

แนวทางการกำกับการใช้ยา Donepezil hydrochloride
ข้อบ่งใช้ ภาวะสมองเสื่อมจากโรคอัลไซเมอร์ที่มีความรุนแรงระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง
(mild to moderate)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา donepezil จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรกที่ใช้ยากับผู้ป่วย และครั้งต่อไปในเดือนที่ 3 หลังจากนั้นทุก 6 เดือน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลระดับตติยภูมิที่สามารถดูแลผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมจากโรคอัลไซเมอร์แบบองค์รวมอย่างต่อเนื่องทั้งการวินิจฉัย บำบัดรักษา และฟื้นฟูสภาพ
- 2.2 สามารถตรวจหรือส่งตรวจภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์หรือคลื่นแม่เหล็กสมองได้
- 2.3 มีแพทย์ตามที่ระบุในข้อ 3 ที่สามารถตรวจประเมินการรู้คิด (cognition) ประเมินความสามารถในการประกอบชีวิตประจำวันขั้นพื้นฐานและขั้นสูง ประเมินพฤติกรรมประสาทและอาการประสาทจิตเวชได้
- 2.4 เป็นสถานพยาบาลที่มีบุคลากรทางการแพทย์ที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา ได้แก่ ประสาทแพทย์ จิตแพทย์ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชศาสตร์ฟื้นฟู แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านหทัยวิทยา นักกายภาพบำบัด

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

- 3.1 เป็นแพทย์ที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาประสาทวิทยา หรือ สาขาจิตเวชศาสตร์ หรือ อายุรศาสตร์ผู้สูงอายุ ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2
- 3.2 ในกรณีสถานพยาบาล ไม่มีแพทย์ตามข้อ 3.1 ให้ผู้อำนวยการโรงพยาบาลแต่งตั้งแพทย์ที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาสาขาประสาทศัลยศาสตร์ ที่มีความรู้ความชำนาญในการใช้ยา ดังกล่าวอย่างน้อย 1 คน

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ donepezil hydrochloride โดยมีเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังนี้

- 4.1 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 อาการของผู้ป่วยไม่ได้เกิดจากอาการเพ้อ (delirium) หรือเป็นผลกระทบจากสารเสพติด หรือ จากโรคทางจิตเวช
- 4.3 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยสมองเสื่อมระยะรุนแรงมาก (very severe dementia) หมายถึง ผู้ป่วยสมองเสื่อมที่มีการพึ่งพาโดยสิ้นเชิง (totally dependence) และมีสภาพนอนติดเตียง
- 4.4 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นภาวะสมองเสื่อมจากโรคอัลไซเมอร์ ด้วยเกณฑ์ตามข้อ 4.4.1-4.4.3 ครบทุกข้อ ดังนี้

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

4.4.1 ตรวจพบลักษณะทางคลินิก ครบทุกข้อ

- อาการ episodic memory loss เช่น ถามซ้ำๆ จนน่ารำคาญ ลืมว่ารับประทานอาหาร ลืมของ ลืมนัด ลืมเหตุการณ์สำคัญที่เพิ่งเกิด
- มีอาการหรืออาการแสดงอย่างน้อยข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ เช่น
 - aphasia (มีปัญหาเรื่องการใช้ภาษา การสื่อสาร เช่น เรียกสิ่งของไม่ถูก ทำตามคำสั่งไม่ได้)
 - apraxia (กล้ามเนื้อไม่สามารถทำงานได้ตามสั่ง ทั้งที่ไม่มีอาการอ่อนแรง)
 - agnosia (ไม่รู้จักชื่อ และชนิดของสิ่งของโดยที่เคยรู้มาก่อน)
 - executive dysfunction (เช่น บกพร่องในการตัดสินใจ วางแผน การจัดลำดับขั้นตอน ความคิดเชิงนามธรรม)
 - social cognition (ความสามารถในการรับรู้เกี่ยวกับสังคมรอบตัวถดถอย เช่น ไม่เข้าใจความรู้สึกผู้อื่น การยับยั้งชั่งใจลดลง)
- มีอาการมากกว่า 6 เดือน
- การดำเนินโรคเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ (progressive course)
- มีผลรบกวนการดำเนินกิจวัตรประจำวันหรือการเข้าสังคม

