

รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาซิลดีนาฟิลาฟิลาชนิดรับประทานในการรักษาภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูงในผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด

วรรณภรณ์ ศรีมณี¹, ยูพาพร ปรีชากุล¹, สีหะพงษ์ เพชรรัตน์²

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ถ.มิตรภาพ ต.ในเมือง อ.เมือง จ.ขอนแก่น

³ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ถ.มิตรภาพ อ.เมือง จ.ขอนแก่น

Reported Adverse Drug Reaction of Oral Sildenafil in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in the Pediatrics with Congenital Heart Disease

Wannabhorn Srimee¹, Yupaporn Prechagoon¹, Seehapong Petcharat²

¹Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Khaen University, Thailand

²Division of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics Queen Sirikit Heart Center of Northeast, Khon Kaen, Thailand

หลักการและวัตถุประสงค์: ปัจจุบันยาซิลดีนาฟิลาเป็นยาที่ใช้รักษาภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูงที่สัมพันธ์กับโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดในผู้ป่วยเด็ก แต่คณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาและประเทศไทยยังไม่อนุมัติให้ใช้ในเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี การศึกษาจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่เกิดจากการใช้ยาซิลดีนาฟิลาในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูงที่สัมพันธ์กับโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด

วิธีการศึกษา: เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปีที่มีภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูงที่สัมพันธ์กับโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดได้รับยาซิลดีนาฟิลาในช่วงเดือนมกราคม 2552 ถึงธันวาคม 2557 ณ โรงพยาบาลศูนย์หัวใจสิริกิติ์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือมหาวิทยาลัยขอนแก่น โดยทำการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย เก็บรวบรวมอาการไม่พึงประสงค์ ระยะเวลาที่ได้รับยาและขนาดยาที่ได้รับ

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยจำนวน 112 รายที่เข้าร่วมการศึกษา โดยพบว่า 8 ราย (ร้อยละ 7.1) ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จำนวน 8 เหตุการณ์ ได้แก่ ปวดศีรษะ จำนวน 5 ราย และเลือดกำเดาไหลจำนวน 3 ราย

สรุป: การใช้ยาซิลดีนาฟิลาในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี ที่มีภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูงที่สัมพันธ์กับโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดดูจะมีความปลอดภัย ปวดศีรษะและเลือดกำเดาไหลเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยาซิลดีนาฟิลา ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง

Background and objective: Sildenafil has been used off-label for treatment pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (APAH-CHD) in pediatric patients but it is not approved by United States Food and Drug Administration (USFDA) and Thai Food and Drug Administration in the pediatric population. Thus, this study aimed to investigate the adverse drug reactions of sildenafil for the treatment of APAH-CHD in pediatric patients.

Methods: This study was a retrospective study in children under 18 years old with APAH-CHD who receiving sildenafil treatment at Queen Sirikit Heart Center of the Northeast, Khon Khaen University during January 2009 to December 2014. Adverse drug reactions, duration of treatment and dosing of sildenafil data were collected by chart review.

Results: There were 112 patients included in the study. There were 8 patients (7.1%) with 8 adverse drug events reported during the treatment period, headache in 5 patients and epistaxis in 3 patients.

Conclusions: The use of sildenafil seems to be safe in the treatment of APAH-CHD in children under 18 years old. The common ADRs were headache and epistaxis without any serious adverse event reported.

*Corresponding author : Yupaporn Preechagoon, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Science, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand. E-mail: yuppre@kku.ac.th

คำสำคัญ: ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง; ซิลดีนาฟิล; โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด

Keywords: pulmonary arterial hypertension; Sildenafil; pediatrics; congenital heart disease; safety

ศรีนครินทร์เวชสาร 2562; 34(5): 448-452. • Srinagarind Med J 2019; 34(5): 448-452.

