

การศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงระยะยาวการให้ยา oxyphencyclimine เพื่อคลายกระเพาะปัสสาวะของผู้ป่วยบาดเจ็บที่ไขสันหลัง

มารยาท อภิสริยะกุล, พ.บ., ภัทรา วัฒนพันธุ์ พ.บ., ว.ว. เวชศาสตร์ฟื้นฟู,
อภิชนา ไชวินทะ, พ.บ., อ.ว. เวชศาสตร์ฟื้นฟู
ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ABSTRACT

Long-term efficacy and side effects of oxyphencyclimine as a bladder relaxant in spinal cord injured patients.

Apisariyakul M, Wattanapan P, Kovindha A.

*Department of Rehabilitation Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University.

Objectives: To study long-term efficacy and side effects of oxyphencyclimine (OXP) in the treatment of neurogenic overactive bladder

Study design: Retrospective-prospective study

Setting: Outpatient department and Rehabilitation ward, Maharaj hospital, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Subjects: Patients with spinal cord lesion/injury (SCI)

Methods: Medical records of patients who had taken OXP for more than 6 months were reviewed. Frequency of incontinence per day and the detrusor pressure (Pdet) were compared before and after taking OXP to prove drug efficacy. Serum creatinine (Cr), ultrasound of kidney, VCUG and side

effects were evaluated. Then all data were statistically analyzed.

Results: There were 64 patients who have taken OXP for more than 6 months. Forty six of 62 patients (74%) have decreased Pdet or Pdet of less than 40 cmH₂O; and 25 of 33 patients have decreased episodes of incontinence. Dry mouth (65%) was the most common side effect, 50% of the patients had constipation, 32% bloating. One patient had serum Cr rising (> 1.5). Five patients had hydronephrosis, 2 patients had vesical calculi and 7 had VUR. Ten patients (16%) had to switch to another bladder relaxant due to high Pdet (5 patients), no change in incontinence (3 patients), vesicoureteral reflux with Cr rising (1 patient) and low bladder capacity (1 patient).

Conclusion: This confirms that prolonged use of oxyphencyclimine showed good drug efficacy without serious side effects. It costs much less than other available bladder relaxants. Therefore, oxyphencyclimine should be the first line drug for treatment of neurogenic overactive bladder in patients with spinal cord lesion in the developing countries.

Key words: oxyphencyclimine, spinal cord injury

J Thai Rehabil Med 2007; 17(2): 57 - 63

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงระยะยาวของยา oxyphencyclimine (OXP) ที่ใช้คลายกระเพาะปัสสาวะของผู้ป่วยบาดเจ็บที่ไขสันหลัง

รูปแบบการวิจัย: การศึกษาย้อนหลังและไปข้างหน้า

สถานที่ทำการวิจัย: หอผู้ป่วยฟื้นฟูสภาพ และห้องตรวจผู้ป่วยนอก รพ. มหาราชนครเชียงใหม่

กลุ่มประชากร: ผู้ป่วยบาดเจ็บที่ไขสันหลังเคยได้รับยา OXP ต่อเนื่องนานกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน

วิธีการศึกษา: เก็บรวบรวมและเปรียบเทียบข้อมูลก่อนและหลังได้รับยาของผู้ป่วยบาดเจ็บที่ไขสันหลังที่เคยได้รับยา OXP วิเคราะห์ประสิทธิภาพของยาจากประวัติปัสสาวะซึมและความดันที่เกิดจากกระเพาะปัสสาวะหดตัว (detrusor pressure, Pdet) ประเมินความปลอดภัยการใช้ยาจาก creatinine ในเซรุ่ม (Cr) การตรวจดูไตและกระเพาะปัสสาวะโดยอัลตราซาวด์และ voiding cystourethrography (VCUG) และสอบถามผลข้างเคียงของยา

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วย 64 คน ที่ได้รับยา OXP นานกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน จากผลการตรวจจวิทยาของแพทย์ของผู้ป่วย 62 คน พบว่า ร้อยละ 74 มี Pdet ลดลง หรือน้อยกว่า 40 ซม.น้ำ ผู้ป่วยมีปัสสาวะเล็ดราว 33 คน ทั้งนี้ร้อยละ 76 มีความถี่ของปัสสาวะเล็ดราวลดลง 61 คนรายงานผลข้างเคียงของยา โดยร้อยละ 65

Correspondence to: Dr. Marayard
Apisariyakul, Department of Rehabilitation Medicine, Chiang Rai Hospital,
Chiang Rai 57000, Thailand.
e-mail: tikapisari@yahoo.com,

ปากแห้งคอแห้ง ร้อยละ 50 ท้องผูก ร้อยละ 32 ท้องอืดแน่นท้อง ผู้ป่วย 2 คนมี Cr > 1.5 มก./ดล. พบไตบวม 5 คน มีนิ่วในกระเพาะปัสสาวะ 2 คน จากผล VCUG (n=20) พบว่าปัสสาวะไหลย้อนขึ้นไต 7 คน มีผู้ป่วย 10 คนต้องเปลี่ยนยา (ร้อยละ 16) สาเหตุการเปลี่ยนยาเนื่องจากมี Pdet สูงขึ้น (5 คน) มีปัสสาวะเล็ดราดเท่ากับก่อนกินยา (3 คน) มีปัสสาวะไหลย้อนขึ้นไตร่วมกับการทำงานของไตผิดปกติ (1 คน) และ กระเพาะปัสสาวะเล็กลง (1 คน)

