

Era of preservative-free anti-glaucoma: Efficacy & tolerability of PF Tafluprost 0.0015%

เรียบเรียงและออกแบบทดสอบโดย

ผศ.นพ.วีระวัฒน์ คีตดี

ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

Continuing Medical Education



วัตถุประสงค์เพื่อการศึกษา

1. เพื่อให้ทราบถึงผลข้างเคียงของสาร preservative ที่มีในยา anti-glaucoma
2. เพื่อให้ตระหนักถึงความสำคัญของการเลือกใช้ยา anti-glaucoma ชนิด preservative-free (PF)
3. เพื่อให้ทราบกลไกการออกฤทธิ์ ผลการศึกษาทางคลินิกด้าน efficacy, safety และ tolerability ของยา preservative-free Tafluprost 0.0015%

เนื้อหาประกอบด้วย

1. เป้าหมายและหลักการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคต้อหิน
2. ชนิด บทบาท และผลข้างเคียงของสาร preservative ในยา anti-glaucoma
 - 2.1 Preservative ที่ใช้บ่อยในยาหยอดตาและชนิดของผลข้างเคียงที่พบ
 - 2.2 ผลเสียทางคลินิกของสาร preservative ที่มีในยา anti-glaucoma
 - A. Conjunctival and corneal toxicity
 - B. Ocular surface disease
 - C. Trabecular meshwork damage
 - D. Poor adherence to eye drop and unfavorable surgical outcome
3. Efficacy และ tolerability ของยา PF Tafluprost 0.0015%
 - 3.1 ผลการศึกษาด้าน efficacy
 - 3.2 ผลการศึกษาด้าน safety และ tolerability
4. สรุป

1. เป้าหมายและหลักการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคต้อหิน (Goals and principles of glaucoma management)

ต้อหินเป็นโรคเรื้อรังที่อันตราย เป็นสาเหตุอันดับหนึ่งที่ทำให้ตาบอดชนิดถาวร ผู้ป่วยต้องรับการรักษาตลอดชีวิต เพื่อการระงับหรือชะลอการสูญเสียลานสายตา โดยเป้าหมายที่สำคัญที่สุดของการรักษาต้อหินคือ เพื่อให้ผู้ป่วยมี quality of vision และ quality of life ที่ดี¹⁻³ ด้วยการลดความดันลูกตา (intraocular pressure, IOP) โดยการให้ยา การเลเซอร์ หรือการผ่าตัดขึ้นกับระยะและความรุนแรงของโรค โดยการรักษาจะต้องมีผลข้างเคียงน้อย ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาและสะดวกในการใช้ การเลือกยาตัวใดให้ผู้ป่วยแต่ละคนใช้จะต้องพิจารณาอย่างถี่ถ้วนและรอบด้าน นอกจากพิจารณาว่าลดระดับ IOP ได้ถึงระดับตามเป้าหมายหรือไม่ ยาที่ดีจะต้องมีคุณสมบัติคือ

- Efficacy in achieving target IOP reduction and control circadian IOP variations
 - Good safety and tolerability for each individual patient
 - Ease to use and comply drug regimen
 - Reasonable cost
- นับตั้งแต่ ค.ศ.2002 จนถึงปัจจุบัน US-FDA ได้ให้การรับรอง prosta-

glandin analogues (PGAs) ซึ่งได้แก่ travoprost, tafluprost, latanoprost และ bimatoprost เป็น first-line anti-glaucoma medication เพราะสามารถลด IOP ได้มากกว่า 30% ควบคุม circadian IOP variations ได้ดี และใช้ง่ายเพียงวันละครั้ง⁴ อย่างไรก็ตาม เมื่อผู้ป่วยหยอดยา anti-glaucoma ทั้งกลุ่ม PGAs และ non-PGAs ไปเป็นเวลานาน กลับพบว่าผู้ป่วยมากกว่า 50% มีผลข้างเคียงที่ทำให้ไม่สบายตา⁴ ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตจนบางรายไม่ใช้ยา ซึ่งเป็นเพราะในยาแต่ละหยดนั้นนอกจาก active drug แล้ว ยังมีองค์ประกอบอย่างอื่นด้วย ซึ่งที่สำคัญคือสารกันเสีย หรือสาร preservative ในยา

2. ชนิด บทบาท และผลข้างเคียงของสาร preservative ในยา anti-glaucoma

2.1 Preservative ที่ใช้บ่อยในยาหยอดตาและชนิดของผลข้างเคียงที่พบ

ยาหยอดตาแต่ละชนิดนอกจากมี active drug แล้วยังมีสารสำคัญอีกหลายอย่าง ได้แก่ carrier vehicle, viscosity increasing agents, buffer-stabilizers และยาหยอดตาชนิดขวด ซึ่งมักเป็น multi-dose eye drop ยังต้องมีสาร preservatives เพื่อเป็น antimicrobial agent เพิ่มความสามารถของยาในการดูดซึมเข้าลูกตา และช่วย prolong shelf life โดยการป้องกัน biodegradation และ maintaining potency ของยา⁵ สาร preservative ในยา anti-glaucoma