บทนำ

ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (Pulmonary arterial hypertension; PAH) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease: CHD)¹ รายงานในต่างประเทศพบอุบัติการณ์การเกิดในเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี 2.2 ต่อล้านคนต่อปีและมีความชุก 15.6 ต่อล้านคนต่อปี² ภาวะนี้แม้จะพบได้น้อยแต่มีผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่ส่งผลกระทบต่อผลการรักษา คุณภาพชีวิต และอัตราการรอดของของผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด

ยาซิลดีนาฟิล (Sildenafil) เป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งต่อเอ็นไซม์ phosphodiesterase type 5 (PDE-5) ยาตัวนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) และของยุโรป (European Medicines Agency; EMA) ให้ใช้รักษาภาวะ PAH ในผู้ใหญ่เท่านั้นยังไม่อนุมัติให้ใช้ในผู้ป่วยเด็ก³ อย่างไรก็ตามมีการใช้ยาซิลดีนาฟิลในทางคลินิกเพื่อการรักษาผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่สัมพันธ์กับโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (Pulmonary Arterial Hypertension in the Pediatrics with Congenital Heart Disease; AP-AH-CHD)

การใช้ยาซิลดีนาฟิลในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ PAH นั้นมีข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองทางในผู้ป่วยอายุ 1-17 ปี เป็นเวลา 16 สัปดาห์ ชื่อว่า STARTS-1 รายงานว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือ ปวดศีรษะ ไข้ การติดเชื้อของทางเดินหายใจส่วนบน อาการอาเจียน และท้องเสีย รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง 7 เหตุการณ์ โดย 2 เหตุการณ์เกี่ยวข้องกับการรักษา ได้แก่ stridor และ ventricular มีผู้ป่วย 2 รายต้องหยุดการรักษาเพราะมีน้ำหนักลดและเกิดอาการ stridor⁴

ความกังวลเรื่องความปลอดภัยในการใช้ยาซิลดีนาฟิลในผู้ป่วยเด็กเพิ่มมากขึ้นหลังจากผลจากการศึกษาที่ชื่อ STARTS-2 ซึ่งเป็นการศึกษาที่ทำต่อจากการศึกษา STARTS-1 โดยผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้ขนาดสูงเป็นเวลา 3 ปีของแต่ละกลุ่มน้ำหนัก มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ได้ขนาดยาที่ต่ำกว่าโดยอัตราการเสียชีวิตสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับและอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี ของทั้ง 3 กลุ่มขนาดยาอยู่ที่ร้อยละ 94 93 และ 88 ตามลำดับ และ hazard ratios ของการเสียชีวิตระหว่างกลุ่มที่ได้รับขนาดยาสูงกับขนาดยาต่ำเท่ากับ 3.95 (95% CI 1.46-10.65) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาต่ำ ขนาดกลาง และขนาดสูงมีอัตราการตายร้อยละ 9 (5 ใน 55) ร้อยละ 14 (10 ใน 74) และร้อยละ 20 (20 ใน 100) ตามลำดับ⁵ สืบเนื่องจากผลของการศึกษา STARTS-2 นี้เอง ทำให้ ในปี ค.ศ. 2012 ทาง US FDA ออกมาแจ้งว่าไม่แนะนำการใช้ยาตัวนี้ในผู้ป่วยเด็กอายุ 1-17 ปีและ EMA ได้กำหนดขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยเด็กตามน้ำหนักและแจ้งเตือนไม่แนะนำให้ใช้ในขนาดสูง แต่ต่อมาเดือน

มีนาคม ปี ค.ศ. 2014 ทาง US FDA ก็ได้ออกคำเตือนเพิ่มเติมจากของปี ค.ศ. 2012 ว่ายาตัวนี้ไม่ได้เป็นข้อห้ามใช้ (contraindication) ในผู้ป่วยเด็ก หากมีความจำเป็นต้องใช้ก็ให้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจและอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์^{6,7}

