

# อาการไม่พึงประสงค์ที่ควรตระหนัก เมื่อใช้ยาgabapentinขนาดสูงในผู้สูงอายุ

จันทร์จิรา ไแก้วหล้า, อุกฤษรัตน์ มีอุดมพงศ์

เกษิขกร พายเกษิขกรรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้รับผิดชอบบทความ: จันทร์จิรา ไแก้วหล้า พายเกษิขกรรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

## บทคัดย่อ

gabapentin เป็นยาที่ใช้รักษาโรคลมชักเฉพาะที่ ที่อาจมีหรือไม่มีอาการชักลามไปทั้งตัวก็ได้ (partial seizure with and without secondary generalized seizure) และเป็นยาหลักในการรักษาภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท (neuropathic pain) ซึ่งมีการใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เนื่องจากสามารถใช้เป็นยาออกข้อบ่งใช้ได้ มีอันตรกิริยาระหว่างยาน้อย และมีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำและไม่รุนแรง ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ เวียนศีรษะ ภาวะ

ซึมที่ผู้ป่วยจะหลับตื่น สามารถปลุกแล้วรู้ตัวได้ (drowsiness) และ ง่วงซึม ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวควรให้ความระมัดระวังในการใช้ยาในผู้สูงอายุ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้สูงอายุที่มีการทำงานของไตบกพร่องร่วมด้วย ปัจจุบันมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการติดตามภายหลังการใช้ยา และการศึกษาทางวิชาการ พบภาวะกดการหายใจ ภาวะความทรงจำบกพร่อง และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชนิด AF (atrial fibrillation) ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยา gabapentin ขนาดสูงในผู้สูงอายุ

## บทนำ

gabapentin เป็นยากันชักที่สามารถใช้ได้หลายข้อบ่งใช้ รวมถึงเป็นยาอันดับแรกในการรักษาภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท (neuropathic pain) ซึ่งมีการใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน<sup>1,2</sup> เป็นยาที่มีอาการไม่พึง

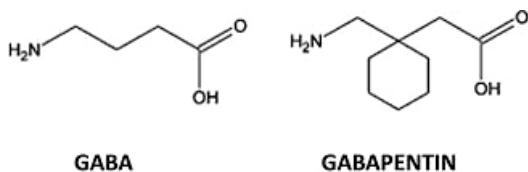
ประสงค์ต่ำและไม่รุนแรง สามารถเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้น้อย จึงถูกใช้มากในผู้สูงอายุซึ่งมักจะมีโรคประจำตัวและมียารับประทานเดิมอยู่หลายชนิด โดยข้อมูลของยา gabapentin ทั้งในด้านประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ของยาจำกัดในช่วงอายุ 3 - 65 ปี<sup>3-5</sup> แม้ว่าปัจจุบันมีการ

รับต้นฉบับ 30 พฤษภาคม 2563, ปรับปรุงต้นฉบับ 13 มิถุนายน 2563, ตอรับต้นฉบับตีพิมพ์ 15 มิถุนายน 2563

ศึกษาด้านประสิทธิภาพของยาออกมอย่างต่อเนือง แต่ยังไม่พบการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ใน ผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป และหลักฐาน ที่ยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วย กลุ่มนี้ยังไม่ชัดเจน<sup>4</sup> จึงมีความสนใจในการ รวบรวมข้อมูลทางวิชาการและการศึกษาด้าน อาการไม่พึงประสงค์ของยา gabapentin ในผู้สูงอายุ เพื่อใช้ในการประกอบการพิจารณา บัญญัติที่ต้องทำการตรวจติดตามเพิ่มเติมในผู้ป่วย สูงอายุแต่ละราย ให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการ รักษาและลดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้

### กลไกการออกฤทธิ์ของยา

Gabapentin จัดเป็นยากันชักในกลุ่ม miscellaneous GABA analogue<sup>3</sup> โดย โครงสร้างของยามีลักษณะใกล้เคียงกับกรดอะมิโน ที่มีโครงสร้างแบบกิ่งก้าน (branched-chain amino acid) ของ leucine และ valine ร่วมกับ กรดอะมิโนที่มีสารประกอบอะโรมาติก (aromatic amino acid) ของ phenylalanine โดยโครงสร้าง ของยา gabapentin มาจากการเติมหมู่ cyclohexyl group ลงใน  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) ซึ่ง GABA เป็นสารสื่อประสาทประเภท ยับยั้งชนิดหนึ่ง<sup>6</sup> ดังรูปที่ 1



**รูปที่ 1** โครงสร้างสารสื่อประสาท GABA และ ยา Gabapentin ตามลำดับ<sup>7</sup>

แม้ว่ายา gabapentin จะมีโครงสร้างที่มา จากการเติมหมู่ cyclohexyl group ในสารสื่อ ประสาท GABA แต่ตัวยาก็ไม่ได้ออกฤทธิ์ผ่าน การจับกับตัวรับ GABA (GABA<sub>A</sub> และ GABA<sub>B</sub> receptor) แต่อย่างใด จากการศึกษามีทฤษฎีที่ อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยา gabapentin มากมาย แต่ปัจจุบันมีหลักฐานการศึกษาที่ยืนยัน ตรงกันว่าตัวยา gabapentin มีความสามารถ ในการผ่านตัวกรองกั้นระหว่างเลือดกับสมอง (blood-brain barrier) เข้าสู่สมองได้เป็น อย่างดี<sup>3,8</sup> และจับกับตัวรับ auxiliary subunit (voltage-gated calcium channel complex) ได้อย่างเหนียวแน่น นอกจากนี้ยา gabapentin สามารถผ่าน lipid membrane barriers ได้ หลายชนิดผ่านทางระบบ L amino acid transporters<sup>3</sup> และเข้าไปยับยั้ง  $\alpha$ -2-delta-1 subunit บน voltage-gated calcium channels ส่งผลให้ลดการเคลื่อนที่ของแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ ประสาทก่อนไซแนปส์ (presynaptic neuron) ที่ระบบประสาทส่วนกลาง จึงลดการกระตุ้นเซลล์ ในการหลั่งสารสื่อประสาทได้<sup>3,9-12</sup>

กลไกดังกล่าวสามารถส่งผลเพิ่มการหลั่ง สารสื่อประสาทชนิดยับยั้ง คือ GABA และ ลดการ หลั่งสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้น ได้แก่ glutamate นอร์เอพิเนฟริน (norepinephrine) และ สารสื่อ ประสาท พี (substance P) ซึ่งทำหน้าที่ควบคุม ความเจ็บปวดและอาการชักในระบบประสาท ส่วนกลาง<sup>9,12,13</sup> นอกจากนี้จากการศึกษาใน หลอดทดลอง พบว่ายา gabapentin สามารถเพิ่ม การสร้าง GABA ผ่านกระบวนการสร้าง GABA (GABA synthetic enzyme) อีกด้วย<sup>9</sup>