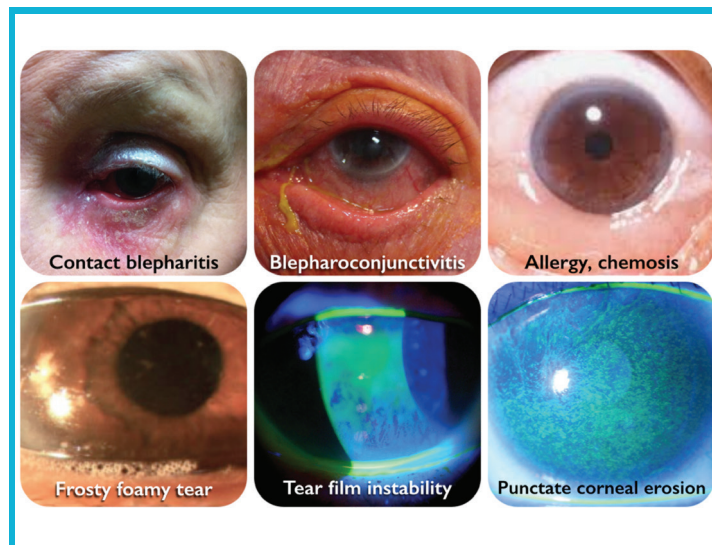
มี 2 กลุ่มคือ detergent preservative และ oxidizing preservative สารกลุ่ม detergent ได้แก่ benzalkonium chloride และ polyquaternium-1 หรือ polyquad และสารกลุ่ม oxidizing ได้แก่ purite และ soZia⁵ โดย benzalkonium chloride (BAK, 0.004%-0.02%) เป็นสารกันเสียที่ใช้ในยาหยอดตามากกว่าร้อยละ 70 ออกฤทธิ์เปลี่ยนแปลง cell membrane permeability ทำให้เกิด cell lysis และ necrosis แม้ความเข้มข้นของ BAK เพียงเล็กน้อยก็มีหลักฐานการกระตุ้นให้เกิด cell apoptosis⁶ ในทางคลินิกสามารถแบ่งอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยเมื่อหยอดยาที่มีสารกันเสียเป็น 4 ชนิด⁷ ตามชนิดของ reaction ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงอาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug reaction) ของผู้ป่วยเมื่อหยอดยาที่มีสารกันเสีย

(ตารางดัดแปลงจาก Stalmans I et al. Preservative-free treatment in glaucoma: who, when, and why? Eur J Ophthalmol 2013;23:518-25.)⁷

Reaction	กลไกการเกิด	อาการของผู้ป่วย	อาการแสดง
1. Allergy	Delayed-type hypersensitivity	Itching	Redness/chemosis
2. Toxicity	Direct cell damage	Burning/stinging	Redness/corneal epithelial damage
3. Intolerance	Irritation	Discomfort	Unspecific
4. Sensitivity	Individual low threshold	Discomfort	Unspecific

2.2 ผลเสียทางคลินิกของสาร preservative ที่มีในยา anti-glaucoma



รูปที่ 1

รูปที่ 1 แสดงอาการแสดงทางคลินิก (clinical signs) ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่เกิดจากยาและสาร preservative ในยา anti-glaucoma

ในบรรดาสาร preservative ที่ใช้ในยา anti-glaucoma พบว่า BAK ก่อให้เกิดผลข้างเคียงมากกว่า Polyquad[®] และ Purite[®] ที่ลำคณสาร preservative ทั้ง 3 ชนิดก่อให้เกิดโทษตามปริมาณและระยะเวลาที่ได้รับ (dose- and time-dependent toxicity) ซึ่งผลเสียทางคลินิกของ BAK ต่อผู้ป่วยต้อหิน มีดังนี้ (รูปที่ 1)^{5,8}

A. Conjunctival และ corneal toxicity

ผลของ BAK ต่อเยื่อตาเกิดจากโมเลกุลซึ่งเป็น detergent แทรกซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ และทำให้เกิดรู (gap) มีน้ำเข้าเซลล์ ทำให้เซลล์บวมแตกและตาย แม้จะได้รับ BAK ความเข้มข้นต่ำ ๆ ก็สามารถกระตุ้นให้เซลล์เยื่อตาเกิด apoptosis สูญเสีย goblet cell นอกจากนี้ ยังกระตุ้นให้เกิดการอักเสบในชั้น sub-epithelium ผู้ป่วยจะมีอาการตาแดง แสบตา คันตา มีขี้ตาสีขาว ตรวจตาพบ dermat-blepharo-conjunctivitis, conjunctival papillary reaction และ mucoid discharge⁹ ส่วนผลต่อกระจกตา ทำให้เซลล์ epithelium สูญเสีย microvilli เกิดรูที่เยื่อหุ้มเซลล์ชั้น stroma บวม โดยที่ชั้น epithelium บางลงและท้ายที่สุดเกิดภาวะ punctate epithelial erosion (PEE)¹⁰ BAK สามารถสะสมที่ชั้น epithelium และ stroma ของเยื่อตาและกระจกตาไปนานประมาณ 1 สัปดาห์ ภายหลังจากที่มี BAK เพียงครั้งเดียว^{11,12} อย่างไรก็ตาม พบว่าเมื่อผู้ป่วยเปลี่ยนมาใช้ยา preservative-free anti-glaucoma เช่น PF timolol และ PF Tafluprost 0.0015% พบว่าอาการและอาการแสดงจาก BAK toxicity ดีขึ้นภายใน 6-12 สัปดาห์¹³