4.4.2 การซักประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ไม่พบสาเหตุจากโรคทางกาย และภาวะอื่นของโรคระบบประสาทส่วนกลางที่อธิบายสาเหตุของภาวะสมองเสื่อม เช่น โรคหลอดเลือดสมอง โรคพาร์กินสัน เลือดคั่งใต้เยื่อหุ้มสมอง เนื้องอกสมอง เป็นผลกระทบอันเนื่องจากอุบัติเหตุต่อสมอง ต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติ เป็นต้น

4.4.3 ผลตรวจภาพถ่ายรังสีสมอง (CT/MRI หรือ brain imaging อื่นๆ ตามความเหมาะสม) ไม่มีพยาธิสภาพอื่นที่สามารถอธิบายอาการสมองเสื่อมได้ ควรพบลักษณะที่เข้าได้กับโรคอัลไซเมอร์ เช่น cerebral atrophy และ/หรือ medial temporal lobe atrophy หรือ medial temporal area (MTA) normal for age

4.5 ผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาพร่างกายดีพอสมควร มีความสามารถในการสื่อสาร มีความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันได้บ้างแม้จะบกพร่องกว่าเดิม

4.6 มีผลบ่งชี้ว่ามีภาวะสมองเสื่อมจากโรคอัลไซเมอร์ในระยะรุนแรงน้อยถึงปานกลาง คือ มีผลการประเมินการรู้คิดโดย Thai mental state examination (TMSE)⁺ หรือ Mini mental state examination-Thai (MMSE-T)⁵ ได้ผลระหว่าง 10-23 คะแนน หรือ Functional Assessment Staging Test (FAST)^{**} ระยะ 3-6 หรือ Global Deterioration Scale (GDS) for primary degenerative dementia⁺⁺ ระยะ 4-6 หรือโดยการทดสอบประสาทจิตวิทยา (neuropsychological tests) เชิงลึก⁺⁺ น้อยกว่า 2 standard deviation (SD) หรือ 10 percentile ในอย่างน้อย 2 subscales ก่อนการเริ่มการรักษา

4.7 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด⁵⁵

⁺ กลุ่มฟื้นฟูสมรรถภาพสมอง. แบบทดสอบสมรรถภาพสมองของไทย. สารศิริราช 2536;45(6):359-74.

⁵ สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แบบทดสอบสภาพสมองเสื่อมเบื้องต้นฉบับภาษาไทย MIMSE-THAI 2002

^{**} รายละเอียดตามคำอธิบายในตารางที่ 2 แนบท้ายแนวทางการใช้ยา Donepezil hydrochloride

⁺⁺ รายละเอียดตามคำอธิบายในตารางที่ 1 แนบท้ายแนวทางการใช้ยา Donepezil hydrochloride

⁺⁺ รายละเอียดตามคำอธิบายในตารางที่ 3 แนบท้ายแนวทางการใช้ยา Donepezil hydrochloride

⁵⁵ โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ(2)

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาดยา donepezil hydrochloride สูงสุดที่แนะนำ ไม่เกิน 10 mg ต่อวัน การปรับขนาดยาแนะนำให้ปรับหลังจากเริ่มใช้ยาในขนาดเริ่มต้นไปแล้วอย่างน้อย 1 เดือน

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

ประเมินผู้ป่วยหลังได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมแล้วเป็นระยะเวลา 3-6 เดือน ด้วยเกณฑ์ TMSE หรือ MMSE-T คะแนนเท่าเดิมหรือดีขึ้น

หลังจากนั้นให้ประเมินทุก 1 ปี ด้วยเกณฑ์ TMSE หรือ MMSE-T หรือ FAST หรือ GDS

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

6.2.1 ตรวจโรคร่วมเรื้อรังที่อาจมีผลต่อการรู้คิด หรือผลกระทบต่อการใช้ยารักษาสมองเสื่อม ควรตรวจสืบค้นหาโรคร่วมเรื้อรังอย่างน้อยทุก 1-2 ปี เช่น ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ตรวจการทำงานของตับและไต ตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ เป็นต้น

6.2.2 ให้ติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยา โดยเฉพาะผลข้างเคียงที่รุนแรงต่อชีวิต