จากความกังวลเรื่องความปลอดภัยของการใช้ยาซิลดีนาฟิลในเด็กเพื่อรักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงดังกล่าวมาและปัจจุบันในประเทศไทยก็มีการใช้ยาตัวนี้ในทางคลินิกเพื่อการรักษาผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่เกิดจากโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความปลอดภัยในการใช้ยาซิลดีนาฟิลในผู้ป่วยเด็กไทยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่สัมพันธ์กับโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่สัมพันธ์กับโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด มีอายุน้อยกว่า 18 ปี และเข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลศูนย์หัวใจสิริกิติ์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในช่วงเดือนมกราคม 2009 ถึงธันวาคม 2014 โดยคัดเลือกผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยรหัส ICD10 (International Classification of Diseases and Related Health Problem 10th Revision) รหัส I26-I28 ซึ่งคือโรคหัวใจเกี่ยวกับปอดและโรคการไหลเวียนโลหิตของปอดและรหัส Q20-Q28 คือโรครูปผิดปกติแต่กำเนิดของระบบไหลเวียนโลหิต โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้า ดังนี้¹ ได้รับการรักษาด้วยยาซิลดีนาฟิลแบบรับประทาน 2. อายุน้อยกว่า 18 ปี ส่วนผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามข้อมูลในเวชระเบียนได้และมีข้อมูลไม่สมบูรณ์จะถูกคัดออกจากการศึกษา

อาการไม่พึงประสงค์จะเก็บรวบรวมจากข้อมูลที่ระบุไว้ในเวชระเบียนซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จะถูกประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดระหว่างใช้ยาจากการซักประวัติระหว่างการตรวจร่างกาย ค่าทางห้องปฏิบัติการ ใช้สถิติเชิงพรรณนาในวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปและอาการไม่พึงประสงค์ที่พบโดยตัวแปรแบบกลุ่ม (nominal scale) เช่น เพศ แสดงเป็นร้อยละ ตัวแปร interval หรือ ratio scale เช่น ขนาดยา อายุ แสดงเป็นค่าเฉลี่ย (mean) กับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) การศึกษานี้ได้รับการพิจารณาและผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE581167

ผลการศึกษา

จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยจำนวน 161 ราย มีผู้ป่วยผ่านเกณฑ์จำนวน 112 ราย ร้อยละ 73 เป็นเพศหญิงและร้อยละ 74 ได้รับการผ่าตัดแก้ไขภาวะโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด

แล้ว อายุเฉลี่ยเท่ากับ 68.1±54.6 เดือน (ช่วงระหว่าง 0.1-202.2) ขนาดยาเฉลี่ยเท่ากับ 1.1±0.3 มก./กก./วัน ระยะเวลาได้รับยาเฉลี่ยเท่ากับ 2.0 ±1.4 ปี คุณลักษณะของผู้ป่วยแสดงดังตารางที่ 1

จากการศึกษาพบอาการไม่พึงประสงค์ 8 เหตุการณ์ในผู้ป่วย 8 รายโดยเป็นเพศหญิงร้อยละ 50 อายุเฉลี่ยเท่ากับ 123.3±59.2 เดือน (ช่วงระหว่าง 0.1-174.2) ระยะเวลาได้รับยาเฉลี่ยเท่ากับ 8.3±8.6 เดือน (ช่วงระหว่าง 0.7-25.0) คุณลักษณะของผู้ป่วย 8 ราย (ตารางที่ 2) มีผู้ป่วยจำนวน 4 ราย ที่ได้รับขนาดต่ำกว่า 1 มก./กก./วัน (ลำดับที่ 1, 2, 4, และ 6) และมีผู้ป่วยจำนวน 1 รายที่ได้รับขนาดยาเกิน 2 มก./กก./วัน (ลำดับที่ 3) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ ปวดศีรษะ 5 ราย (ร้อยละ 4.5) และเลือดกำเดาไหล 3 ราย (ร้อยละ 2.7) (ตารางที่ 3) ผู้ป่วยที่เกิดเลือดกำเดาไหลสามารถช้ำยาต่อไปได้ ผู้ป่วยที่เกิดอาการปวดศีรษะนั้นต้องทำการหยุดยาไป 2 ราย (ลำดับที่ 6 และ 8) แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยลำดับที่ 6 ได้รับยาอีกครั้งในเวลาต่อมา ส่วนผู้ป่วยลำดับที่ 8 นั้นติดตามไม่ได้