B. Ocular surface disease (OSD)

ผู้ป่วยต้อหินมักเป็นผู้สูงอายุ ซึ่งปกติก็มีภาวะ OSD อยู่แล้ว หากเป็นโรคต้อหินและต้องหยอดยา anti-glaucoma ที่มีสาร preservative บ่อย ๆ เป็นระยะเวลานาน ย่อมทำให้ความรุนแรงของภาวะ OSD สูงตามไปด้วย Tsai และคณะ⁴ รายงานความชุกของ OSD ในผู้ป่วยต้อหินสูงถึงประมาณ 70% ภาวะ OSD หมายถึงโรคต้อหินที่มีพยาธิสภาพที่หนังตา, เยื่อตา, ชั้น pre-corneal tear film และกระจกตา โดยก่อให้เกิดโรค dry eye syndrome, meibomian gland dysfunction (MGD) และ blepharitis มีอาการสำคัญที่พบบ่อย 4 อย่างคือ 'burning/stinging', 'tearing', 'itchiness' และ 'blurred vision' อาการแสดงที่ตรวจพบ เช่น

- Blepharitis
- Conjunctival hyperemia
- Reduction in fluorescein tear break up time (TBUT)
- Conjunctival and corneal fluorescein staining

Nordmann และคณะ พบว่าผู้ป่วยต้อหินถึง 60% ที่มีอาการข้างต้นอย่างใดอย่างหนึ่ง และ 20% ของผู้ป่วยที่มีอาการครบทั้ง 4 อย่าง¹⁴ ความรุนแรงของภาวะ OSD สัมพันธ์กับความรุนแรงของต้อหินและจำนวนยา anti-glaucoma และภาวะ dry eye ที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ก่อนรับการรักษาต้อหิน^{4,5} กลไกการเกิดภาวะ OSD เป็น multifactorial โดยในผู้ป่วยต้อหินสาเหตุสำคัญเกิดจากการใช้ยาที่มีสาร preservative เนื่องจาก BAK ซึ่งเป็น detergent ทำให้แรงตึงผิวของ pre-corneal tear film ลดลง ความคงตัวของน้ำตาลลดลง น้ำตาระเหยเร็ว มี tear hyper-osmolality

เกิดกลุ่มอาการ dry eye มี superficial punctate epithelial erosions ซึ่งอาจอันตรายถึงขั้นที่ทำให้การมองเห็นลดลง^{15,16} การเปลี่ยนยา anti-glaucoma จากชนิดที่มีสาร preservative มาเป็น PF Tafluprost พบว่าทำให้น้ำตาที่มีความ osmolarity ลดลง ภาวะ ocular surface disease ดีขึ้นทั้งจากอาการ อาการแสดงและการตรวจทาง cytology^{13,16-19}

C. Trabecular meshwork (TM) damage

ผลเสียอีกประการของ BAK ที่สำคัญ มีการกล่าวถึงมากขึ้น และมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ยืนยันคือ BAK สามารถทำอันตรายต่อเซลล์ TM ทำให้จำนวนเซลล์ลดลง ผ่านกลไกการกระตุ้นเซลล์ apoptosis โดยการกระตุ้น oxidative stress, การเกิด DNA fragmentation และการเปลี่ยนแปลง gene expression²⁰ ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี พบว่า BAK กระตุ้นการเกิด DNA fragmentation ของ trabecular cell ได้สูงกว่าปกติ 2.4 เท่า²⁰ ซึ่งในทางปฏิบัติเมื่อใช้ยา anti-glaucoma ที่มี BAK ไปนาน ๆ หรือเมื่อเพิ่มปริมาณหรือความถี่ในการหยอดยา anti-glaucoma ที่มี preservative กลับพบว่าความคุม IOP ได้ยากขึ้น การศึกษาโดย Chang C และคณะ พบว่าการใช้ PF Tafluprost ส่งผลดีต่อ human TM cell line คือนอกจากจะปลอดภัยแล้วยังมีฤทธิ์ cytoprotective ต่อต้านผลเสียที่เกิดจาก BAK ได้อีกด้วย²¹

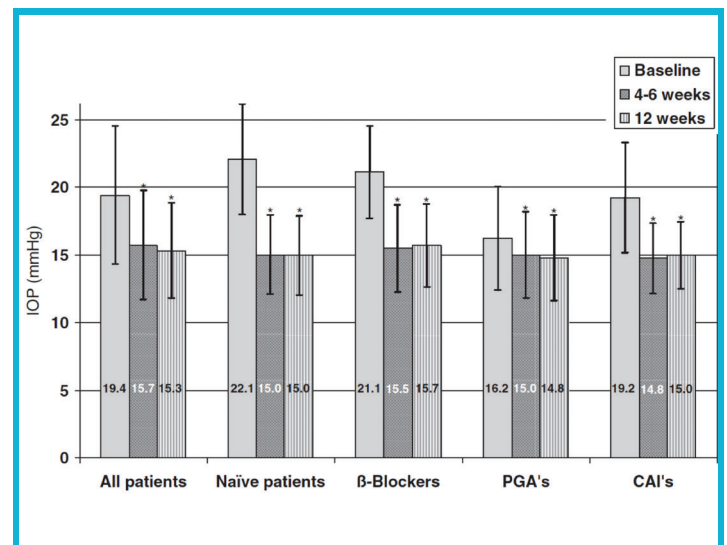
D. Poor adherence to eye drop และ unfavorable surgical outcome