## ข้อบ่งใช้ของยา gabapentin

สำหรับประเทศไทย ยา gabapentin ได้รับการขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้ ดังต่อไปนี้

- **โรคลมชัก (epilepsy) ชนิดโรคลมชักเฉพาะที่ที่อาจมีหรือไม่มีอาการชักลามไปทั้งตัวก็ได้ (partial seizure with and without secondary generalized seizure)**

- ใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป ขนาดยาเริ่มต้นคือ 300 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง และสามารถปรับขนาดยาตามผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์เป็น 300-600 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง โดยขนาดยารวมเป็น 2.4 กรัม หรือ 3.6 กรัมต่อวัน

- ใช้เป็นยารักษาเสริม (adjunctive therapy) ในผู้ใหญ่และเด็กที่มีอายุ 3-12 ปี ขนาดยาเริ่มต้นคือ 10-15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง และสามารถปรับเพิ่มขนาดยาภายหลังการรักษา โดยในเด็กอายุ 3-5 ปี ใช้ขนาดยา 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง และในเด็กอายุ 5-12 ปี ใช้ขนาดยา 25-35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง และสามารถปรับเพิ่มเป็นขนาดยารักษาขั้นสูงสุด (maximal maintenance dose) ได้ถึง 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน<sup>3,14</sup>

- **ภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท (neuropathic pain)**

มีหลักฐานการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย ในผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ในการใช้ยา gabapentin รักษาภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท โดยมีขนาดยาเริ่มต้น

100-300 มิลลิกรัม วันละ 1-3 ครั้ง และค่อยๆ เพิ่มขนาดยาตามผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ ได้เป็น 300 มิลลิกรัม ถึง 1.2 กรัม วันละ 3 ครั้ง<sup>3,14</sup>

สำหรับข้อบ่งใช้ในต่างประเทศ ใช้รักษาอาการปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทหลังเป็นโรคนิวรัลเจีย (postherpetic neuralgia หรือ PHN) ขนาดยาเริ่มต้นในวันแรก คือ 300 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ต่อไปวันที่สองเพิ่มขนาดยาเป็น 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ต่อไปวันที่สามเพิ่มขนาดยาเป็น 300 mg วันละ 3 ครั้ง และสามารถเพิ่มขนาดยาได้ตามผลการรักษาเป็น 1.8 กรัม ต่อวัน ซึ่งขนาดยาที่มากกว่า 1.8 กรัมต่อวัน ยังไม่มีหลักฐานด้านประสิทธิภาพสำหรับการรักษา PHN<sup>3</sup>

มีการศึกษาการใช้ ยา gabapentin เดี่ยว ในการลดอาการปวดจากโรคเส้นประสาทเหตุเบาหวาน (diabetic neuropathy) การเริ่มยาจะเริ่มในขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง และเพิ่มขนาดยาจากครั้งละ 100 มิลลิกรัม ถึง 300 มิลลิกรัม ทุก 3-5 วัน และสามารถใช้น้ำขนาดยาในการรักษาได้ถึง 3.6 กรัมต่อวัน ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่จะเกิดประสิทธิผลและผู้ป่วยสามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ได้<sup>3</sup>

นอกจากนี้ยา gabapentin ยังสามารถใช้เป็นยานอกข้อบ่งใช้ (off-label use) ได้แก่ ความผิดปกติของพฤติกรรมการดื่ม (alcohol use disorder) ภาวะถอนพิษสุรา อาการไอเรื้อรัง โรคปวดกล้ามเนื้อ (fibromyalgia) อาการสะอึก ภาวะปวดหลังการผ่าตัด ผื่นคันเรื้อรัง (chronic pruritus) กลุ่มอาการขาอยู่ไม่สุข (restless legs syndrome) โรคกลัวการเข้าสังคม (social

anxiety disorder) และอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือน (vasomotor symptoms associated with menopause)<sup>3</sup>

## เภสัชจลนศาสตร์ของยา gabapentin

### • การดูดซึมยา (absorption)

การดูดซึมยา gabapentin ผ่านระบบทางเดินอาหาร มีการอิมตัวของโปรตีนตัวพาทำให้เมื่อได้รับยาที่มีรูปแบบปลดปล่อยทันที ในขนาดยาที่สูงขึ้นจะมีการดูดซึมยาลดลงและมีค่าชีวประสิทธิผลลดลง โดยในขนาดยา 900 มิลลิกรัมต่อวัน จะมีค่าชีวประสิทธิผล ร้อยละ 60 ขนาดยา 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน จะมีค่าชีวประสิทธิผล ร้อยละ 47 ขนาดยา 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน จะมีค่าชีวประสิทธิผล ร้อยละ 34 ขนาดยา 3,600 มิลลิกรัมต่อวัน จะมีค่าชีวประสิทธิผล ร้อยละ 33 และ ขนาดยา 4,800 มิลลิกรัมต่อวัน จะมีค่าชีวประสิทธิผล ร้อยละ 27 โดยมีการศึกษาพบว่าขนาดยาที่มากกว่า 3,600 ถึง 4,800 มิลลิกรัมต่อวัน จะดูดซึมยาได้น้อยและไม่มีความสัมพันธ์ที่แน่ชัดเกี่ยวกับประโยชน์ของการรักษา<sup>3,6,10</sup> สำหรับยาในรูปแบบออกฤทธิ์นาน จะมีการดูดซึมเพิ่มขึ้นเมื่อรับประทานยาพร้อมกับอาหารที่มีไขมันสูง<sup>3</sup>

### • การกระจายยา (distribution)

ยา gabapentin มีค่าการกระจายตัวของยาเท่ากับ  $58 \pm 6$  ลิตร โดยไม่จับกับโปรตีนในกระแสเลือด ยาสามารถผ่านเข้าสู่สมองได้เป็นอย่างดีโดยมีความเข้มข้นของยาในสมองเท่ากับร้อยละ 80 เมื่อเทียบกับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด

และมีความเข้มข้นในน้ำหล่อสมองไขสันหลังเท่ากับร้อยละ 5-35 เมื่อเทียบกับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด<sup>3,6</sup>

### • การเปลี่ยนแปลงยา (metabolism) และ การขับยาออกจากร่างกาย (excretion)

ยา gabapentin ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพยาผ่านกระบวนการทางเอนไซม์ที่ตับ และถูกขับออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงผ่านทางไตทั้งหมด ในส่วนของตัวยาที่ไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารจะถูกขับออกทางอุจจาระ ดังนั้นยา gabapentin จึงไม่มีปฏิกิริยาระหว่างยากับยาอื่นที่เกิดผ่านเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนแปลงสภาพยาผ่านตับ และตัวยา gabapentin มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (elimination half-life) เท่ากับ 5-9 ชั่วโมง ดังนั้นจึงแนะนำให้รับประทานยา 3 ครั้งต่อวัน สำหรับยา gabapentin ที่มีรูปแบบปลดปล่อยทันที จะมีระยะเวลาถึงระดับยาสูงสุดในเลือด (time to peak) 2-4 ชั่วโมง และ ยา gabapentin ที่มีรูปแบบออกฤทธิ์นานจะมี time to peak 8 ชั่วโมง<sup>3,6</sup>