วิจารณ์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการศึกษารั้งนี้ ได้แก่ ปวดศีรษะและเลือดกำเดาไหล ซึ่งสอดคล้องกับผลจากการศึกษาของ STARTS-1 ที่รายงานว่าพบอาการปวดศีรษะจากการใช้ยาซิลดีนาฟิลในผู้ป่วยเด็กจำนวนร้อยละ 13 เช่นเดียวกับการศึกษาของ Goldberg และคณะ รายงานอาการปวดศีรษะร้อยละ 33 อาการหน้าแดง (flushing) ร้อยละ 19 ไม่พบอาการมองเห็นหรือได้ยินผิดปกติและภาวะแข็งตัวขององคชาติ (priapism)⁸

ประสิทธิภาพของยาซิลดีนาฟิลในผู้ป่วยเด็กรายงานจากการศึกษาแบบ pilot, open-label พบว่ายาามีผลช่วยเพิ่มระยะทางในการเดิน 6 นาที รายงานอุบัติการณ์ปวดศีรษะ เลือด

ตารางที่ 1 คุณลักษณะของผู้ป่วย APAH-CHD ในการศึกษา (n=112)

ลักษณะ	จำนวน(ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	39 (34.8)
หญิง	73 (65.2)
อายุ, เดือน	68.1±54.6
(ช่วงระหว่าง)	(0.1-202.2)
ขนาดยา, มก./กก./วัน	1.1± 0.3
(ช่วงระหว่าง)	(0.4-2.8)
ระยะเวลาได้รับยา, ปี	2.0±1.4
(ช่วงระหว่าง)	(0.0-6.2)
ได้รับการผ่าตัดแก้ไขภาวะ CHD	83 (74)

CHD = congenital heart disease, APAH-CHD= pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease

ตารางที่ 2 คุณลักษณะของผู้ป่วย 8 รายที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (n=8)

ลักษณะ	จำนวน(ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	4 (50)
หญิง	4 (50)
อายุ, เดือน	123.3±59.2
(ช่วงระหว่าง)	(0.1-174.2)
ระยะเวลาได้รับยา, เดือน	8.3±8.6
(ช่วงระหว่าง)	(0.7-25.0)
ได้รับการผ่าตัดแก้ไข CHD	4 (50)

CHD = congenital heart disease

กำเดาไหล และหน้าแดง มีค่าต่ำ ซึ่งผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกับในผู้ใหญ่⁹ โดยการศึกษาแบบสุ่มในผู้ใหญ่พบอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ปวดศีรษะ อาหารไม่ย่อย หน้าแดง และเลือดกำเดาไหล¹⁰ อาการปวดศีรษะและเลือดกำเดาไหลนั้นจัดเป็นอาการทางระบบประสาทและระบบหายใจ ตามลำดับ ซึ่งอาการปวดศีรษะสามารถอธิบายได้ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ของยาซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งแบบ selective แต่ไม่ได้จำเพาะเจาะจง (specific) ต่อดิวรีเบนโซอิมัยม์ PDE-5 ดังนั้นจึงอาจจะมีผลยับยั้งต่อดิวรีเบนโซอิมัยม์ PDE-6 และ 11 ได้ด้วย ดิวรีเบนโซอิมัยม์ 2 ชนิดนี้มีอยู่ในระบบประสาทส่วนกลางและการยับยั้งนี้ทำให้หลอดเลือดในสมองเกิดการขยายตัว เพิ่มเลือดไหลเวียนในระบบประสาทส่วนกลางส่งผลให้เกิดอาการปวดศีรษะ ยาซิลดีนาฟิลสามารถทำให้เกิดอาการไม่เกรนกำเริบได้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคไมเกรน¹¹ อาการปวดศีรษะนี้จัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ type A เพราะเกิดจากกลไกการออกฤทธิ์ของยา สามารถคาดเดาได้ มีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและขนาดของยาที่ผู้ป่วยได้รับ¹² ส่วนอาการเลือดกำเดาไหลเกิดจากการที่ยาออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ PDE-5 ทำให้เพิ่มปริมาณของ cyclic guanosine monophosphate (cGMP) และเพิ่มการทำงานของไนตริกออกไซด์ ในการยับยั้งการจับกลุ่มของเกร็ดเลือด^{13,14} ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวน 3 ราย ที่รายงานอาการไม่พึงประสงค์เลือดกำเดาไหลแต่พบว่าไม่มีผู้ใดได้รับยาด้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดร่วมด้วย ดังนั้นการใช้ยาซิลดีนาฟิลร่วมกับยาด้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดหรือยาด้านวิตามินเคจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการเลือดออกซึ่งต้องมีการเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด

การศึกษานี้พบว่าการรายงานอาการไม่พึงประสงค์นั้นอาจจะมีปัจจัยของอายุเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย จากผู้ป่วยทั้งหมด 8 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 6 รายที่มีอายุมากกว่า 10 ปี จะเห็นว่าเด็กโตจะสามารถรับรู้และบอกอาการไม่พึงประสงค์ได้ดีกว่าเด็กเล็ก ผู้ป่วยเด็กที่มีอายุน้อยมาก ๆ อาจจะไม่สามารถแจ้งแพทย์หรือเภสัชกรเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับตัวเองได้

สำหรับขนาดยาซิลดีนาฟิลในเด็กนั้นยังคงไม่ชัดเจน¹⁵ ทางฝั่งยุโรปนั้น EMA แนะนำขนาดยาที่ใช้ในเด็กขึ้นกับน้ำหนัก หากน้ำหนักน้อยกว่า 20 กิโลกรัม แนะนำ 10 มิลลิกรัม วันละ 3

Table 3 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จำแนกตาม อายุ เพศ ขนาดยาที่ได้รับ ระยะเวลาที่ได้รับยา (n=8)

ลำดับที่	อายุ (เดือน)	เพศ	ผ่าตัดแก้ไขภาวะ CHD	ขนาดยา (มก./กก./วัน)	ระยะเวลาที่ได้รับยา (เดือน)	อาการไม่พึงประสงค์ /การจัดการ
1	69.6	F	YES	0.8	8.7	เลือดกำเดาไหลไม่หยุดจนต้องไปพบแพทย์ / ยังคงใช้ยาต่อไป
2	0.1	M	YES	0.9	25.0	เลือดกำเดาไหลต่อเนื่อง 6 ชั่วโมง / ใช้ยาต่อไป
3	127.4	F	NO	2.8	0.7	เลือดกำเดาไหล / ใช้ยาต่อ
4	174.2	M	YES	0.8	2.5	ปวดศีรษะ/ ใช้ยาต่อ
5	146.7	F	NO	1.3	8.7	ปวดศีรษะ/ ใช้ยาต่อ
6	160.0	M	YES	0.6	1.2	ปวดศีรษะหลังจากทานยา/ หยุดใช้ยาแต่กลับมาให้ต่อหลังจากนั้น 6 เดือน
7	160.5	F	NO	1.8	16.5	ปวดศีรษะเป็นบางครั้ง/ ลดขนาดยาจากวันละ 2 ครั้งเหลือวันละ 1 ครั้ง
8	147.6	M	NO	1.1	2.8	ปวดศีรษะเมื่อทานยา/หยุดใช้ยา

CHD= Congenital heart disease, F=Female, M=Male

เวลา หากน้ำหนักมากกว่า 20 กิโลกรัม แนะนำ 20 มิลลิกรัม วันละ 3 เวลา ขนาดยาในเด็กที่น้ำหนักน้อยกว่า 8 กิโลกรัมยังไม่มีการกำหนดไว้แต่ทั้งนี้จากแนวทางปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูงในประเทศไทย ปี พ.ศ.2556 ระบุขนาดยาที่แนะนำคือ 1-2 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 3 เวลา¹⁶ ส่วนข้อมูลจากหนังสือ The British National Formulary (BNF) ระบุขนาดยาซิลดีนาฟิลาสำหรับเด็กอายุ 1 เดือน-18ปี คือ เริ่มที่ขนาด 0.25-0.5 มก./กก. ทุก 4-8 ชั่วโมง เพิ่มขนาดได้สูงสุดถึง 2 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมง¹⁷ การศึกษานี้พบว่าการใช้ยาซิลดีนาฟิลาที่ขนาดเฉลี่ย 1.1±0.3 มก./กก./วัน (ช่วงระหว่าง 0.4-2.8) ซึ่งตรงตามที่แนวทางของประเทศไทยแนะนำ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวน 1 ราย ที่ได้รับขนาดยามากกว่า 2 มก./กก./วัน ซึ่งผู้ป่วยรายนี้น้ำหนัก 21 กิโลกรัมและได้รับยาขนาด 20 มิลลิกรัม วันละ 3 เวลา คิดเป็นขนาดต่อวันเท่ากับ 2.8 มก./กก./วัน

