

**แนวทางกำกับการใช้ยา Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) analogues
ข้อบ่งใช้ภาวะ central (gonadotrophin dependent) precocious puberty**

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

ขออนุมัติการใช้ยา GnRH analogues จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) การอนุมัติแต่ละครั้งมีระยะเวลา 12 เดือน เมื่อครบกำหนดให้ขออนุมัติใหม่ทุกครั้ง โดยขออนุมัติในกำหนดเวลาไม่เกิน 60 วัน หลังจากวันครบกำหนด เนื่องจากมีผลกระทบต่อสุขภาพของผู้ป่วย โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษา กับหน่วยงานสิทธิประโยชน์

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

เป็นสถานพยาบาลที่มีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในอนุสาขากุมารเวชศาสตร์ โรคต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา GnRH analogues ในภาวะ central (gonadotrophin dependent) precocious puberty โดยมีเกณฑ์ต่อไปนี้ครบทุกข้อ

4.1 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]

4.2 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็น central precocious puberty ที่มีการพัฒนาทางเพศทุติยภูมิ (secondary sex characteristics) ก่อนอายุ 8 ปีในเด็กหญิง หรือก่อนอายุ 9 ปีในเด็กชาย

4.3 มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการครบทุกข้อ ดังต่อไปนี้

4.3.1 ระดับ luteinizing hormone (LH) มีระดับสูงเหมือนเด็กเริ่มเข้าสู่วัยหนุ่มสาว (pubertal LH level) กล่าวคือ

- มี basal LH มากกว่า 0.3-0.5 IU/L หรือ

- peak LH หลังกระตุ้นด้วย gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) มากกว่า 6 IU/L (ICMA) หรือมากกว่า 10 IU/L (RIA) หรือ

- ระดับ LH/FSH หลังกระตุ้นด้วย GnRH มากกว่า 0.6 (ICMA) หรือมากกว่า 1.0 (RIA)

4.3.2 อายุกระดูกล้ำหน้ามากกว่าอายุจริง (advanced bone age) กล่าวคือ มีอายุกระดูกมากกว่า 1.0 SD ของอายุตามปฏิทิน

4.3.3 ผลการทำ MRI ของสมองและต่อมใต้สมอง โดยพิจารณาทำ MRI ในเด็กชายทุกรายและเด็กหญิงที่เริ่มมีอาการเมื่ออายุต่ำกว่า 7 ปี หรือเด็กหญิงที่เริ่มมีอาการเมื่ออายุมากกว่า 7 ปี และตรวจร่างกายพบสิ่งผิดปกติทางระบบประสาท

หมายเหตุ อาจเพิ่มผลการตรวจอื่นได้ตามความจำเป็นเช่น ultrasound pelvis ในเพศหญิง

4.4 อายุที่เริ่มใช้ยา GnRH analogues ในเด็กหญิงไม่มากกว่า 11 ปี หรือเด็กชายไม่มากกว่า 12 ปี

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวด และความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

- 4.5 ไม่เป็นผู้ป่วยที่มารับการรักษาซ้ำมาก กล่าวคือ อายุกระดูกมากกว่า 12.5 ปี ในเด็กหญิง หรือมากกว่า 14 ปี ในเด็กชาย เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานยืนยันว่าการใช้ยาในขณะที่ยาอายุกระดูกเจริญมากแล้ว จะช่วยให้ความสูงสุดท้ายเพิ่มขึ้น

4.6 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ที่ขออนุมัติใช้ยากับผู้ป่วยตามทีระบุไว้ในข้อ 1⁺⁺

5. ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการให้ยา

5.1 ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้

Leuporelin acetate 11.25 มิลลิกรัม IM ทุก 12 สัปดาห์ หรือ

Triptorelin pamoate 11.25 มิลลิกรัม IM ทุก 12 สัปดาห์

- 5.2 หลังจากใช้ยาไปแล้ว 3-6 เดือน หากขนาดยาดังกล่าวไม่สามารถลดระดับฮอร์โมนลงได้ (peak LH หลังฉีดยา 1-2 ชั่วโมง ควรน้อยกว่า 3-4 IU/L) ให้ปรับขนาดยาตามความเหมาะสมโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

6. การประเมินผลการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

ให้ประเมินจากการตรวจทางคลินิกในทุกครั้งที่มารับยา (ทุก 12 สัปดาห์) ดังนี้

6.1.1 เด็กหญิง ประเมินจากการตรวจทางคลินิกแล้วไม่มีการขยายตัวของเต้านม ไม่มีตกขาว ไม่มี growth spurt หรือไม่มีอัตราความสูงเพิ่มขึ้นเร็วเหมือนเด็กวัยรุ่น

6.1.2 เด็กชาย ประเมินจากการตรวจทางคลินิกแล้วไม่มีการขยายตัวของอวัยวะเพิ่มขึ้น ไม่มี growth spurt หรือไม่มีอัตราความสูงเพิ่มขึ้นเร็วเหมือนเด็กวัยรุ่น

6.1.3 หากมีลักษณะของ puberty คือ ในเด็กหญิงพบการขยายตัวของเต้านม มีตกขาว หรือ ในเด็กชายพบอวัยวะขยายตัว หรือมีความสูงเพิ่มขึ้นเร็วเหมือนเด็กวัยรุ่น (ทั้งในเด็กหญิงและเด็กชาย) ต้องมีการเจาะระดับฮอร์โมน LH, FSH, Estradiol (ในเด็กหญิง) หรือ testosterone (ในเด็กชาย) หากผลการตรวจ peak LH หลังฉีดยา 1-2 ชั่วโมง สูงกว่า 3-4 IU/L ให้ปรับขนาดยาตามความเหมาะสมโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

6.2.1 ติดตามผื่นแพ้ยาที่อาจเกิดขึ้น หากพบให้เปลี่ยนตัวยา

6.2.2 ติดตามการเกิด sterile abscess บริเวณที่ฉีดยา หากพบให้เปลี่ยนตัวยา

7. เกณฑ์การหยุดยา

การหยุดยาให้พิจารณาอายุกระดูกเป็นหลัก คือให้หยุดยาเมื่ออายุกระดูก (bone age) 12-13 ปี ในเด็กหญิง หรือ 13.5-14.5 ปี ในเด็กชาย (อาจหยุดยาเมื่ออายุกระดูกน้อยกว่านี้ หากความสูงสุดท้ายจากการคำนวณใกล้เคียงปกติตามศักยภาพของพันธุกรรม) โดยอายุจริง (chronological age) ควรมากกว่า 9 ปีขึ้นไป ในเด็กหญิง และมากกว่า 10 ปีขึ้นไปในเด็กชาย (เนื่องจากต้องพิจารณาในด้านความพร้อมของร่างกาย จิตใจ หรือ maturity ของเด็กด้วย)

⁺⁺ โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ(2)