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงจะมีครึ่งชีวิตของการกำจัดยายาวนานขึ้น โดยผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไต (creatinine clearance) น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที จะมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา 52 ชั่วโมง และผู้ป่วยที่มีภาวะ anuria คือผู้ป่วยที่ไม่มีปัสสาวะออกเลย หรือมีปัสสาวะออกน้อยกว่า 100 มิลลิลิตรต่อวัน จะมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา 132 ชั่วโมง ส่วนผู้ป่วยที่มีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) จะมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา 3.8 ชั่วโมง<sup>3</sup>

## อาการไม่พึงประสงค์จากยา gabapentin

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือ เวียนศีรษะ โดยพบร้อยละ 28 ภาวะซึมที่ผู้ป่วยจะหลับตื่น สามารถปลุกแล้วรู้ตัวได้ (drowsiness) พบ ร้อยละ 21 และง่วงซึมพบ ร้อยละ 20<sup>15-17</sup> ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้รองลงมา คือ บวมที่รยางค์ส่วนปลาย เดินเซ ปากแห้ง คลื่นไส้ อ่อนเพลีย และท้องผูก เป็นต้น<sup>17</sup>

มีการศึกษาของ Backonja M และคณะ ศึกษาประสิทธิภาพของยา gabapentin ในการลดอาการปวดจากโรคเส้นประสาทเหตุเบาหวาน โดยเปรียบเทียบระหว่างการได้รับยา gabapentin กับ ยาหลอก ผลการรายงานอาการไม่พึงประสงค์พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา gabapentin มีรายงาน เวียนศีรษะ ร้อยละ 24 สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา หลอก ซึ่งพบร้อยละ 4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value < 0.001) รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้ gabapentin มีรายงานง่วงซึม ร้อยละ 23 สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ ยาหลอก ซึ่งพบร้อยละ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.003)<sup>15</sup>

ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ จะเพิ่มขึ้นตามขนาดยา gabapentin ที่ผู้ป่วยได้รับ ดังนั้น จึงควรเริ่มใช้ยาในขนาดต่ำ 100-300 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง และปรับเพิ่มยาครั้งละ 100-300 มิลลิกรัม ทุก 3-7 วัน จนได้ผลการรักษาที่เหมาะสม ซึ่งจะสามารถเห็นประสิทธิผลของยา หลังเริ่มใช้ยาเป็นระยะเวลาตั้งแต่ 2 สัปดาห์ขึ้นไป จนถึง 2 เดือน ขึ้นอยู่กับการปรับเพิ่มขนาดยาในผู้ป่วยแต่ละราย<sup>12,13</sup> และอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย เช่น ง่วงซึม จะลดลงหลังผู้ป่วยได้รับยาไป ประมาณ 2 สัปดาห์<sup>10</sup>

นอกจากนี้ ยังมีอาการไม่พึงประสงค์ต่อ ระบบอื่นของร่างกาย ที่พบข้อมูลมากขึ้นในปัจจุบัน ทั้งจากการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา (pharmacovigilance) และ จากข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ (evidence-based)<sup>18</sup> ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ควรให้ความสนใจและนำมาประกอบการพิจารณาในการเลือกใช้ยาแก่ผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุ นั่นคือผลต่อ ระบบทางเดินหายใจ ระบบประสาทส่วนกลาง และระบบหัวใจและหลอดเลือด ดังต่อไปนี้

### 1. ภาวะกดการหายใจ (respiratory depression)

ภาวะกดการหายใจ คือ ภาวะที่มีการหายใจผิดปกติ กล่าวคือ หายใจช้า (hypoventilation) หายใจตื้น หายใจแผ่วเบา และอาจถึงขั้นหยุดหายใจ ซึ่งจะส่งผลให้ระดับออกซิเจนในเลือดลดต่ำลง อวัยวะต่างๆ ทำงานได้ไม่เต็มที่ และเกิดภาวะเลือดเป็นกรด จนอาจเป็นเหตุให้เสียชีวิตได้จากภาวะหายใจล้มเหลว ซึ่งสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะกดการหายใจได้ คือ ยาที่มีฤทธิ์ในการกดประสาทส่วนกลาง เช่น gabapentin

ในปี ค.ศ. 2016 กระทรวงสาธารณสุขของแคนาดา ได้ออกมาประกาศผลสรุปการทบทวนความปลอดภัยของยา gabapentin เรื่องทำให้เกิดภาวะหายใจผิดปกติอย่างร้ายแรงหรือการกดการหายใจ (respiratory depression) โดยให้บริษัทผู้ผลิตยาเพิ่มเติมคำเตือนดังกล่าวลงในเอกสารกำกับยา จากเดิมในปี ค.ศ. 2014 ระบุว่าพบความเสี่ยงในผู้ที่มีการใช้ยา gabapentin ร่วมกับยา ระบุปวดกลุ่ม opioids ปัจจุบันระบุเพิ่มว่า

สามารถเกิดการกดการหายใจได้ในผู้ที่ใช้ยา gabapentin เดี่ยว โดยรายงานอาการไม่พึงประสงค์การเกิดภาวะกดการหายใจ สัมพันธ์กับการได้รับยา gabapentin มักพบในผู้ป่วยที่ใช้ยาเพื่อรักษาอาการปวดหรือโรคลมชัก ซึ่งมีข้อมูลจากบางรายงานพบว่าภาวะกดการหายใจดีขึ้นเมื่อผู้ป่วยหยุดใช้ยาและมีอาการกลับเป็นซ้ำหลังผู้ป่วยเริ่มกลับมาใช้ยาอีกครั้ง ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะกดการหายใจ คือ ผู้ป่วยโรคปอด โรคไต หรือ โรคทางระบบประสาท ผู้สูงอายุ และผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นที่ส่งผลกระทบต่อการกดระบบหายใจร่วมด้วย<sup>18</sup>

ปีถัดมาองค์การของรัฐบาลประเทศอังกฤษ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) ซึ่งมีหน้าที่ดูแลเกี่ยวกับความปลอดภัยทางการแพทย์และการใช้เครื่องมือทางการแพทย์ ได้มีคำเตือนโดยอ้างอิงจากประกาศของ European Medicines Agency (EMA) ที่มีมาก่อนหน้านี้ ในการเพิ่มความตระหนักถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ภาวะหายใจผิดปกติอย่างร้ายแรงของยา gabapentin แม้ใช้เป็นยาเดี่ยว โดยให้มีการปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง คือ ผู้ป่วยที่มีโรคทางระบบทางเดินหายใจหรือมีการทำงานของระบบทางเดินหายใจลดลง ผู้ป่วยที่มีโรคทางระบบประสาท ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ผู้ป่วยที่มีการใช้ยาที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางร่วมด้วย และผู้ป่วยสูงอายุ<sup>19</sup>