สรุป: ผลการศึกษาครั้งนี้ยืนยันเมื่อใช้ยา oxyphencyclimine ในระยะยาว ยายังคงมีประสิทธิภาพเป็นส่วนใหญ่ และไม่เพิ่มผลข้างเคียงที่เป็นอันตราย ดังนั้นยาตัวนี้จึงสมควรเป็นยาตัวแรกที่แพทย์เลือกใช้เพื่อคลายกระเพาะปัสสาวะของผู้ป่วยบาดเจ็บที่ไขสันหลังในประเทศกำลังพัฒนาเนื่องจาก oxyphencyclimine มีราคาถูกมากเมื่อเทียบกับยาอื่นในกลุ่มเดียวกัน

คำสำคัญ: ยาคลายกระเพาะปัสสาวะ ผู้ป่วยบาดเจ็บที่ไขสันหลัง

เวชศาสตร์ฟื้นฟูสาร 2550; 17(2): 57 - 63

บทนำ

ปัจจุบัน ผู้ป่วยบาดเจ็บหรือเป็นโรคของไขสันหลัง (Spinal Cord Injury, SCI) จำนวนมากมีกระเพาะปัสสาวะทำงานผิดปกติจากระบบประสาท (neurogenic bladder dysfunction) ซึ่งทำให้เกิดปัญหาเกี่ยวกับการควบคุมการปัสสาวะ เช่น ถ่ายปัสสาวะไม่ออก ปัสสาวะออกไม่หมด ปัสสาวะเล็ดราด ไม่สามารถกลั้นได้ และถ่ายปัสสาวะบ่อย ซึ่งปัญหาดังกล่าวส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย.⁽¹⁾

แนวทางปฏิบัติสำหรับผู้บาดเจ็บที่ไขสันหลังที่มีภาวะกระเพาะปัสสาวะทำงานผิดปกติจากระบบประสาท มีหลายวิธี เช่น การคาสายสวนปัสสาวะ (indwelling

catheterization, ID) การใช้ trigger reflex voiding โดยการเคาะหรือกระตุ้น การใช้ condom ต่อลงถุง (condom catheter) และการสวนปัสสาวะเป็นครั้ง (clean intermittent catheterization, CIC) จากการรวบรวมรายงาน (2001) พบว่าการใช้วิธีสวนปัสสาวะเป็นครั้งเป็นวิธีที่เหมาะสมที่สุด ทำให้มีภาวะแทรกซ้อนน้อย.⁽²⁾ ปัจจุบันการฟื้นฟูระบบขับถ่ายปัสสาวะของผู้ป่วย SCI คือ มีการกักเก็บและขับถ่ายปัสสาวะออกเป็นเวลาเลียนแบบภาวะปกติ นั่นคือ หลีกเลี่ยงการคาสายสวนปัสสาวะ ความดันในกระเพาะปัสสาวะต้องไม่สูง ควบคุม/ลดการบีบตัวของกระเพาะปัสสาวะด้วยยากลายกระเพาะปัสสาวะ สวนปัสสาวะออกเป็นครั้ง ไม่ให้ปัสสาวะเหลือค้าง เพื่อป้องกันการติดเชื้อและคงสภาพการทำงานของไตให้เป็นปกติ.⁽¹⁾

ยาคลายกระเพาะปัสสาวะที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน ได้แก่ tolterodine, oxybutynin, trospium chloride, propiverine ซึ่งมีการศึกษาหลายการศึกษาที่พบว่ามีประสิทธิภาพช่วยยับยั้งภาวะปัสสาวะหดเกร็งตัวมากกว่าปกติได้อย่างมีนัยสำคัญจึงได้รับการยอมรับในระดับดี (grade of recommendation A)⁽³⁻¹¹⁾ เนื่องจากยาดังกล่าวมีราคาแพง จึงเป็นข้อจำกัดสำหรับผู้ป่วยในประเทศไทยซึ่งส่วนใหญ่มีปัญหาทางเศรษฐกิจ ดังนั้นภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟูจึงได้นำยา oxyphencyclimine (OXP) ซึ่งเป็นยา (antispasmodic) ที่อดีตใช้เพื่อคลายการหดเกร็งของกระเพาะอาหารของผู้ป่วยที่มีโรคกระเพาะอาหารและมีราคาถูกมาใช้เพื่อคลายกระเพาะปัสสาวะที่หดเกร็งตัวมากกว่าปกติ. วสุวัฒน์ กิตติสมประยูรกุล และ อภิชนา โสมวิริยะ (2543) ได้ศึกษาและรายงานการใช้ยา OXP เพื่อควบคุมปัสสาวะเล็ดราดที่เกิดกับผู้ป่วยบาดเจ็บที่ไขสันหลังในระยะสั้นพบว่าหลังให้ยา 2 สัปดาห์ ปริมาณปัสสาวะเล็ดราดลดลง ปริมาณปัสสาวะที่สวนได้เพิ่มขึ้น และ

ความดันที่เกิดจากกระเพาะปัสสาวะบีบตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งผลข้างเคียงของยาไม่รุนแรง และผู้ป่วยยอมรับได้.⁽¹²⁾ ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาประสิทธิภาพของยา OXP และผลข้างเคียงในระยะยาว เพื่อนำผลการศึกษาวินิจฉัยไปใช้ประกอบการตัดสินใจเลือกใช้ยาสำหรับผู้ป่วยให้เหมาะสมและเกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุดต่อไป และเพื่อเป็นข้อมูลสนับสนุนในการคัดเลือกยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติในอนาคต.