การการหยอดยา anti-glaucoma ทำให้มีอาการไม่สบายตา ตาแดง แสบตา ระคายเคือง และตามัว ย่อมทำให้ผู้ป่วยหยอดยาได้ไม่ครบ หรืออาจหยุดการใช้ยา ซึ่งจะส่งผลเสียต่อการดำเนินโรคต่อหิน และ doctor-patient relationship การใช้ยากลุ่ม preservative-free ไม่ว่าจะในกลุ่ม beta-blocker และ Tafluprost ทำให้อาการข้างเคียงพบน้อยลง²² พบว่าผู้ป่วยหยอดยามี compliance สูงถึง 98% ในแง่ของการรักษาผู้ป่วยต่อหินด้วยการผ่าตัดวิธี trabeculectomy จะพบว่ามี success rate ต่ำ หากผู้ป่วยหยอด anti-glaucoma ที่มี preservative มานาน²³ เป็นเพราะสาร preservative โดยเฉพาะอย่าง BAK กระตุ้นกระบวนการอักเสบ ทำให้มีเซลล์อักเสบชนิด lymphocyte และเซลล์ fibroblast มากขึ้นในเยื่อตาส่วน sub-epithelium ของผู้ที่หยอดยาที่มี BAK มาเป็นเวลานาน หลังผ่าตัดทำให้เกิดภาวะ bleb fibrosis และ bleb failure ในที่สุด²³⁻²⁵ การเปลี่ยนยามาใช้ anti-glaucoma ชนิด preservative-free พบว่าทำให้ลดความเสี่ยงที่จะเกิด surgical failure มีโอกาสรับการผ่าตัดแล้วสามารถชะลอการดำเนินโรคได้ดีขึ้น ซึ่งหมายถึงการทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยต่อหินดีขึ้นตามไปด้วย

3. Efficacy และ tolerability ของยา PF Tafluprost 0.0015%

PF Tafluprost 0.0015% ได้รับการรับรองโดย US-FDA ในปี 2012 สำหรับรักษาโรคต่อหิน และภาวะความดันลูกตาสูง (ocular hypertension, OHT) โดยเป็น anti-glaucoma กลุ่ม PGAs ชนิดแรกและชนิดเดียวที่เป็นยา preservative-free ที่มีในสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย Tafluprost เป็น ester prodrug จะถูก hydrolyzed เป็น tafluprost acid และเป็น prostaglandin F_{2α} ในที่สุดออกฤทธิ์ผ่าน prostaglandin F prostanoind receptors ส่งผลเพิ่ม uveoscleral outflow ทำให้ความดันลูกตาลดลง¹⁹

3.1 ผลการศึกษาทางคลินิกด้าน efficacy ของยา PF Tafluprost 0.0015%
ประสิทธิภาพทางคลินิกของยา PF Tafluprost 0.0015% ในการลด IOP เปรียบเทียบกับยา Tafluprost ที่มีสาร preservative นั้นไม่แตกต่างกัน²⁶ การศึกษาขนาดใหญ่โดย Hommer และคณะ¹⁹ ซึ่งรายงานผลการศึกษาแบบพหุสถาบันในการใช้ PF Tafluprost 0.0015% ลด IOP เพื่อรักษาผู้ป่วยต่อหินและ OHT ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (naïve) และหากผู้ป่วยใช้ยาชนิดอื่นก็จะรักษาโดยใช้ PF Tafluprost รักษาแบบ add-on หรือ adjunctive และแบบ switch monotherapy การศึกษานี้มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 544 คน รวม 1,088 ตา เหตุผลหลักถึง 60% (330 คน) ที่ต้องเปลี่ยนมาใช้ PF Tafluprost คือยาเดิมยังลด IOP ไม่ได้ตามระดับ target IOP และอีกประมาณ 35% (194 คน) เกิดจากภาวะแทรกซ้อนและผลข้างเคียงจากยาหยอดชนิดเดิม ในแง่ประสิทธิภาพในการลด IOP นั้น หากให้การรักษาแบบ monotherapy ด้วย PF Tafluprost 0.0015% ในผู้ป่วย naïve ไป 12 สัปดาห์ พบว่าสามารถลด IOP ลงจาก 22.1 ± 4.0 mmHg เหลือ 15.0 ± 2.9 mmHg (P<0.001) หรือลดลง 32% จาก baseline กรณีที่เป็นการรักษาแบบ monotherapy ด้วยการ switch จากยากลุ่ม beta-blocker และ carbonic anhydrase inhibitor มาใช้ PF Tafluprost 0.0015% พบว่า IOP ลดลง 26% และ 22% จากค่า IOP baseline ตามลำดับ และหากผู้ป่วยใช้ยากลุ่ม PGAs มาก่อนก็ยังคงพบว่าการ switch มาใช้ PF Tafluprost 0.0015% ช่วยลด IOP จากค่า baseline ที่ใช้ยาเดิมลง 9% (รูปที่ 2) ซึ่งระดับ IOP ที่ลดลงมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 2

รูปที่ 2 กราฟแท่งแสดง IOP ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (*P<0.001) เมื่อให้การรักษาต่อหินด้วยยา PF Tafluprost 0.0015% แบบ monotherapy ไป 4-6 และ 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับ IOP ที่ baseline ในผู้ป่วยทั้งหมด (n=405), ผู้ป่วย naïve (n=45), ผู้ป่วยที่เคยใช้ยา beta-blocker (n=229), ผู้ป่วยที่เคยใช้ยา PGAs (n=124) และเคยใช้ยา CAI (n=69)