- **Cardiovascular:** Atrioventricular block, Torsades de pointes

- **Gastrointestinal:** Gastrointestinal hemorrhage, น้ำหนักลดมากกว่า 15% โดยเป็นผลจากยา

6.2.3 ให้ระมัดระวังการใช้ยา donepezil hydrochloride ร่วมกับยาในกลุ่ม: ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic, cholinergic drug, antiarrhythmic drug, hepatic enzyme inducer หรือ hepatic enzyme inhibitor ต่อ CYP2D6 และ CYP3A4

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยาเมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

7.1 ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลังได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมแล้วเป็นระยะเวลา 3-6 เดือน โดยการประเมินด้วย TMSE หรือ MMSE-T แล้วคะแนนลดลงอย่างน้อย 2 คะแนน

7.2 เมื่อประเมินทุก 1 ปี หรือระหว่างติดตามการรักษา พบว่าผู้ป่วยเปลี่ยนสถานะเป็นโรคในระดับรุนแรง (severe) ได้แก่ TMSE หรือ MMSE-T น้อยกว่า 10 คะแนน หรือ FAST ระยะ 7 หรือ GDS ระยะ 7

7.3 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

7.4 ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถแก้ไขได้ หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่แพทย์ผู้รักษาพิจารณาแล้วเห็นว่าเกิดผลเสียมากกว่าประโยชน์ที่จะได้รับ

คำอธิบายแนบท้ายแนวทางกำกับการใช้ยา Donepezil hydrochloride

ตารางที่ 1 Staging of dementia severity

Global Deterioration Scale (GDS)

Diagnosis	Stage	Signs and Symptoms	Expected Duration of Stage
No Dementia	Stage 1: No Cognitive Decline	In this stage, the person functions normally, has no memory loss, and is mentally healthy. People with NO dementia would be considered to be in Stage 1.	N/A
No Dementia	Stage 2: Very Mild Cognitive Decline	This stage is used to describe normal forgetfulness associated with aging. For example, forgetting names and where familiar objects were left. Symptoms of dementia are not evident to the individual's loved ones or their physician.	Unknown
No Dementia	Stage 3: Mild Cognitive Decline	This stage includes increased forgetfulness, slight difficulty concentrating, and decreased work performance. People may get lost more frequently or have difficulty finding the right words. At this stage, a person's loved ones will begin to notice a cognitive decline.	Average duration of this stage is between 2 years and 7 years.
Early-stage	Stage 4: Moderate Cognitive Decline	This stage includes difficulty concentrating, decreased memory of recent events, and difficulties managing finances or traveling alone to new locations. People have trouble completing complex tasks efficiently or accurately and may be in denial about their symptoms. They may also start withdrawing from family or friends because socialization becomes difficult. At this stage, a physician can detect clear cognitive problems during a patient interview and exam.	Average duration of this stage is 2 years.
Mid-Stage	Stage 5: Moderately Severe Cognitive Decline	People in this stage have major memory deficiencies and need some assistance to complete their daily living activities (dressing, bathing, preparing meals, etc.). Memory loss is more prominent and may include major relevant aspects of current lives. For example, people may not remember their address or phone number and may not know the time or day or where they are.	Average duration of this stage is 1.5 years.
Mid-Stage	Stage 6: Severe Cognitive Decline (Middle Dementia)	People in Stage 6 require extensive assistance to carry out their Activities of Daily Living (ADLs). They start to forget names of close family members and have little memory of recent events. Many people can remember only some details of earlier life. Individuals also have difficulty counting down from 10 and finishing tasks. Incontinence (loss of bladder or bowel control) is a problem in this stage. Ability to speak declines. Personality / emotional changes, such as delusions (believing something to be true that is not), compulsions (repeating a simple behavior, such as cleaning), or anxiety and agitation may occur.	Average duration of this stage is 2.5 years
Late-Stage	Stage 7: Very Severe Cognitive Decline (Late Dementia)	People in this stage have essentially no ability to speak or communicate. They require assistance with most activities (e.g., using the toilet, eating). They often lose psychomotor skills. For example, the ability to walk.	Average duration of this stage is 1.5 to 2.5 years.