วิธีการศึกษา

กลุ่มประชากร

ผู้ป่วยบาดเจ็บหรือเป็นโรคไขสันหลังที่มารับการตรวจทางยูโรพลศาสตร์ หรือปัสสาวะพลวัต (urodynamic study) ที่ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู ระหว่าง เดือน ก.พ. - ส.ค. 2548 และยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยโดยสมัครใจ ทั้งนี้งานวิจัยนี้ได้รับความเห็นชอบและรับรองการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (inclusion criteria)

- ผู้ป่วยบาดเจ็บหรือเป็นโรคของไขสันหลังที่มีภาวะกระเพาะปัสสาวะหดตัวเกร็งมากกว่าปกติ
- ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจทางยูโรพลศาสตร์ ที่ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2540-ปัจจุบัน
- รับประทาน OXP ต่อเนื่องมานานกว่า 6 เดือน (ขาดยาไม่เกิน 1 เดือน)
- มีผลการตรวจทางยูโรพลศาสตร์ ก่อนและหลังได้รับยา OXP
- ผู้ป่วยยินยอมให้ข้อมูลและลงชื่อในใบยินยอม (inform consent)

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

- ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการซักประวัติหรือตอบแบบสอบถาม เช่น ความรู้สึกตัวไม่ดี

- ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดระหว่างได้รับยา OXP

ขั้นตอนการวิจัย

- คัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับยา OXP ต่อเนื่องนานมากกว่า 6 เดือน (ขาดยาไม่เกิน 1 เดือน) และอยู่ในเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย จากการทบทวนรายงานผลการตรวจจุโรพลศาสตร์และเวชระเบียนผู้ป่วยใน-นอก
- บันทึกข้อมูลดังต่อไปนี้
 - ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ ประวัติ การเจ็บป่วย การวินิจฉัย ระยะเวลาตั้งแต่บาดเจ็บจนถึงปัจจุบัน
 - ประวัติการปัสสาวะ ผลการตรวจจุโรพลศาสตร์ ผลข้างเคียงของยา (สอบถามโดยตรงจากผู้ป่วยที่ได้มารับการตรวจ หรือโทรศัพท์สอบถาม หรือส่งแบบสอบถามทางไปรษณีย์ให้ผู้ป่วยตอบ) ระดับ serum creatinine (Cr) และผลการตรวจอัลตราซาวด์ (ultrasound, US) หรือผลการตรวจทางรังสี voiding cystourethrography (VCUG)

วิธีวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

โดยใช้โปรแกรม SPSS

- ใช้ paired t-test และ Wilcoxon's signed rank test เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาจาก
 - ความดันที่เกิดจากกระเพาะปัสสาวะ (detrusor pressure in filling phase, Pdet)
 - ความจุเมื่อกระเพาะปัสสาวะบีบตัวครั้งแรก (volume at 1st uninhibited contraction)
 - ความจุปัสสาวะสูงสุดจากบันทึกการขับถ่ายปัสสาวะ (maximum bladder capacity จาก voiding diary)
 - ความรุนแรงของปัสสาวะเล็ดราด (urinary incontinence) โดยแบ่ง

ระดับความรุนแรงของปัสสาวะเล็ดราด ดังต่อไปนี้⁽¹³⁾

- 0 = ไม่เล็ดราดเลย
- 1 = 1 ครั้งต่อสัปดาห์ หรือน้อยกว่า
- 2 = 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์
- 3 = 1 ครั้งต่อวัน
- 4 = หลายครั้งต่อวัน
- 5 = ทุกเวลา

- ใช้สถิติเชิงพรรณนาคิดเป็นร้อยละ
 - การทำงานของไต (serum Cr) ภาวะแทรกซ้อนระบบทางเดินปัสสาวะ (ผลตรวจ US หรือ VCUG)
 - ระดับความรุนแรงของผลข้างเคียงของยา

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

มีผู้ป่วย 64 คนที่กินยาต่อเนื่องนานกว่า 6 เดือน และขาดยาไม่เกิน 1 เดือน เป็นผู้ชาย 49 คน และผู้หญิง 15 คน อายุเฉลี่ย 37 ± 13 ปี (16-72 ปี) อัมพาตทั้งตัว 21 คน และอัมพาตครึ่งท่อน 43 คน อัมพาตชนิดสมบูรณและไม่สมบูรณจำนวน 42 และ 22 คน ตาม

ลำดับ พบว่าร้อยละ 88 ของพยาธิสภาพที่ไขสันหลังเกิดจากอุบัติเหตุ, ร้อยละ 5 จากการติดเชื้อ, ร้อยละ 2 จากเนื้องอก, ร้อยละ 2 โรค multiple sclerosis และ ร้อยละ 3 จากสาเหตุอื่น ๆ ส่วนระยะเวลาตั้งแต่ได้รับบาดเจ็บจนถึงวันที่เก็บข้อมูลเฉลี่ย 79 ± 70 เดือน (9-330 เดือน) ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 26 ± 21 เดือน (6-84 เดือน) มีผู้ป่วยคาสาายสวนปัสสาวะ 26 คน และผู้ป่วยสวนปัสสาวะเป็นครั้ง 38 คน

ประสิทธิภาพของยา

จากผลจุโรพลศาสตร์ของผู้ป่วยทั้งหมด 62 คน เมื่อเทียบก่อนและหลังได้รับยาระยะยาว พบว่ามีผู้ป่วย 46 คน (ร้อยละ 74) ที่มี Pdet ลดลงหรือต่ำกว่า 40 ซม.น้ำ ผู้ป่วย 24 คน (ร้อยละ 37) มีความจุเมื่อกระเพาะปัสสาวะหดตัวครั้งแรกเพิ่มขึ้น ซึ่งเมื่อเทียบค่าเฉลี่ย Pdet และ ความจุเมื่อกระเพาะปัสสาวะหดตัวครั้งแรกก่อนและหลังได้รับยาระยะยาวพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และผลการเปรียบเทียบหลังได้รับยาครั้งแรกและระยะยาวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังตารางที่ 1