มีการสรุปผลจากข้อมูล แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (spontaneous reports)

และการศึกษาวิจัยทางคลินิกจากทั่วโลก ผลที่ได้จึงให้บริษัทผู้ผลิตยาเพิ่มคำเตือนในเอกสารกำกับยาเรื่อง การกดการหายใจอย่างรุนแรง และจากการติดตามความปลอดภัยหลังจากยาออกวางจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว พบผู้ป่วยเกิดภาวะกดการหายใจเพียง 1 รายต่อผู้ป่วย 1,000 ราย และให้เพิ่มความระมัดระวังเมื่อใช้ยา gabapentin ร่วมกับยาระงับปวดกลุ่ม opioids โดยหากจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน ควรสังเกตอาการภาวะการกดระบบประสาท เช่น ง่วงซึม หมดสติ หรือภาวะกดการหายใจ หากผู้ป่วยที่มีอาการเหล่านี้ควรได้รับการปรับขนาดยา gabapentin หรือยาระงับปวดกลุ่ม opioids อย่างเหมาะสม<sup>19,20</sup>

ล่าสุดนี้ประกาศจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (The Food and Drug Administration หรือ FDA) เมื่อวันที่ 19 ธันวาคม 2562 ถึงความเสี่ยงต่อภาวะกดการหายใจอย่างรุนแรงจากการใช้ยากกลุ่ม gabapentinoids (gabapentin และ pregabalin) ซึ่งมีการถูกใช้อย่างแพร่หลาย และในปริมาณที่สูงในอเมริกา โดย FDA ได้รวบรวมข้อมูลจากทั้ง รายงานผู้ป่วยหรือกรณีศึกษา (case reports) การศึกษาเชิงสังเกตการณ์ (observational studies) การวิจัยทางคลินิก (clinical trials) และการศึกษาด้วยสัตว์ทดลอง (animal studies) พบว่าเกิดภาวะกดการหายใจจากการใช้ยากกลุ่ม gabapentinoids เดี่ยว ในผู้ที่มีสุขภาพดียังมีหลักฐานไม่เพียงพอ แต่พบการเกิดกดการหายใจรุนแรงในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 ปัจจัย ดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มที่มีฤทธิ์กดระบบส่วนกลางร่วมด้วย เช่น ยาระงับปวดกลุ่ม opioids ยารักษาภาวะวิตกกังวล (anti-anxiety) ยาในกลุ่ม benzodiazepines ยารักษาโรคซึมเศร้า (antidepressants) ยาต้านอาการทางจิต (antipsychotics) และยาแก้แพ้ (antihistamines)
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของปอดลดลง เช่น ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease หรือ COPD)
3. ผู้ป่วยสูงอายุหรืออายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป<sup>16,21</sup>

โดยให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยและผู้ดูแลว่าต้องมีการสังเกตอาการผิดปกติ หากพบว่ามีอาการดังต่อไปนี้ ให้รีบพบแพทย์และเข้าทำการรักษาทันที เพราะอาจได้รับอันตรายถึงชีวิต ได้แก่ อาการมีหนังสับสน วิงเวียนศีรษะผิดปกติ ง่วงนอนมากผิดปกติ หายใจตื้น ช้ำ หรือหายใจลำบาก ไม่สามารถตอบสนองได้ตามปกติ เช่น การไม่สามารถตอบคำถามที่ธรรมดาได้ หรือไม่สามารถถูกปลุกให้ตื่นได้ตามปกติ ผิวหนังเปลี่ยนเป็นสีน้ำเงิน (bluish-colored or tinted skin) บริเวณริมฝีปาก ปลายนิ้วมือ และนิ้วเท้า เป็นต้น<sup>16</sup>

สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ ที่ทำการรักษาผู้ป่วย FDA ได้แนะนำให้เริ่มยากลุ่ม gabapentinoids ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงขนาดต่ำที่สุด แล้วจึงค่อยๆ เพิ่มขนาดยา และควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยและผู้ดูแลถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และสังเกตอาการที่ต้องกลับมาพบแพทย์อย่างเร่งด่วน ตามที่ได้กล่าวไปในข้างต้น<sup>16</sup>

## กลไกของยา gabapentin ต่อการเกิดภาวะกดการหายใจ

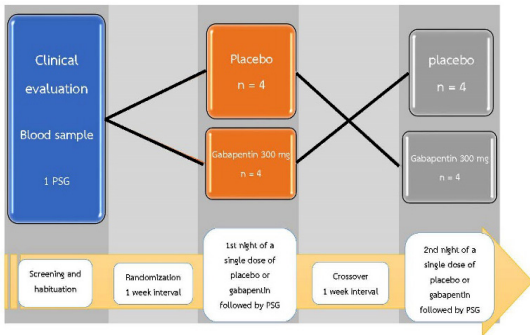
ยา gabapentin ส่งผลต่อการเกิดภาวะกดการหายใจได้จากการยับยั้งเอนไซม์ GABA transaminase แบบชั่วคราว โดย GABA transaminase คือ เอนไซม์ทำลายสารสื่อประสาท GABA ในสมอง ดังนั้น ยา gabapentin จึงส่งผลให้มีปริมาณสารสื่อประสาท GABA เพิ่มขึ้นในสมอง ทำให้มี GABA ไปจับ GABA receptor มากขึ้น เมื่อ GABA receptor ถูกกระตุ้น จะมีผลไปยับยั้งศูนย์ควบคุมการหายใจที่สมองส่วนเมดลลลา<sup>22,23</sup> และยับยั้งระบบกล้ามเนื้อและเส้นประสาทของทางเดินหายใจ ทำให้เกิดคลายตัวของทางเดินหายใจจนเกิดภาวะกดการหายใจได้<sup>5</sup> ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวดีขึ้นได้ภายหลังจากการหยุดใช้ยาประมาณ 2 วัน ตามที่มีการรายงานผู้ป่วย<sup>23</sup>

## การศึกษา ยา gabapentin และภาวะกดการหายใจ

มีการศึกษาภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับเฉียบพลันที่เพิ่มขึ้นหลังได้รับยา gabapentin ทำการศึกษาในประเทศบราซิล ปี ค.ศ. 2017 เป็นการศึกษาแบบสุ่มชนิดปกปิดสองด้านสลบกลุ่ม (a randomized, double blind, placebo-controlled cross-over pilot study) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา gabapentin 300 มิลลิกรัมและยาหลอก โดยมีการสลบกลุ่มหลังเริ่มการศึกษา 2 สัปดาห์ เป็นการศึกษานำร่องในผู้ป่วยชายรูปร่างไม่อ้วน จำนวน 8 คน ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี ซึ่งเป็นคนที่ไม่มียาปัจจัย