อ้างอิง: Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J., and Crook, T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. American Journal of Psychiatry, 1982, 139: 1136-1139.

ตารางที่ 2 Functional Assessment Staging Test (FAST)

Stage	Patient Condition	Level of Functional Decline	Expected Duration of Stage
Stage 1	Normal adult	No functional decline.	N/A
Stage 2	Normal older adult	Personal awareness of some functional decline.	Unknown
Stage 3	Early Alzheimer's disease	Noticeable deficits in demanding job situations.	Average duration of this stage is 7 years.
Stage 4	Mild Alzheimer's	Requires assistance in complicated tasks such as handling finances, traveling, planning parties, etc.	Average duration of this stage is 2 years.
Stage 5	Moderate Alzheimer's	Requires assistance in choosing proper clothing.	Average duration of this stage is 1.5 years.
Stage 6	Moderately severe Alzheimer's	Requires assistance with dressing, bathing, and toileting. Experiences urinary and fecal incontinence.	Average duration of this stage is 3.5 months to 9.5 months.
Stage 7	Severe Alzheimer's	Speech ability declines to about a half-dozen intelligible words. Progressive loss of ability to walk, to sit up, to smile, and to hold head up.	Average duration of this stage is 1 year to 1.5 years.

อ้างอิง: Reisberg, B. Functional Assessment Staging (FAST). Psychopharmacology Bulletin, 1988; 24:653-659.

ตารางที่ 3 Standard Neuropsychological Assessment

การประเมินทางประสาทจิตวิทยาของภาวะสมองเสื่อม (neuropsychological assessment) เป็นการประเมินเชิงลึกด้านการรู้คิดของระบบประสาท เพื่อช่วยวินิจฉัยภาวะสมองเสื่อม โรคอัลไซเมอร์จะมีการทำงานของ episodic memory บกพร่องเด่น ตัวอย่างของการประเมินทางประสาทจิตวิทยาของภาวะสมองเสื่อม ดังตารางข้างล่างนี้

A	B	C	D
CERAD	UDS*	CIMA-Q battery	Finney <i>et al</i>
Boston Naming Test	Animal list generation	Animal fluency	Assessment (MoCA)
Constructional praxis	Boston Naming Test	Auditory verbal Boston naming	Boston Naming Test
Mini-Mental State Examination	Digit symbol	Digit symbol	COWAT
Recall of constructional praxis	Digit span forward and backward	Learning test line object decision	Hopkins/California Verbal Learning Test
Verbal fluency	Logical memory, story A	Orientation Rey	Mattis Dementia Rating Scale
Word list memory	Mini-Mental State Examination	Trail Making Test (A-B)	Mini-Mental State Examination
Word list recall	Trail Making Test (A-B)		Montreal cognitive Rey-Osterrieth Complex Figure
Word list recognition	Vegetable list generation		Stroop test
			Trail Making Test (A-B)
			Wisconsin Card Sorting Test

*Low sensitivity (73.6%) and specificity (70.8%) for MCI. CERAD, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; CIMA-Q, Consortium for the early identification of AD-Quebec; COWAT, Controlled Oral Word Association Test; MCI, Mild Cognitive Impairment; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; UDS, uniform data set.

Reference:

Di Pucchio A, Vanacore N, Marzolini F, et al. Use of neuropsychological tests for the diagnosis of dementia: a survey of Italian memory clinics. *BMJ Open* 2018;8:e017847. doi:10.1136/bmjopen-2017-017847

การประเมินประสาทจิตวิทยามาตรฐานในผู้ป่วยสมองเสื่อม จะประเมินในบริบทต่อไปนี้

- เชาวปัญญาโดยทั่วไป (General intellect)
- Executive skills (e.g., sequencing, reasoning and problem solving skills)
- Attention และ concentration
- การเรียนรู้และความจำ
- การใช้ภาษา (Language)
- Visual-spatial skills (perception)
- Motor และ sensory skills
- อารมณ์และประสาทพฤติกรรม (Mood & behavior)

ทั้งนี้นักจิตวิทยาจะ standardization ผลการประเมินโดยใช้ “normed” ของประชากร ที่เหมาะสมกับอายุ เพศ การศึกษา และเชื้อชาติ