	I ก่อนได้ยา	II หลังได้ยาครั้งแรก (< 6 เดือน)	III หลังได้ยาระยะยาว (≥ 6 เดือน)	p-value
Maximum detrusor pressure (cmH2O)				
median (min – max)	56.5 (19–143)	34.5 (0–78)	35 (0–117)	I vs II 0.00
mean ± SD	59.61 ± 25.10	35.86 ± 20.66	34.25 ± 27.12	II vs III 0.25
Volume at initial contraction (ml)				
median (min – max)	108.5 (9 – 416)	200 (47 – 390)	199 (20 – 357)	I vs III 0.00
mean ± SD	125.34 ± 80.36	187.24 ± 94.99	182.0 ± 93.86	I vs II 0.01
Maximum bladder capacity (ml)				
median (min – max)	370 (150–600)	475 (320–600)	450 (300–600)	II vs III 0.16
mean ± SD	377.89 ± 115.30	472.00 ± 76.82	439.00 ± 90.76	I vs III 0.13

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าสูงสุดและต่ำสุด ของค่าความดันกระเพาะปัสสาวะบีบตัวสูงสุด ความจุเมื่อกระเพาะปัสสาวะบีบตัวครั้งแรก และความจุกระเพาะปัสสาวะจากบันทึกการขับถ่ายปัสสาวะ

จากการบันทึกการขับถ่ายปัสสาวะ และสอบถามประวัติย้อนหลัง ข้อมูลทั้งหมด 33 คน พบว่า หลังได้ยาผู้ป่วย 3 คน มีปัสสาวะเล็ดราดมากขึ้น 5 คน ไม่เปลี่ยนแปลง 25 คน มีความรุนแรงของปัสสาวะเล็ดราดลดลงอย่างน้อย 1 ระดับ (ร้อยละ 76) ดังตารางที่ 2, 3

18 ใจสั้น ร้อยละ 15 ตาพร่า ร้อยละ 10 เวียนหัว และร้อยละ 3 ไบหน้าร้อนนุบวบ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยอมรับและแก้ไขได้ เช่น ดื่มน้ำเพิ่มขึ้นเพื่อลดอาการปากและคอแห้ง (ร้อยละ 90), ใช้วิธีปรับอาหาร (ร้อยละ 30) หรือใช้ยาละลาย (ร้อยละ 70) เพื่อแก้ไขการขับถ่ายอุจจาระลำบาก

	ระดับความรุนแรงของปัสสาวะเล็ดราด						รวม
	0 ไม่เล็ดราด	1 ≤ 1/สัปดาห์	2 > 1/สัปดาห์	3 1/วัน	4 > 1/วัน	5 ทุกเวลา	
ก่อนได้รับยา (คน)	2	6	2	0	16	10	36
หลังได้รับยาครั้งแรก (คน)	13	5	4	2	4	0	28
หลังได้รับยาระยะยาว (คน)	15	8	6	1	8	0	38

ตารางที่ 2 ความรุนแรงของปัสสาวะเล็ดราดก่อนและหลังได้รับยาระยะยาว

ความรุนแรงของปัสสาวะเล็ดราดที่เปลี่ยนแปลง	จำนวนคน (คน)
เพิ่มขึ้น	3 (9%)
ไม่เปลี่ยนแปลง	5 (15%)
ลดลง 1 ระดับ	6 (19%)
ลดลง 2 ระดับ	8 (24%)
ลดลง 3 ระดับ	3 (9%)
ลดลง 4 ระดับ	7 (21%)
ลดลง 5 ระดับ	1 (3%)
รวม	33 (100%)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของปัสสาวะเล็ดราด

จากผู้ป่วยทั้งหมด 64 คน มีผู้ป่วย 10 คน หลังจากใช้ยาขนาดสูงสุด (20 มก.ต่อวัน) แต่ยังไม่ได้ผล จึงเปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่น ซึ่งสาเหตุที่เปลี่ยนยา คือ 5 คน Pdet สูง, 3 คน ความรุนแรงของปัสสาวะเล็ดราดไม่เปลี่ยนแปลง, 1 คน ค่า Cr สูงขึ้น ร่วมกับภาวะปัสสาวะไหลย้อนขึ้นไต (vesicoureteral reflux, VUR) รุนแรงมากขึ้น และ 1 คน มีความจุกะเพาะปัสสาวะบีบตัวครั้งแรกลดลง ร่วมกับความจุกะเพาะปัสสาวะลดลง

ผลข้างเคียงของยา

เก็บข้อมูลได้ทั้งหมด 61 คน พบว่า ร้อยละ 65 มีอาการปากและคอแห้ง ร้อยละ 50 เปลี่ยนแปลงการขับถ่ายอุจจาระ ร้อยละ 32 อึดแน่นท้อง ร้อยละ

มีผู้ป่วย 4 คน ทนผลข้างเคียงของยาไม่ได้ จำเป็นต้องลดขนาดของยาลง เนื่องจากมีอาการอึดแน่นท้องมาก 1 คน ขับถ่ายอุจจาระลำบากมาก 1 คน ปากและคอแห้งมาก 1 คน ปากและคอแห้งร่วมกับขับถ่ายอุจจาระลำบากมาก 1 คน หลังจากลดขนาดของยาผลข้างเคียงน้อยลง และ 3 ใน 4 คน ผลตรวจยูโรพลศาสตร์ไม่เปลี่ยนแปลง แต่ 1 คนมี Pdet สูงขึ้น

