolytes, BUN, Cr, Ca, P	-	ทุก 12 เดือน	ทุก 12 เดือน	
8. Developmental evaluation	-	ก่อนวัยเข้าโรงเรียน	ก่อนวัยเข้าโรงเรียน	
9. Ophthalmology	เมื่อมีอาการหรือมี ข้อบ่งชี้ทางคลินิก	เมื่อมีอาการหรือมี ข้อบ่งชี้ทางคลินิก	เมื่อมีอาการหรือมี ข้อบ่งชี้ทางคลินิก	

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้พิจารณาหยุดยาเมื่อผู้ป่วยมีลักษณะที่เข้าได้กับเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 7.1 ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนจากยาซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต
- 7.2 ผู้ป่วยเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา Nitisinone ชนิดรุนแรง
- 7.3 ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรับยาตามกำหนดการรักษาหรือไม่ยินยอมที่จะใช้ยา Nitisinone
- 7.4 ผู้ป่วยขาดการติดตามผลการรักษาโดยไม่มีเหตุผลอันสมควร
- 7.5 ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายตับ (liver transplant) เป็นผลสำเร็จ
- 7.6 สถานะโรคเดิมของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)