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือรูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาย้อนหลังทำให้มีรายงานอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์ที่ต่ำ ทั้งนี้เพราะมีการรายงานน้อยกว่าความเป็นจริง (under report) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยของการใช้ยาซิลดีนาฟิลาในผู้ป่วยเด็ก APAH-CHD ในระยะยาว อาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานในการศึกษานี้สามารถนำไปใช้ในการดูแลเฝ้าระวังในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาซิลดีนาฟิลาทุกช่วงอายุ แพทย์และเภสัชกรสามารถสอบถามอาการไม่พึงประสงค์ที่เจอในการศึกษานี้กับผู้ป่วยที่ได้รับยาซิลดีนาฟิลาและให้ข้อมูลความรู้แก่ผู้ปกครองให้เฝ้าระวังและรายงานบุคลากรทางการแพทย์ทราบเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว

สรุป

จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้ยาซิลดีนาฟิลาในการรักษาภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงที่สัมพันธ์กับภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี เป็นระยะ

เวลาประมาณ 2 ปี จะมีความปลอดภัย อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ ปวดศีรษะและเลือดกำเดาไหล ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง สำคัญมากที่แพทย์และเภสัชกรจะต้องมีการสอบถาม ค้นหา และให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยา

เอกสารอ้างอิง

1. Limsuwanna A, Khowsathip P, editors. Pediatric pulmonary hypertension. Bangkok: bangkok medical publisher L.P.; 2010.
2. Van Loon RLE, Roofthoof MTR, Hillege HL, ten Harkel ADJ, van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric pulmonary hypertension in The Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011; 124: 1755-64.
3. U.S.Food and Drug Administration. REVATIO (sildenafil) label. [cited Feb 5, 2015]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021845s011,022473s004,0203109s002lbl.pdf
4. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012; 125: 324-34.
5. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, Layton G, Konourina I, Zhang M, et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naive pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014; 129: 1914-23.

6. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA recommends against use of Revatio (sildenafil) in children with pulmonary hypertension [8-30-2012]. [cited Feb5, 2015]. Available from:<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm>
7. FDA drug safety communication: FDA clarifies warning about pediatric use of Revatio (sildenafil) for pulmonary arterial hypertension[3-31-2014]. [cited Feb5,2015]. Available from:<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm390876.htm>
8. Goldberg DJ, French B, McBride MG, Marino BS, Mirarchi N, Hanna BD, et al. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *Circulation* 2011; 123: 1185-93.
9. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005; 111: 3274-80.
10. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
11. Ferrari A. Headache: One of the most common and troublesome adverse reactions to drugs. *Curr Drug Safety* 2006; 1: 43-58.
12. Ferrari A, Spaccapelo F, Gallesi D, Sternieri E. Focus on headache as an adverse reaction to drugs. *J Headache Pain* 2009; 10: 235-9.
13. Rondina MT, Weyrich AS. Targeting Phosphodiesterases in Anti-platelet Therapy. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 210: 225-38.
14. Gresele P, Momi S, Falcinelli E. Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 634-46.
15. European Medicines Agency. Assessment report for Revatio. International non-proprietary name: sildenafil. Procedure No. EMEA/H/C/000638/II/0028. London, UK: European Medicines Agency; 2011 [cited Feb5, 2015]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000638/WC500107804.pdf.
16. The Heart Association of Thailand under the Royal Patronage of His Majesty the King. Guideline for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2013. 2nd ed. Bangkok: Colour Harmony Co.Ltd.; 2013.
17. Joint Formulary Committee. British National Formulary for Children. 2011-2012. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2011.