ผลข้างเคียงต่อการทำงานและความผิดปกติของไต

จากข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมด 62 คน พบว่า 60 คน ค่า Cr อยู่ในเกณฑ์ปกติ (0.6-1.5 มก./ดล.) และผู้ป่วย 2 คน มีค่า Cr > 1.5 มก./ดล. ทั้งนี้ผู้ป่วยรายที่หนึ่งเป็นโรคธาลัสซีเมีย ใช้วิธีสวนปัสสาวะเป็นระยะๆ

แบบวิธีสะอาดด้วยตนเอง และได้รับยา OXP 15 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 42 เดือน ซึ่งก่อนได้รับยา ค่า Cr เท่ากับ 0.7 มก./ดล. และไม่มีผลการตรวจ VCUG หลังจากได้รับยา พบว่า Pdet 8 ซม.น้ำ ค่า Cr = 1.6 มก./ดล. ตรวจพบนิ่วในกระเพาะปัสสาวะ มี VUR 2 ข้าง ความรุนแรงระดับ 1 (หลังจากติดตามผลหลังการศึกษา พบว่า VUR 2 ข้าง เปลี่ยนเป็นระดับ 3) ส่วนผู้ป่วยรายที่ 2 ใช้วิธีคาสายสวนปัสสาวะ ได้รับยา OXP 10 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 22 เดือน ไม่มีประวัติการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะภายใน 1 ปี ซึ่งก่อนได้รับยา ค่า Cr 2.3 มก./ดล. และมี VUR 2 ข้าง ความรุนแรงระดับ 4 และไตบวม Pdet 44 ซม.น้ำ และหลังจากได้รับยา Cr (2.6 มก./ดล.) และ VUR ไม่เปลี่ยนแปลง Pdet 51 ซม.น้ำ

หลังจากได้รับยาระยะยาวมีผู้ป่วย 62 คนที่ได้รับการตรวจ US พบว่า 50 คน ไตปกติ 12 คนมีความผิดปกติของไต คือ 5 คน มีไตบวม (โดย 1 ใน 5 คนมีไตบวมตั้งแต่ก่อนได้รับยา อีก 2 คนมีไตบวมหลังได้รับยา และ 2 คน ไม่มีข้อมูลก่อนได้รับยา) 2 คนมีนิ่วในกระเพาะปัสสาวะ (1 คนใช้วิธีคาสายสวนปัสสาวะและอีก 1 คนใช้วิธีสวนเป็นครั้ง) 5 คนมีความผิดปกติอื่นๆ คือ 2 คนมีความผิดปกติของเนื้อไต 2 คนมีความผิดปกติของกรวยไต 1 คน มีถุงน้ำที่ไตข้างขวา

หลังได้รับยา มีผู้ป่วย 20 คน ที่ได้รับการตรวจ VCUG พบว่า ผลปกติ 13 คน และมี VUR 7 คน โดยมีผู้ป่วย 1 คนที่ทั้งก่อนและหลังได้รับยามี VUR 2 ข้าง ความรุนแรงระดับ 4 คงเดิม แต่ผู้ป่วยอีก 6 คน ไม่มีข้อมูลก่อนได้รับยา ทั้งนี้พบว่า 3 คน มี VUR ระดับ 1 (1 ใน 3 คน หลังจากติดตามผล VCUG หลังการศึกษาครั้งนี้ ไม่พบความผิดปกติและ อีก 1 คน VUR เปลี่ยนเป็นระดับ 3) 1 คน มี VUR ระดับ 2 และ 2 คน มี VUR ระดับ 3 (1 คนหลังจากติดตามผลหลังการศึกษา VUR ลดลงเป็นระดับ 2)

บทวิจารณ์

ผลประสิทธิภาพของยา

จากผลการศึกษาค้นคว้านี้ ยืนยันว่าการใช้ยา OXP ในระยะยาวยังคงมีประสิทธิภาพเพื่อคลายกระเพาะปัสสาวะในผู้ป่วยขาดเจ็บไขสันหลังที่มีภาวะกระเพาะปัสสาวะหดเกร็งตัวมากกว่าปกติ โดยประเมินจากร้อยละ 74 ของผู้ป่วยมี Pdet สูงสุดลดลง, ร้อยละ 37 การเกิดการบีบตัวของกระเพาะปัสสาวะครั้งแรกถูกชะลอออกไป และ ร้อยละ 76 มีปัสสาวะเล็ดราดลดลง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ วสุวัฒน์ กิตติสมประยูรกุล และ อภิชนา ไชวินทะ⁽¹²⁾ (2543) ที่ศึกษาผลการใช้ยา OXP ระยะสั้น 2 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วย 10 คน ปัสสาวะเล็ดราดลดลงทุกคน และร้อยละ 70 ของผู้ป่วยมีค่าแรงดันสูงสุดของกระเพาะปัสสาวะลดลง