(ที่มาของรูป Hommer A et al. IOP-lowering efficacy and tolerability of preservative-free tafluprost 0.0015% among patients with ocular hypertension or glaucoma. Curr Med Res Opin 2010;26:1905-13)¹⁹

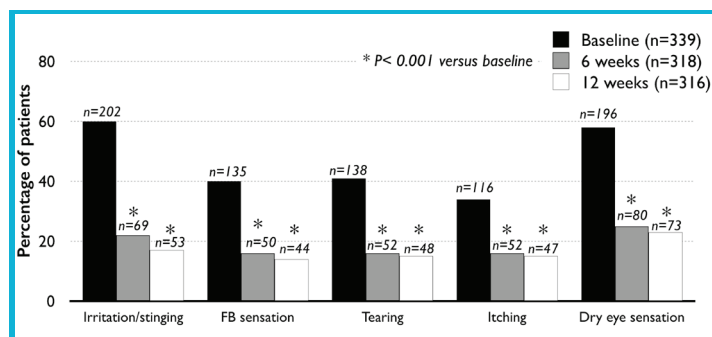
3.2 ผลการศึกษาทางคลินิกด้าน safety และ tolerability ของยา PF Tafluprost 0.0015%

• ผลด้าน safety และ tolerability ของยา PF Tafluprost 0.0015% เมื่อใช้รักษาแบบ monotherapy

Chabi A และคณะ²² รายงานผลการศึกษาแบบ randomized, double-masked, multicenter clinical trial พบว่า PF Tafluprost มี drug related adverse event ชนิดไม่รุนแรง 12% (39/320) เช่น ตาแดง (5%) แสบตา (4%) และคันตา (3%) ผู้ป่วยที่รักษาด้วย PF Tafluprost มี tolerability ต่อยาดี มีอัตราการหยุดยาเพราะผลข้างเคียงต่ำมากเพียง 1% (4/320) หากเปรียบเทียบกับการใช้ preserved latanoprost รักษาแบบเดียวกัน ซึ่งจะพบอาการตาแดง 12-47% หลังรักษา 12 สัปดาห์²⁷ ผลข้างเคียงอื่นที่จำเพาะกับยาหยอด PGAs อาทิ ขนตาวาว พบ 3% ที่ baseline และ 5% หลังรักษา 12 สัปดาห์ที่ไม่มีรายงานภาวะ prostanoid-associated periorbitopathy (PAP) ในการศึกษาครั้งนี้ แต่มีบางรายงานพบภาวะ deepening of the upper eyelid sulcus (DUES)²⁷⁻²⁹ หลังการใช้ BAK-preserved Tafluprost ประมาณ 10% ซึ่งใกล้เคียงกับ latanoprost และน้อยกว่า bimatoprost และ travoprost ซึ่งพบได้ถึง 50% ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานว่าการรักษาด้วย PF Tafluprost 0.0015% มีผลข้างเคียงจากยาชนิดรุนแรง

• ผลด้าน safety และ tolerability ของยา เมื่อใช้ในกรณีที่เปลี่ยนจากยา PGAs ชนิดมีสาร preservative มาใช้ PF Tafluprost 0.0015%

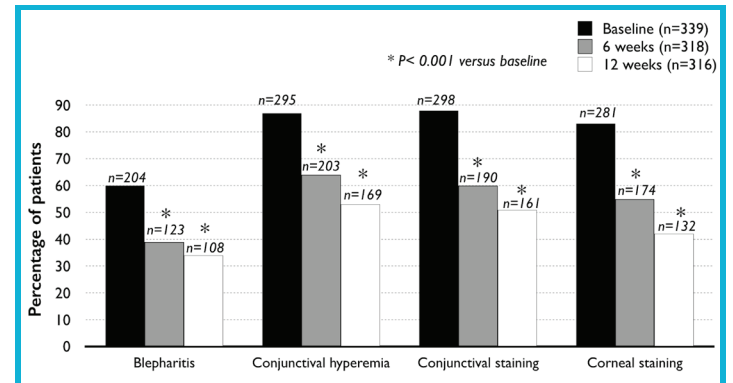
Uusitalo H และ The Switch Study Tafluprost Study Groups¹³ ศึกษาผู้ป่วยต้อหินที่เข้ายา BAK-preserved latanoprost 339 คนที่เปลี่ยนมาใช้ PF Tafluprost เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ โดยในแง่ของผลข้างเคียงพบว่าที่ baseline ซึ่งใช้ยา latanoprost ผู้ป่วยมีอาการ irritation/burning/stinging 60%, อาการ foreign body sensation 40%, น้ำตาไหล 40%, คันตา 34% และ sensation of dryness 58% และภายหลังเปลี่ยนมาใช้ PF Tafluprost เพียง 6 สัปดาห์ อัตราอาการการเกิดผลข้างเคียงเหล่านี้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังคงย่ำ ๆ ดีขึ้นเมื่อการศึกษาคืบหน้า 12 สัปดาห์ (รูปที่ 3) ส่วนอาการแสดงที่ baseline พบ blepharitis 60%, conjunctival hyperemia 87%, conjunctival staining 88% และ corneal staining 83% อาการแสดงเหล่านี้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปลี่ยนมาใช้ PF Tafluprost ทั้งที่ 6 และ 12 สัปดาห์ (รูปที่ 4)