เสี่ยงที่จะทำให้เกิดการหยุดหายใจขณะนอนหลับได้ เช่น โรคอ้วน โรคเรื้อรังที่ควบคุมอาการของโรคไม่ได้ โรคทางจิตเวช โรคพิษสุราเรื้อรัง โรคไต สูบบุหรี่ยา หรือ เป็นผู้ที่มีปัสสาวะบ่อยมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ครั้งต่อคืน เป็นต้น<sup>5</sup>

การศึกษาได้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับยา gabapentin 300 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จากนั้น 1 สัปดาห์ สลับกลุ่มที่ได้รับยา gabapentin และยาหลอก<sup>5</sup> ดังแสดงในรูป



\*PSG = การตรวจการนอนหลับ (polysomnography)

รูปที่ 2 แผนผังแสดงวิธีการทำการศึกษา

การวัดผลลัพธ์ คือ ดัชนีการหยุดหายใจและหายใจแผ่ว หรือ apnea-hypopnea index (AHI) คือ ความถี่ของ apnea และ hypopnea ที่เกิดขึ้นระหว่างการนอนหลับจริงมากกว่าหรือเท่ากับ 5 ครั้งต่อชั่วโมง

ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา gabapentin มีค่า AHI สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เท่ากับ  $22.4 \pm 6.1$  ครั้ง และ  $12.2 \pm 4.3$  ครั้ง ตามลำดับ (P-value  $\leq 0.05$ ) ตามลำดับ ซึ่งการหยุดหายใจนี้เกิดจากการอุดกั้น

ของทางเดินหายใจ ส่วนการวัดผลลัพธ์รองพิจารณาจากค่าดัชนีบ่งชี้ภาวะที่มีออกซิเจนในเลือดลดลง (oxygen desaturation index หรือ ODI) ซึ่งจากการศึกษา พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา gabapentin มี ODI  $20.6 \pm 5.8$  สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งมีค่า ODI  $10.8 \pm 3.9$  อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value  $\leq 0.05$ ) โดยจากผลการศึกษาในกลุ่มย่อยพบว่า ยา gabapentin สามารถเพิ่ม AHI ในขณะที่นอนหลับในช่วงหลับลึก (non-REM sleep) และอยู่ในท่านอนหงาย<sup>5</sup>

**2. ภาวะความทรงจำบกพร่อง (cognitive impairment)**

ล่าสุดในปี ค.ศ. 2019 นี้ เกณฑ์ของเบียร์ส หรือ Beers' criteria<sup>21</sup> ซึ่งผ่านการรับรองจาก American Geriatrics Society เพื่อใช้เป็นแนวทางสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในการประยุกต์ใช้ยาเพื่อให้เหมาะสมในผู้สูงอายุ ได้มีการปรับปรุงข้อมูลเพิ่มเติมจากปี ค.ศ. 2015 พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา gabapentin จะเพิ่มความเสี่ยงอาการไม่พึงประสงค์แบบรุนแรงจากฤทธิ์การกดประสาท เช่น ความรับรู้ลดลงแบบรุนแรง (severe sedation-related adverse effect) โดยแนะนำให้ลดขนาดยา gabapentin ลง เมื่อมีการใช้ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีค่าการทำงานของไต (creatinine clearance) น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาที เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ด้านการกดระบบประสาทส่วนกลาง และมีการเพิ่มเติมคำแนะนำในส่วนหัวข้อ อันตรกิริยาระหว่างยาที่ควรหลีกเลี่ยง ระหว่างยากกลุ่ม gabapentinoids กับยากกลุ่ม opioids ยกเว้นอยู่ในระหว่างการ



เปลี่ยนการใช้ยาจากยาในกลุ่ม opioids มาเป็นยาในกลุ่ม gabapentinoids หรือ ใช้ยาในกลุ่ม gabapentinoids เพิ่มเข้ามาเพื่อลดขนาดยาในกลุ่ม opioids ลง หากใช้ร่วมกันจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากฤทธิ์กดประสาท ซึ่งรวมถึงการกดการหายใจ และเสียชีวิตได้ในที่สุด<sup>21,24</sup>

### กลไกยา gabapentin และภาวะความทรงจำบกพร่อง

สำหรับกลไกของยา gabapentin ที่ทำให้เกิดภาวะความทรงจำบกพร่อง ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีผลการศึกษาและรายงานผู้ป่วยที่บ่งชี้ภาวะความทรงจำบกพร่องในผู้สูงอายุที่ใช้ยา gabapentin<sup>13,25</sup> และเมื่อพิจารณาด้านโครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่สามารถผ่านตัวกรองกั้นระหว่างเลือดกับสมอง เข้าสู่สมองได้เป็นอย่างดี และส่งผลเพิ่มสารสื่อประสาท GABA ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทชนิดยับยั้งในสมอง โดยมีการศึกษาในหนูทดลองพบว่า ยา gabapentin สามารถเพิ่ม GABA ในสมองของหนูทดลอง ส่งผลเสียต่อการเรียนรู้และกระบวนการสร้างความจำเชิงพื้นที่ (spatial memory) ในหนูทดลองได้<sup>26</sup>

### การศึกษา ยา gabapentin และภาวะความทรงจำบกพร่อง

จากการที่ ยา gabapentin มีแนวโน้มที่จะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลางได้มากในผู้ป่วยสูงอายุ เช่น อาการวิงเวียน ง่วงซึม สับสน และความจำลดลง (cognitive impairment)<sup>12</sup> ซึ่งเป็นกลุ่มคนมี

อัตราการได้รับยา gabapentin เพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน<sup>1,4</sup>

ล่าสุดในปี ค.ศ. 2018 มีการศึกษาขนาดยา gabapentin และความเสี่ยงในการเกิดภาวะการเปลี่ยนแปลงของสติสัมปชัญญะ (altered mental status) หลังเริ่มยา 30 วัน ศึกษาในรัฐ Ontario ประเทศแคนาดา ตีพิมพ์ในวารสาร PLOS ONE ลักษณะการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) ในกลุ่มประชากรผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ที่มารับการรักษาที่ผู้ป่วยนอก และเริ่มยา gabapentin ในช่วงปี ค.ศ. 2002 ถึง ค.ศ. 2014 จากนั้นติดตามผลการกลับมารักษาที่โรงพยาบาลด้วยภาวะการเปลี่ยนแปลงสติสัมปชัญญะ ภายหลังจากได้รับยาไป 30 วัน โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยาขนาดสูง (มากกว่า 600 มิลลิกรัมต่อวัน) มีจำนวนผู้เข้ารับการศึกษาคือ 34,159 คน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำ (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 600 มิลลิกรัมต่อวัน) มีจำนวนผู้เข้ารับการศึกษาคือ 76,025 คน โดยมีการวัดผลลัพธ์หลัก คือ การเข้ามารักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะที่แพทย์พิจารณาทำการตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography หรือ CT Scan) บริเวณศีรษะอย่างเร่งด่วน และไม่มีหลักฐานแสดงการเกิดหลอดเลือดสมองตีบ อุดตัน หรือแตก (stroke) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะการเปลี่ยนแปลงสติสัมปชัญญะภายใน 30 วันหลังเริ่มยา ส่วนการวัดผลลัพธ์รอง คือ การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุภายใน 30 วันหลังเริ่มยา<sup>27</sup>

ผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา gabapentin ขนาดสูง มีความเสี่ยงต่อการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะการเปลี่ยนแปลงสติสัมปชัญญะภายใน 30 วันหลังเริ่มยา สูงเป็น 1.29 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดต่ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (absolute relative risk 1.29, 95%CI 1.14 - 1.46, P-value < 0.001) เมื่อวิเคราะห์ที่กลุ่มย่อย พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา gabapentin ขนาดสูงและเป็นโรคไตเรื้อรัง มีความเสี่ยงต่อการกลับเข้ารับตัวที่โรงพยาบาลด้วยภาวะการเปลี่ยนแปลงสติสัมปชัญญะสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคไตเรื้อรัง (P-value = 0.017) แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับยา gabapentin ขนาดสูง เพิ่มความเสี่ยง 1.01 เท่าต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุภายใน 30 วันหลังเริ่มยา แต่ไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดต่ำ (adjusted relative risk 1.01, 95%CI 0.89 - 1.14) รวมทั้งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา gabapentin และอัตราการเสียชีวิตทั้งในผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นโรคไตเรื้อรัง<sup>27</sup>

ดังนั้นจึงสามารถสรุปได้ว่าการได้รับยา gabapentin ขนาดสูงในผู้สูงอายุมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะการเปลี่ยนแปลงสติสัมปชัญญะ ซึ่งหมายถึง อาการสับสน มึนงง ประสาทหลอน หรือไม่รู้สึกรู้ตัว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จึงควรมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย และสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิผลจากการใช้ยา โดยไม่เกิดหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยที่สุด<sup>12,27</sup>

### 3. ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชนิด AF (atrial fibrillation)

จากข้อมูลเดิม พบว่ายาในกลุ่ม gabapentinoids มีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ อาการไม่พึงประสงค์ด้านระบบประสาทส่วนกลาง<sup>27</sup> แต่ในปัจจุบันเริ่มมีรายงานเรื่อง การเกิดภาวะเต้นผิดจังหวะ (atrial Fibrillation) หรือ AF ภายหลังการใช้ยา gabapentinoids มากขึ้น ซึ่ง AF เป็นภาวะที่มีการกระตุ้นของหัวใจห้องบนแบบกระจายไม่เป็นระเบียบ ส่งผลให้การบีบตัวของหัวใจห้องบนเสียไป ทำให้ผู้ป่วยมีอาการใจสั่นเหนื่อยง่าย อาการเป็นๆ หายๆ และเหนื่อยขณะออกกำลังกาย บางรายอาจมีอาการรุนแรงถึงขั้นเป็นลมหมดสติ หรืออาจไม่แสดงอาการในผู้ป่วยบางราย แต่สามารถตรวจพบได้จากการตรวจร่างกายและการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ<sup>28</sup>

ปัจจุบันมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ AF จากการใช้ยา gabapentinoids ทั้งรายงานผู้ป่วย และการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study)<sup>4</sup> รวมถึงมีรายงานการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์ ภายหลังการใช้ยาโดย FDA พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นที่เกิดภาวะ AF ระหว่างการได้รับยา gabapentin เป็นระยะเวลาน้อยกว่า 1 เดือน โดยพบมากในผู้ป่วยเพศหญิงที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป ล่าสุดพบว่ามีความเสี่ยง 0.77 ในรายงานอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดจากยา gabapentin ที่รายงานโดย FDA<sup>29</sup>

ปัจจุบันยังไม่มีรายงานกลไกทางเภสัชวิทยาของการเกิดผลข้างเคียง AF จากยา gabapentin

แต่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์บวมที่ร้ายแรง ส่วนปลายจากยา gabapentin ร้อยละ 1-8<sup>17</sup> จึงมีการแนะนำจากสมาคมโรคหัวใจแห่งนิวยอร์ก (New York Heart Association; NYHA) ให้ระมัดระวังในการใช้ยา gabapentin ในผู้ป่วยโรคหัวใจที่มีข้อจำกัดในการทำกิจกรรมอยู่ในระดับปานกลางถึงรุนแรง (NYHA class III-IV)<sup>25</sup> และจากข้อมูลของการศึกษาของยา gabapentin พบรายงานการเกิด AF น้อยกว่าร้อยละ 0.1<sup>30</sup> และมีรายงานผู้ป่วยพบว่าระยะเวลาการเกิด AF หลังรับประทานยา gabapentin โดยเฉลี่ยคือ 9 วัน<sup>31</sup>

### **กลไกยา gabapentin และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชนิด AF**

ปัจจุบันกลไกทางเภสัชวิทยาของยา gabapentin กับการเกิด AF ยังไม่แน่ชัด มีข้อมูลพบว่ายา gabapentin ยับยั้งการทำงานของ L-type calcium channel โดยลดการเคลื่อนที่ของแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ และอาจมีผลต่อการตรวจทางสรีรวิทยาที่ผิดปกติของหัวใจ<sup>4</sup> บางการศึกษาพบว่า การทำงานของแคลเซียมที่ผิดปกติมีผลต่อการกระตุ้นการเกิด AF ได้<sup>32</sup>

### **การศึกษา ยา gabapentin และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชนิด AF**

มีการศึกษาความเสี่ยงในการเกิด AF จากการใช้ยากลุ่ม gabapentinioids ในผู้ป่วยสูงอายุเป็นการศึกษาจากเหตุไปหาผล (population based cohort study) ใช้ข้อมูลใบสั่งยาจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ จากองค์กรสาธารณสุขในแคว้นคาตาลูญญา ประเทศสเปน (Catalan Health Service; CHS) ศึกษาในผู้ป่วยอายุ

มากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีขึ้นไป ที่มีการเริ่มใช้ยา gabapentin หรือ pregabalin ครั้งแรก เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาระงับปวดกลุ่ม opioids (opioid analgesic) หรือ ได้รับยาอัลปราโซแลม (alprazolam) หรือ ยาไดอะซีแพม (diazepam) ครั้งแรก ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม ถึงวันที่ 31 มีนาคม ค.ศ. 2015 โดยผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาไม่มีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือด และไม่เคยได้รับยาในกลุ่มที่รักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อนภายใน 6 เดือนก่อนเริ่มทำการรักษา โดยมีผลลัพธ์การศึกษา คือ ผู้ป่วยได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน (oral anticoagulant) ร่วมกับยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (antiarrhythmic drug) หรือได้รับยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet agent) อย่างใดอย่างหนึ่ง ร่วมกับยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะภายใน 3 เดือนหลังจากเริ่มทำการรักษา<sup>4</sup>