การศึกษาค้นคว้านี้ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของความถี่เมื่อกระเพาะปัสสาวะบีบตัวครั้งแรก และความถี่ของกระเพาะปัสสาวะที่วัดได้อันหนึ่ง อัตราการใส่หน้าขณะทำอุ้งศาตร์มีผลต่อการหดตัวของกระเพาะปัสสาวะและอาจทำให้ปัสสาวะเล็ดราดก่อนภาวะจริงได้ ปัจจุบัน จึงมีการควบคุมอัตราการใส่หน้าประมาณ 20 มล. ต่อหน้าที่ เพื่อให้การแปลผลถูกต้องมากขึ้น ดังนั้นเพื่อลดข้อบกพร่องการศึกษาค้นคว้านี้จึงนำข้อมูลความถี่ของกระเพาะปัสสาวะสูงสุดจากบันทึกการขับถ่ายปัสสาวะจริงขณะอยู่ในโรงพยาบาลมาเพื่อเปรียบเทียบ (ดูตารางที่ 1) และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตารางที่ 4 แสดงการศึกษาผลของการใช้ยาคลายกระเพาะปัสสาวะตัวอื่นเช่น oxybutynin (OXB), propiverin (PRO), trospium chloride (TRP) ซึ่งผลการศึกษาพบว่ายาดังกล่าวมีประสิทธิภาพและปลอดภัย และเมื่อเทียบกับยา OXP ที่ศึกษาค้นคว้านี้ พบว่ามีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับการศึกษาของ OXB, PRO, TRP ดังกล่าว

ดังกล่าวข้างต้นที่พบว่าเมื่อใช้ยาในระยะยาว ยายังมีประสิทธิภาพเป็น

ส่วนใหญ่ แต่มีผู้ป่วยที่ถูกเปลี่ยนยา 3 คนเพราะปัสสาวะเล็ดราดแต่ค่า Pdet ไม่สูง ทั้งนี้อาจเกิดจากความผิดปกติที่หูรูด แต่การศึกษาค้นคว้านี้ไม่มีข้อมูลผลการตรวจลักษณะกายภาพของหูรูดว่าผิดปกติหรือไม่ ผู้ป่วย 1 คน มี VUR และการทำงานของไตผิดปกติทำให้พิจารณาเปลี่ยนยา ทั้งนี้ยา OXP ถูกขับออกทางไต จึงเป็นข้อควรระวัง ถ้าผู้ป่วยมีไตทำงานผิดปกติ เป็นที่น่าวัดเกตว่าผู้ป่วย 2 ใน 3 คนที่มี VUR มี Pdet ต่ำลง เพราะปัสสาวะไหลย้อนขึ้นไตอาจทำให้ Pdet ลดลง ดังนั้นถ้าพบว่าผล Pdet ลดลง มากผิดปกติ แพทย์ต้องตระหนักว่าอาจไม่ใช่ผลจากยา และต้องพิจารณาส่งตรวจ VCUG

อนึ่ง มีผู้ป่วย 4 คนหลังเปลี่ยนยาเป็น OXB มีความรุนแรงของปัสสาวะลดลง และ 3 คน Pdet ลดลง ข้อสังเกตนี้อาจบ่งชี้ว่า OXB มีประสิทธิภาพดีกว่า OXP แต่ยังไม่มีการศึกษาแบบ clinical trial ซึ่งน่าจะศึกษาต่อไป แต่มีผู้ป่วย 2 คนที่ได้ OXB และ Pdet สูงอยู่ จึงเปลี่ยนเป็น TRP แต่พบว่าผลไม่แตกต่างกัน อาจเนื่องจากผู้ป่วยทั้ง 2 คนนี้ไม่ตอบสนองต่อยา แต่ผู้ป่วย 1 ใน 2 คนนี้เลือก TRP เนื่องจากมีอาการอึดแน่นท้องน้อยกว่า ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Madersbacher (ค.ศ. 1995) ที่พบว่า TRP มีผลข้างเคียงน้อยกว่า OXB⁽¹⁴⁾

ผลข้างเคียงของยา

ยา OXP มีผลทำให้ร้อยละ 65 ของผู้ป่วยมีอาการปากและคอแห้ง แต่มีความรุนแรงอยู่ระดับน้อยถึงปานกลาง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยอมรับได้และมีวิธีแก้ไข คือ ดื่มน้ำมากขึ้น (ร้อยละ 90) ใช้ซิงซ์ทาปาก อมลูกอม เมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น ดังตารางที่ 4 พบว่า ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคืออาการปากและคอแห้งเช่นกัน จากการศึกษาของ Madersbacher (ค.ศ. 2005) ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้ยา PRO และ OXB มีผลข้างเคียงปากและคอแห้งเช่นเดียวกัน⁽¹⁶⁾ นอกจากนี้ พบว่ายา OXP มีผลต่อการขับถ่ายอุจจาระ มีผู้ป่วย 13

คนที่ขับถ่ายลำบากมีความรุนแรงระดับปานกลาง โดย 9 ใน 13 คน (ร้อยละ 70) ต้องกินยาระบายเพิ่ม และอีก 4 คน (ร้อยละ 30) ใช้วิธีปรับอาหารเช่น กินผลไม้ มะขาม เป็นต้น