รูปที่ 3

รูปที่ 3 กราฟแท่งแสดงอุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงเป็นร้อยละ ในผู้ป่วยต้อหินที่เข้ายา BAK-preserved latanoprost ที่ baseline และเมื่อเปลี่ยนมาใช้ PF Tafluprost 0.0015% เป็นเวลา 6 และ 12 สัปดาห์

(สรุปดัดแปลงจาก Uusitalo H, et al. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials. Clin Ophthalmol 2016;10:445-54.)¹³



รูปที่ 4

รูปที่ 4 กราฟแท่งแสดงอุบัติการณ์อาการแสดงของภาวะ ocular surface disease เป็นร้อยละ ในผู้ป่วยต้อหินที่เข้ายา BAK-preserved latanoprost ที่ baseline และเมื่อเปลี่ยนมาใช้ PF Tafluprost 0.0015% เป็นเวลา 6 และ 12 สัปดาห์

(สรุปดัดแปลงจาก Uusitalo H, et al. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials. Clin Ophthalmol 2016;10:445-54.)¹³

• ผลดีของยา PF Tafluprost 0.0015% ต่อ quality of life ผู้ป่วยต้อหิน Skaliky SE และคณะ³⁰ พบว่าเมื่อผู้ป่วยได้รับยาที่มี BAK มากกว่า 3 ครั้งต่อวัน จะสัมพันธ์กับคะแนน ocular surface disease index (OSDI) ที่สูงและมี QoL score ที่แย่ง นอกจากนี้ The Switch Study Tafluprost Study Groups¹³ ได้ประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยต้อหินก่อนและหลังการเปลี่ยนจาก BAK-preserved latanoprost มาใช้ยา PF Tafluprost 0.0015% เป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยใช้ validated questionnaire ชนิด 'The comparing the tolerability of ophthalmic medications (COMTOLY)³¹ พบว่าเมื่อผู้ป่วยเปลี่ยนมาใช้ยา PF Tafluprost 0.0015% ผลการประเมินด้านคุณภาพชีวิต พบว่าผู้ป่วย 72% พึงพอใจ PF Tafluprost เพราะมีผลข้างเคียงต่ำและไม่รู้สึกว่าการหยอดยาและผลข้างเคียงจากยากระทบคุณภาพชีวิต

4. สรุป (Conclusions)

การลด IOP ด้วยการเข้ายาถือเป็นวิธีการหลักในการป้องกันการดำเนินโรคต้อหิน เมื่อต้องหยอดยาเป็นเวลานานและอาจต้องรับการรักษาลดชีวิตการเลือกเข้ายาคิดนั้นแพทย์จะต้องคำนึงถึงผลรอบด้านดังที่ World's glaucoma

guidelines (American Academy of Ophthalmology, European Glaucoma Society และ Asia-Pacific Glaucoma Society) แนะนำว่าการรักษาที่ดีจะต้องสามารถ maintain visual function โดยมีผลข้างเคียงจากการรักษาน้อยที่สุด สามารถเพิ่ม adherence ของผู้ป่วยต่อการรักษา และส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น เพราะเป็นการรักษา ‘ผู้ป่วย’ ต้อหิน ไม่ใช่แค่เพียงรักษา ‘โรค’ ต้อหิน ยา prostaglandin analogs ซึ่งเป็น first-line anti-glaucoma ชนิด preservative-free ที่มีเพียงชนิดเดียวในประเทศไทยในปัจจุบัน ได้แก่ PF 0.0015% Tafluprost จึงเป็นทางเลือกที่ดีที่สุดสำหรับใช้รักษา ‘ผู้ป่วยต้อหิน’