ผลการศึกษาพบว่า ยา gabapentin และยา pregabalin สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเริ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือด หรือยาต้านเกล็ดเลือด ร่วมกับยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยอุบัติการณ์การเกิด AF จากยา gabapentin พบ 9 ราย ต่อผู้ป่วย 1,000 ราย มีความเสี่ยงสูง 2.91 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม opioids ซึ่งพบ 3.1 ราย ต่อผู้ป่วย 1,000 ราย (relative risk 2.91, 95% CI 1.10-7.73)<sup>4</sup>

อุบัติการณ์การเกิด AF จากยา pregabalin พบ 8.6 ราย ต่อผู้ป่วย 1,000 ราย มีความเสี่ยงสูง

2.79 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม opioids (relative risk 2.79, 95% CI 1.05-7.4) ส่วนผลการเปรียบเทียบระหว่าง gabapentin หรือ pregabalin กับ alprazolam หรือ diazepam ก็ได้ผลเป็นไปในทิศทางเดียวกัน<sup>3</sup>

อย่างไรก็ตามความเสี่ยงต่อการเกิด AF ดังกล่าว ไม่ขึ้นกับอายุ เพศ หรือ ผลจากการได้รับ ยาในกลุ่ม NSAIDs ร่วมด้วย แต่ขึ้นอยู่กับขนาด ยา gabapentin ที่ได้รับด้วย<sup>4</sup>

## สรุป

Gabapentin เป็นยาที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบันและมีการศึกษาด้านประสิทธิภาพของยาอย่างต่อเนื่อง สามารถใช้ได้หลายข้อบ่งใช้ ทั้งใช้ในข้อบ่งใช้หลักในการรักษา โรคลมชัก และภาวะปวดเหตุพหุพยาธิสภาพประสาท และใช้ในโรคนอกข้อบ่งใช้ได้อีกหลากหลายตามที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น ในเรื่องอาการไม่พึงประสงค์ของ ยา gabapentin ที่พบมาก คือ ภาวะซึมที่ผู้ป่วยจะหลับตื่น สามารถปลุกแล้วรู้ตัวได้ เวียนศีรษะ และ ง่วงซึม ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง และหายได้ภายหลังจากหยุดยา นอกจากนี้ยังมีการศึกษาทางวิชาการและข้อมูลที่มาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ รวมถึงข้อมูลจากการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการใช้ยา บ่งชี้ว่าในผู้ป่วยสูงอายุควรเพิ่มความระมัดระวังในการตรวจติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในเรื่องการกดการหายใจ ภาวะความทรงจำบกพร่อง และ AF ด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ตามที่มีการศึกษาสรุปไว้ข้างต้น

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ เกียรติกรหญิงพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร หน่วยแพทย์ ฝายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ที่ช่วยแนะนำและเพิ่มเติมข้อมูล

## เอกสารอ้างอิง

1. Goodman CW, Brett AS. Gabapentin and pregabalin for pain-is increased prescribing a cause for concern. *N Engl J Med* 2017;377:411-4.
2. สมาคมศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติภาวะปวดเหตุพหุพยาธิสภาพประสาท (Clinical Practice Guideline for Neuropathic Pain). กรุงเทพฯ: ปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์; 2551.
3. Lexi-Comp, Inc. Gabapentin. Drug information [Online]. Available from: UpToDateonline;2020. [cited 2020 Jan 10].
4. Ortiz de Landaluce L, Carbonell P, Asensio C, Escoda N, Lopez P, Laporte JR. Gabapentin and pregabalin and risk of atrial fibrillation in the elderly: a population based cohort study in an electronic prescription database. *Drug Safe* 2018;41:1325-31.
5. Piovezan RD, Kase C, Moizinho R, Tufik S, Poyares D. Gabapentin acutely increases the apnea-hypopnea index in older men: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sleep Res* 2017;26:166-70.

6. Elwes RD, Binnie CR. Clinical pharmacokinetics of newer antiepileptic drugs lamotrigine, vigabatrin, gabapentin and oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinetics* 1996;30:403-15.
7. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Gabapentin and pregabalin for the treatment of anxiety disorders. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018;7:228-32.
8. Galluzzi KE. Management of neuropathic pain. *J Am Osteopath Assoc* 2005;105:s12-9.
9. Taylor CP. Mechanisms of action of gabapentin. *Rev Neurol (Paris)* 1997;153:s39-45.
10. Macone A, Otis JAD. Neuropathic pain. *Semin Neurol* 2018;38:644-53.
11. Patel R, Dickenson AH. Mechanisms of the gabapentinoids and alfa 2 delta-1 calcium channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacol Res Perspect* 2016;4:e00205.
12. Jefferies K. Treatment of neuropathic pain. *Semin Neurol* 2010;30:425-32.
13. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-51.
14. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. แสดงรายละเอียดผลิตภัณฑ์ยา (Details of medicinal product) [อินเทอร์เน็ต]. 2557 [เข้าถึงเมื่อ 15 ม.ค. 2563]. เข้าถึงได้จาก: [http://pertento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/pop-up\\_drug\\_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1052510001811C](http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1052510001811C)
15. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;208:1831-6.
16. Food and Drug Administration. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR) when used with CNS depressants or in patients with lung problems[Internet]. 2019 [updated: 2020 Jan 30; cited 2020 Feb 2]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin>

17. DRUGDEX Evaluations. GABAPENTIN [Internet]. 2020 [cited 2020 Feb 3]. Available from: [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/44A7A7/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIEL...](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/44A7A7/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIEL...)
18. Health Canada. Summary safety review - gabapentin - assessing the potential risk of serious breathing problems [Internet]. 2016[cited 2020 Feb 2]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-review-gabapentin-assessing-potential-risk-serious-breathing.html>
19. European Medicines Agency (EMA). PRAC recommendations on signals adopted at the 6-9 June 2017 PRAC meeting[Internet]. 2017[cited 2020 Feb 2]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-6-9-june-2017-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-6-9-june-2017-prac-meeting_en.pdf)
20. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Gabapentin (Neurontin): risk of severe respiratory depression. Drug safety update 2017;11: 2-4.
21. American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2019;67:674-94.
22. Medicines Adverse Reactions Committee (MARC). Gabapentin and the risk of respiratory depression without concomitant opioids[Internet]. 2017[cited 2020 Feb 5]. Available from: [https://www.medsafe.govt.nz/committees/marc/reports/172-Gabapentin\\_Redacted.pdf](https://www.medsafe.govt.nz/committees/marc/reports/172-Gabapentin_Redacted.pdf)
23. Batoon SB, Vela AT, Dave D, Wahid Z, Conetta R, Iakovou C, et al. Recurrent hypoventilation and respiratory failure during gabapentin therapy. J Am Geriatr Soc 2001;49:498.
24. The American geriatrics society 2015 Beers criteria update expert panel. American geriatrics society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2015;63:2227-46.
25. Kukkar A, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. Arch Pharm Res 2013;36:237-51.