จากการศึกษานี้พบว่าหลังจากได้รับยา OXP ระยะยาว มีผู้ป่วยเพียง 2 คนที่มีการทำงานของไตผิดปกติ คือมี Cr > 1.5 มล./ดล. โดยผู้ป่วยรายแรกคาสายสวนปัสสาวะมีค่า Cr เท่ากับ 2.3 มล./ดล. ไตบวมและ VUR 2 ข้าง ระดับ 4 ตั้งแต่ก่อนกินยา หลังจากได้รับยา 22 เดือน Cr เท่ากับ 2.6 มล./ดล. และ VUR ระดับเท่าเดิม อาจสรุปได้ว่าผู้ป่วยรายนี้ก่อนและหลังกินยาการทำงานของไตไม่มีการเปลี่ยนแปลง ส่วนผู้ป่วยคนที่ 2 ได้รับยา 42 เดือน มีค่า Cr เพิ่มขึ้นจาก 0.7 เป็น 1.6 มล./ดล. ซึ่งมี VUR เปลี่ยนจากระดับ 1 เป็น 3 จึงอาจส่งผลทำให้ Pdet ของผู้ป่วยรายนี้ไม่สูง อนึ่ง การทำงานของไตที่ผิดปกติเกิดได้จากหลายปัจจัย นอกจาก VUR คือการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ แม้ผู้ป่วยรายนี้ไม่รายงานการติดเชื้อแต่มีนิ่วในกระเพาะปัสสาวะประกอบกับเป็นโรคธาลัสซีเมียและมีภาวะ hemosiderosis ผิวหนังมีสีคล้ำ ซึ่งถ้ามีเหล็กสะสมที่ไตด้วย อาจทำให้การทำงานของไตผิดปกติไปได้ (hemochromatosis) ดังนั้นจึงไม่สามารถสรุปได้ว่าการทำงานของไตที่เสื่อมลงเกิดจากยา OXP

จากผลการตรวจ VCUG พบผู้ป่วย 7 คน จาก 20 คน มี VUR ซึ่งมี 6 ใน 7 คนไม่มีผลการตรวจก่อนได้รับยา การเกิด VUR มีหลายปัจจัยที่เข้ามาเกี่ยวข้อง⁽¹⁵⁾ เช่น Pdet ที่สูง, DSD หรือ ureteral orifice ผิดปกติ เนื่องจาก OXP เป็นยาคลายกระเพาะปัสสาวะช่วยลดความดันในกระเพาะปัสสาวะเท่านั้น จึงไม่ได้ช่วยลด VUR จากสาเหตุอื่น การตรวจ VCUG ไม่ได้ส่งตรวจเป็นประจำทุกปี แต่จะส่งตรวจเมื่อสันนิษฐานว่าน่าจะมี VUR หรือมีความผิดปกติของกระเพาะปัสสาวะคอกกระเพาะปัสสาวะและท่อปัสสาวะ⁽¹⁾

เช่น การทำงานของไตเสื่อมลง Pdet ลดลงอย่างมากผิดปกติ จากการตรวจ อัลตราซาวด์พบผู้ป่วย 5 คนมีไตบวม และ 2 คนมีนิ่วในกระเพาะปัสสาวะ เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง จึงขาดข้อมูลก่อนได้รับยา อนึ่ง ผู้ป่วยที่มี VUR 3 ใน 7 คน มีค่า Cr ≥ 1.2 มล./ดล. และผู้ป่วยที่มีไตบวม 3 ใน 5 คน มีค่า Cr ≥ 1.2 มล./ดล. พบว่าแม้ค่า Cr อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่อาจพบพยาธิสภาพของไตได้ ดังนั้นการตรวจวัดค่า Cr เพื่อดูการทำงานของไต อาจไม่ไวพอในการตรวจหาความผิดปกติ จึงควรมีการตรวจทางรังสีร่วมด้วย

ข้อได้เปรียบของยา OXP จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่า ยา OXP มีประสิทธิภาพระยะยาวในการคลายกระเพาะปัสสาวะ

ดังนั้นจึงเหมาะสมสำหรับเลือกใช้เป็นยาตัวแรก สำหรับประเทศที่กำลังพัฒนาซึ่งมีข้อจำกัดทางเศรษฐกิจ เนื่องจากยาตัวนี้มีราคาถูกมากเมื่อเทียบกับยาคลายกระเพาะปัสสาวะตัวอื่น ดังตารางที่ 4

ข้อจำกัดของการศึกษานี้

การศึกษานี้บางส่วนเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้ข้อมูลไม่ครบถ้วน ประกอบกับระยะเวลาผ่านไปหลายปีทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถจำข้อมูลได้ และข้อมูลทางเวชระเบียนขาดหายไป และขาดข้อมูลเกี่ยวกับการกินยาอย่างต่อเนื่อง (compliance) ผู้ป่วยที่ขาดยาไม่เกิน 1 เดือนยังคงคัดเข้าในการศึกษา แต่ถ้าขาดยาเกิน 1 เดือนจึงคัดออก มีจำนวน 5 คน ดังนั้น ในอนาคตน่าจะมีการศึกษา

เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาและผลข้างเคียงของยา OXP กับยาตัวอื่นแบบ randomized controlled trial ซึ่งเป็นแบบการศึกษาที่น่าเชื่อถือมากกว่า

บทสรุป

การใช้ยา oxyphencyclimine ในระยะยาว ยายังคงมีประสิทธิภาพช่วยลดความดันของกระเพาะปัสสาวะและความคุมปัสสาวะได้ดี และไม่มีผลข้างเคียงที่เป็นอันตราย ดังนั้น ยาตัวนี้จึงสมควรเป็นยาตัวแรกที่แพทย์เลือกใช้เพื่อคลายกระเพาะปัสสาวะของผู้ป่วยบาดเจ็บหรือเป็นโรคของไขสันหลังในประเทศที่กำลังพัฒนา เนื่องจากมีราคาถูกมากเมื่อเทียบกับยาอื่นในกลุ่มเดียวกัน