References

- Canadian Ophthalmological Society Glaucoma Clinical Practice Guideline Expert Committee. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of glaucoma in the adult eye. *Can J Ophthalmol.* 2009;44 Suppl 1:S7.
- The South East Asia Glaucoma Interest Group. Asia Pacific Glaucoma Guidelines. In: Sasidharan R, editor. *The Asia Pacific Glaucoma Guidelines 2nd ed.* Hong Kong, China: Scientific Communications International; 2008. p. 17-29.
- The EGS Guideline 4th edition. European Glaucoma Society (Internet). 2014 [cited 2015 Aug 16]. Available from: http://www.icoph.org/dynamic/attachments/resources/egs_guidelines_4_english.pdf.
- Tsai JH, Derby E, Holland EJ, Khatana AK. Incidence and prevalence of glaucoma in severe ocular surface disease. *Cornea* 2006;25:530-52.
- Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:312-34.
- Tressler CS, Beatty R, Lemp MA. Preservative use in topical glaucoma medications. *Ocul Surf* 2011;9:140-58.
- Stalmans I, Sunaric Mégevand G, Cordeiro MF, et al. Preservative-free treatment in glaucoma: who, when, and why? *Eur J Ophthalmol* 2013;23:518-25.
- Epstein SP, Ahdoof M, Marcus E, Asbell PA. Comparative toxicity of preservatives on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:113-9.
- Buron N, Mischeau O, Cathelin S, et al. Differential mechanisms of conjunctival cell death induction by ultraviolet irradiation and benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4221-30.
- Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004; 23: 490-6.
- Campagna P, Macri A, Rolando M, Calabria G. Chronic topical eye preservative-free beta-blocker therapy effect on the ocular surface in glaucomatous patients. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1997;224:53.
- Debbasch C, Brignole F, Pisella PJ, et al. Quaternary ammoniums and other preservatives' contribution in oxidative stress and apoptosis on Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:642-52.
- Uusitalo H, Egorov E, Kaamiranta K, et al. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials. *Clin Ophthalmol* 2016;10:445-54.
- Nordmann JP, Auzanneau N, Ricard S, et al. Vision related quality of life and topical glaucoma treatment side effects. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:75.
- Liesegang TJ. Conjunctival changes associated with glaucoma therapy: implications for the external disease consultant and the treatment of glaucoma. *Cornea* 1998;17:574-83.
- Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:341-9.
- Januleviciene I, Derkac I, Grybauskiene L. Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:103-9.
- Hommer A, Kimmich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost. *Clin Ophthalmol* 2011;5:623-31.
- Hommer A, Mohammed Ramez O, Burchert M, Kimmich F. IOP-lowering efficacy and tolerability of preservative-free tafluprost 0.0015% among patients with ocular hypertension or glaucoma. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1905-13.
- Hamard P, Blondin C, Debbasch C, et al. In vitro effects of preserved and unpreserved antiglaucoma drugs on apoptotic marker expression by human trabecular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:1037-43.
- Chang C, Zhang AQ, Kagan DB, et al. Mechanisms of benzalkonium chloride toxicity in a human trabecular meshwork cell line and the protective role of preservative-free tafluprost. *Clin Exp Ophthalmol* 2015;43:164-72.
- Chabi A, Varma R, Tsai JC, et al. Randomized clinical trial of the efficacy and safety of preservative-free tafluprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2012;153:1187-96.
- Baudouin C. Mechanisms of failure in glaucoma filtering surgery: a consequence of antiglaucomatous drugs? *Int J Clin Pharmacol Res* 1996;16:29-41.
- Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999;106:556-63.
- Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1446-54.
- Hamacher T, Airaksinen J, Saarela V, et al. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)* 200.
- Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP; XLT Study Group. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol* 2003;135:688-703.
- Sakata R, Shirato S, Miyata K, Aihara M. Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus on treatment with a tafluprost ophthalmic solution. *Jpn J Ophthalmol* 2014;58:212-7.
- Maruyama K, Shirato S, Tsuchisaka A. Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus after topical use of travoprost ophthalmic solution in Japanese. *J Glaucoma* 2014;23:160-3.
- Skalicky SE, Goldberg I, McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2012;153:1003.
- Barber BL, Strahlman ER, Laibovitz R, et al. Validation of a questionnaire for comparing the tolerability of ophthalmic medications. *Ophthalmology* 1997;104:334-42.

- 1) ข้อใดเป็นหลักการในการพิจารณาเลือกใช้ยา anti-glaucoma ที่เหมาะสมเพื่อส่งเสริมคุณภาพชีวิตผู้ป่วยต้อหิน
 - A. Good efficacy in IOP control
 - B. Good safety and tolerability
 - C. Easy to use
 - D. All of above

- 2) ข้อใดต่อไปนี้ผิดเกี่ยวกับสาร preservative ที่ใช้ในยา anti-glucoma
 - A. สาร preservative ที่ใช้บ่อยที่สุด คือ benzalkonium chloride (BAK)
 - B. ผลเสียของ preservative ทั้ง BAK, Polyquad[®] และ Purite[®] เป็น dose- and time-dependent toxicity
 - C. BAK เป็นสาร preservative กลุ่ม detergent ทำให้เกิดเซลล์ apoptosis และ necrosis
 - D. BAK ไม่สะสมที่ชั้น epithelium และ stroma ของเยื่อบุตาและกระจกตา

- 3) ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยา anti-glaucoma ที่มีสาร preservative ต่อดวงตา
 - A. การใช้ยา BAK-preserved anti-glaucoma ไปนาน ๆ สัมพันธ์กับผลการผ่าตัด trabeculectomy ที่ไม่ดี
 - B. การใช้ยา BAK-preserved anti-glaucoma ทำให้ค่า osmolarity ของน้ำตาสูงขึ้น
 - C. PF Tafluprost มีฤทธิ์ cytoprotective ต่อด้านผลเสียที่เกิดจาก BAK ต่อดีเทล trabecular meshwork
 - D. ถูกทุกข้อ

- 4) ความชุกของภาวะ ocular surface disease (OSD) ที่พบในผู้ป่วยโรคต้อหินคือ
 - A. 40%
 - B. 50%
 - C. 60%
 - D. 70%

- 5) ข้อใดผิดเกี่ยวกับภาวะ OSD ที่พบในผู้ป่วยโรคต้อหินที่ใช้ยา anti-glaucoma
 - A. OSD เป็นโรคที่มีพยาธิสภาพเฉพาะที่เยื่อบุตาและกระจกตา
 - B. ความรุนแรงของ OSD สัมพันธ์กับความรุนแรงของต้อหินและจำนวนยา anti-glaucoma
 - C. การเปลี่ยนยา anti-glaucoma จากชนิดที่มีสาร preservative มาเป็น PF Tafluprost พบว่าช่วยลด tear osmolarity ลง
 - D. อาการและอาการแสดงของ OSD ดีขึ้นภายใน 6 สัปดาห์ หลังเปลี่ยนจาก BAK-preserved anti-glaucoma มาใช้ยา preservative-free anti-glaucoma