26. Yeganeh F, Nikbakht F, Rasouli H. The effect of acute ethanol and gabapentin administration on spatial learning and memory. *BCN* 2011;2:44-7.
27. Fleet JL, Dixon SN, Kuwornu PJ, Dev VK, Montero-Odasso M, Burneo J, et al. Gabapentin dose and the 30-day risk of altered mental status in older adults: a retrospective population-based study. *PLoS One*. 2018;13:e0193134.
28. ชมรมช่างไฟฟ้าหัวใจและสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับดูแลผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Atrial fibrillation (AF) ในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: ศรีเมืองการพิมพ์; 2555.
29. eHealthMe. Atrial fibrillation and Gabapentin: a study of real-world data[Internet]. 2020[cited 2020 Feb 20]. Available from: <https://www.ehealthme.com/ds/gabapentin/atrial-fibrillation/>
30. Food and Drug Administration. Neurontin® (gabapentin) capsules tablets oral solution[Internet]. 2011[cited 2020 May 23]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/020235s036,020882s022,021129s022lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020235s036,020882s022,021129s022lbl.pdf)
31. Martinez L, Therasse C, Ginisty S, Eftekhari P. Cardiac events and pregabalin: spontaneous reports notified to the French pharmacovigilance database. 34èmes Journées de Pharmacovigilance, Angers, 22-24 April 2013. *Fundamental Clin Pharmacol* 2013;27:95.
32. Denham NC, Pearman CM, Caldwell JL, Madders GWP, Eisner DA, Trafford AW, et al. Calcium in the pathophysiology of atrial fibrillation and heart failure. *Front Physiol* 2018;9: 1380.

## Link Alternatif Situs Slot Online Terbaik:

Slot88 situs judi slot terbaik dan terpercaya no 1, menyediakan game slot online terlengkap dan judi online terpercaya Indonesia. Agen judi online terpercaya Slot88 memungkinkan Anda untuk bermain judi slot terbaik uang asli melalui aplikasi slot online maupun perangkat lain seperti browser di laptop atau smartphone.

1. [Judi Slot Online Tergacor](#)
2. [Situs Slot Online Terbaik Dan Terpercaya No 1](#)
3. [Slot Gacor](#)
4. Slot Terbaru: <https://www.shaptahik.com/slot-terbaru.php>
5. [Slot Pragmatic Play](#)
6. [Situs Slot Online Terpercaya](#)
7. [Kumpulan Situs Judi Slot Terpercaya](#)
8. [Game Slot Online](#)
9. [Judi Slot Online Jackpot Terbesar](#)
10. [Situs Judi Slot Online Terpercaya 2021](#)
11. [Situs Slot Online Indonesia](#)
12. [SLOT88](#)
13. [RAJASLOTXO](#)
14. [Slot Joker123](#)
15. [Situs Slot Online Terbaik](#)
16. [Daftar Situs Slot Online](#)
17. [Agen Slot Online Resmi](#)
18. [Slot Deposit Pulsa](#)
19. [Situs Slot Gacor](#)
20. [Situs Judi Slot Online Terbaik & Judi Online 2021](#)
21. [Agen Slot Online Terpercaya](#)
22. [Daftar Situs Judi Slot Terbaik Dan Terpercaya No 1](#)
23. [Pragmatic Play Indonesia](#)
24. [Daftar Situs Judi Slot Online Gampang Menang Terbaik 2021](#)
25. [AloJudi Slot](#)
26. [KayaMendadak88 Slot](#)
27. Situs Judi Slot Online: <http://happy.daa.jp/slot-online/>
28. [Situs Judi Slot Online Joker Slot Gaming](#)
29. [Situs Slot Gacor 2022](#)
30. [Slot Gacor Gampang Menang](#)
31. Link Alternatif: <https://nimafadavibeats.com/>
32. Situs Judi Slot Online Indonesia: <https://hgj.nbc.mybluehost.me/>
33. [Situs Judi Slot Mudah Menang](#)
34. [Situs Slot Online Terbaik dan Terpercaya](#)
35. [Situs Judi Slot Online Terpercaya](#)
36. [slot](#)
37. [Situs Judi Slot Online Jackpot Terbesar](#)
38. [Situs Judi Slot Terbaik Dan Terpercaya No 1](#)
39. [Judi Slot Online Jackpot Terbesar Gampang Menang](#)
40. [Slot Online Terlengkap](#)
41. [Slot Pulsa](#)
42. [Slot Deposit DANA](#)
43. [SLOT88 Pulsa](#)
44. [Situs Judi Online Resmi Aman Dan Terpercaya 2022](#)
45. <https://www.nubekasi.id/>
46. [Forum Slot Online Indonesia](#)
47. [Daftar Terbaru Situs Judi Slot Online Terpercaya 2022](#)
48. [Situs Judi Slot Online Indonesia Terpercaya](#)
49. [Situs Judi Slot Online Terpercaya di Indonesia 2022](#)
50. [situs judi slot gacor online terpercaya](#)
51. [Situs Judi Slot Online Terbaik dan Terpercaya 2022](#)
52. [Joker123 Slot](#)
53. [Daftar Situs Judi Slot Online Deposit Pulsa Terbaik](#)
54. [Situs Judi Slot Online Jackpot Terbesar](#)
55. [Mesin slot gacor 88](#)
56. [Mesin slot](#)
57. [Slot Hacker](#)
58. [Situs Judi Slot Online Resmi 2021](#)
59. [Slot Via Dana](#)
60. [Situs Judi Slot Online Terpercaya No 1](#)
61. [Slot Online](#)
62. [Judi Slot Online Jackpot Terbesar](#)
63. [Game Slot Online](#)
64. [Judi Slot Terpercaya](#)
65. [Kumpulan Situs Judi QQ Online Terpercaya](#)
66. [Slot Online Terpercaya](#)
67. [Situs Game Slot Online Terbaik](#)
68. [Situs Judi Slot Online Jackpot Terbesar](#)
69. [Situs Judi Slot Online Terbaik Dan Terpercaya No 1](#)
70. [Situs Slot Online Terlengkap](#)
71. [Situs Slot Deposit Pulsa dan Slot Online Terbaik](#)
72. [Situs Slot Terbaru 2022](#)
73. [Situs Slot Gacor Gampang Menang](#)
74. [Situs Judi Slot Online Terpercaya 2022](#)
75. [Situs Slot Online Indonesia Terbaik](#)
76. [Aplikasi Slot Hacker](#)
77. [Situs Slot Online Terbaik](#)