- 6) ในปัจจุบันประเทศไทยมียา anti-glaucoma กลุ่ม non-fixed combination prostaglandin analogues (PGAs) ชนิดใดที่เป็นยากกลุ่ม preservative-free
 - A. Tafluprost
 - B. Travoprost
 - C. Latanoprost
 - D. Bimatoprost

- 7) ข้อใดผิดเกี่ยวกับยา preservative-free Tafluprost 0.0015%
 - A. Tafluprost จะถูก hydrolyzed เป็น tafluprost acid และเป็น prostaglandin F_{2α}
 - B. ออกฤทธิ์ผ่าน prostaglandin F prostanoïd receptors
 - C. ทำให้ IOP ลดลงโดยการลดการสร้าง aqueous humor
 - D. ยามีความจำเพาะกับ prostanoïd receptors สูง จึงไม่ค่อยส่งผลกระทบต่อหลอดเลือด ทำให้ตาไม่ค่อยแดง

- 8) ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ efficacy ของยา preservative-free Tafluprost 0.0015% จากการศึกษาทางคลินิก
 - A. ประสิทธิภาพของยา PF Tafluprost 0.0015% ดีกว่ายา Tafluprost ที่มีสาร preservative
 - B. การรักษาแบบ monotherapy ด้วย PF Tafluprost 0.0015% ในผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ยาใด ๆ มาก่อน (naïve) พบว่า IOP ลดลงประมาณ 30%
 - C. หากใช้ยากกลุ่ม PGAs มาก่อน พบว่าการ switch มาใช้ PF Tafluprost 0.0015% ไม่สามารถช่วยลด IOP จากค่า baseline เดิมได้อีก
 - D. ไม่มีข้อใดถูกต้อง

- 9) ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับผลทางคลินิกของ PF Tafluprost 0.0015% ในแง่ safety และ tolerability
 - A. การรักษาด้วย PF Tafluprost มี tolerability ต่อยาดี มีอัตราการหยุดยาเพราะผลข้างเคียงเพียง 1%
 - B. หลังเปลี่ยนจาก BAK-preserved latanoprost มาใช้ PF Tafluprost 6 สัปดาห์ อาการและอาการแสดงของ OSD ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
 - C. The Switch Study Tafluprost Study Groups พบว่าหลังเปลี่ยนจาก BAK-preserved latanoprost มาใช้ยา PF Tafluprost ผลการประเมินด้านคุณภาพชีวิตพบว่าผู้ป่วยประมาณ 70% พึงพอใจ PF Tafluprost
 - D. ถูกทุกข้อ

- 10) ผู้ป่วยต้อหินในข้อใดเหมาะที่จะใช้ยา preservative-free Tafluprost 0.0015%
 - A. มีประวัติแพ้ยาที่มีสาร preservative ไม่ว่าจะเป็น BAK, Polyquad[®] และ Purite[®]
 - B. มีอาการหรืออาการแสดงของภาวะตาแห้ง และ OSD
 - C. อาจต้องใช้ยาหยอดตาหลายชนิดและอาจต้องการผ่าตัดต้อหินเพื่อลด IOP
 - D. ถูกทุกข้อ

กระดาษคำตอบ

กรุณาเขียนตัวบรรจงและกรอกข้อมูลให้ชัดเจน

นพ./พญ. นามสกุล แพทย์สาขา

ที่อยู่

โทรศัพท์

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพ

ให้ทำเครื่องหมาย X (กากบาท) ในช่องว่างที่ถูกต้องที่สุดเพียงคำตอบเดียว

ANSWER	A	B	C	D	E
<p>Era of preservative-free anti-glaucoma: Efficacy & tolerability of PF Tafluprost 0.0015%</p> <hr/> <p>เลขที่ 3-3220-000-9310/170201</p> <p>หมดเขตรับกระดาษคำตอบภายในเดือน เมษายน 2560</p>	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
	6				
	7				
	8				
	9				
	10				

โปรดส่งกระดาษคำตอบของท่านมาที่ กองบรรณาธิการ เมดิคอลโฟกัส บริษัท ลักกี้ สตาร์ มีเดีย จำกัด เลขที่ 69 ซอยจรัญสนิทวงศ์ 49/1 แขวงบางบำหรุ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700 โทร. 0 2886 5656 **ภายในระยะเวลา 3 เดือน** ทางกองบรรณาธิการจะจัดส่งกระดาษคำตอบทั้งหมดไปที่ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ (ศ.นพ.) เพื่อตรวจคำตอบ ชำระระเบียบ และเก็บเครดิตให้ท่านต่อไป

หมายเหตุ แพทย์ผู้ตอบคำถามถูกต้องอย่างน้อย 3 ใน 5 ข้อ จะได้รับ 1 หน่วยกิตชั่วโมง กรณี 1 ชุดคำถามมี 5 ข้อ
 แพทย์ผู้ตอบคำถามถูกต้องอย่างน้อย 6 ใน 10 ข้อ จะได้รับ 2 หน่วยกิตชั่วโมง กรณี 1 ชุดคำถามมี 10 ข้อ

**กรุณายำส่งกระดาษคำตอบทางโทรสาร
 (กระดาษคำตอบสามารถถ่ายเอกสารได้)**





ติดต่อ

กรุณาส่ง

บริษัท สักกี้ สตาร์ มีเดีย จำกัด
(กองบรรณาธิการ เมดิคอลโฟกัส)

69 ซอยจรัญสนิทวงศ์ 49/1

แขวงบางบำหรุ เขตบางพลัด

กรุงเทพฯ 10700