ผู้ศึกษา (ค.ศ.)	ประเภท/จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษา (รูปแบบวิจัย)	ระยะเวลาที่ทำการศึกษา	ชนิดของยา	ขนาดของยาที่ใช้ (มก.)	ราคาขายต่อเม็ด/ต่อวัน (บาท)	ความรุนแรงของปัสสาวะ	ผลข้างเคียงของยา	ผลทางยูโรพลศาสตร์ (Mean)
มารยาท อภิศิริยะกุล (2007)	SCI 64 คน (Retro-prospective) การศึกษาครั้งนี้	≥ 6 mo	OXP	5-10 bid	0.5/1-4	76%	Dry mouth 65% Constipation 50%	Max Pdet: P1 = 59.6, P2 = 34.2 cmH2O Max capacity*: V1 = 377.9, V2 = 439.0 ml. Vol 1 st cont: V1 = 125.3, V2 = 182.0 ml.
O'Leary (2003)	SCI 10 คน (Clinical trial)	12 wk	OXB (OXB-XL)	5 bid-tid	11/22-33	-	-	Capacity**: V1 = 274, V2 = 380 ml.
Madersbacher (2005) ¹⁶	MMC 199 คน SCI 46 คน (Observational Cohort study)	2.5 yr	PRO & OXB	-/- &	11/22-33	-	PRO 9.4% OXB 17.46%	Max Pdet: - Pro P1 = 59.3, P2 = 36.7 cmH2O - OXB P1 = 65.2, P2 = 55 cmH2O
Stohrer (1991) ⁸	SCI 61 คน (Double-blind trial)	3 wk	TRP	20 bid	22.75/45	-	-	Max Pdet: P2-P1 = -37.8 cmH2O Capacity**: V2-V1 = 138.1 ml. Increase compliance = 12.1 ml/cmH2O
Stohrer (1999) ¹⁰	SCI 113 คน (Double-blind trial)	1 wk	PRO	15 tid	-/-	63.3%	Dry mouth 37% Constipation 3%	Max Pdet: P1 = 80.7, P2 = 53.6 cmH2O Capacity**: V1 = 262, V2 = 366 ml Vol 1 st cont: V1 = 153, V2 = 224 ml

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบผลการรักษาของยาคลายกระเพาะปัสสาวะชนิดต่างๆ และราคาขาย (SCI, spinal cord injury; MMC myelomeningocele; OXP, oxyphencyclimine; OXB, oxybutynin; OXB-XL, extended release; TRP, trospium chloride; PRO, propiverine; Max Pdet; maximum detrusor pressure; Max capacity; maximum bladder capacity, vol 1st cont = volume at 1st contraction, *from voiding diary, **cystometric capacity; P1 ความดันก่อนได้รับยา, P2 ความดันหลังได้รับยา, V1 ปริมาตรก่อนได้รับยา, V2 ปริมาตรหลังได้รับยา)

เอกสารอ้างอิง

1. อภิชนา โฆวินทะ. บาดเจ็บที่ไขสันหลัง แนวทางการฟื้นฟูภาวะกระเพาะปัสสาวะทำงานผิดปกติจากระบบประสาท. เชียงใหม่: สุทินการพิมพ์, 2548.
2. Wyndaele JJ, Madersbacher H and Kovindha A. Conservative treatment of neuropathic bladder in spinal cord injured patients. *Spinal cord* 2001; 39: 294-300.
3. Andersson K-E. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: Abram P - Cardozo L, Khoury S - Wein A eds. Incontinence. 2nd international consultation on Incontinence Paris, July 1-3, 2001, 2nd ed. Plymouth PL6 7PY: Plymbridge distributor Ltd, 2002: 479-97.
4. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 841-4.
5. O'Leary M, Erickson JR, Smith CP, McDermott C, Horton J, Chancellor MB. Effect of controlled-release oxybutynin on neurogenic bladder function in spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2003 Summer; 26(2): 159-62.
6. Youdim K and Kogan BA. Preliminary study of the safety and efficacy of extended-release oxybutynin in children. *Urology* 2002; 59(3): 428-32.
7. Madersbacher H, Stohrer M, Richter R, Giannetti BM, Murtz G. High-dose trospium chloride in therapy of detrusor hyperreflexia. *Urologe A* 1991 Jul; 30(4): 260-3.
8. Stohrer M, Bauer P, Giannetti BM, Richter R, Burgdorfer H, Murtz G. Effect of trospium chloride on urodynamic parameters in patients with detrusor hyperreflexia due to spinal cord injuries. A multicentre placebo-controlled double-blind trial. *Urol Int* 1991; 47(3): 138-43.
9. Mazur D, Gocking K, Wehnert J, Schubert G, Herfurth G, Alken RG. Clinical and urodynamic effects of oral propiverine therapy in neurogenic urinary incontinence. A multicenter study for optimizing dosage. *Urologe A.* 1994 Sep; 33(5): 447-52.
10. Stohrer M, Madersbercher H, Richter R, Wehnert J and Dreikorn K. Efficacy and safety of propiverine in SCI-patients suffering from detrusor hyperreflexia – Double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Spinal cord* 1999; 37: 196-200.
11. Cardozo L, Chapple CR, Hobson Tooze P, Freese Grosse-M, Bulitta M, et al. Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU Int* 2000 Apr; 85(6): 659-64.
12. วสุวัฒน์ กิตติสมประยูรกุล, อภิชนา โฆวินทะ. การใช้ยา Oxyphencyclimine Hydrochloride กับผู้ป่วยบาดเจ็บที่ไขสันหลังเพื่อควบคุมปัสสาวะเล็ดรูด. *เวชศาสตร์ฟื้นฟู* 2543; 10(1): 23-30.
13. Kölle D. Evaluation und behandlung von haminkontinenz, deszenus/prolaps von beckenorganen und stuhlinkontinenz-teil 5. German. *Journal f Urologie und Urogynökologie* 2004; 11(2): 37-42. www.kup.at/kup/pdf/4373.pdf (2005 Feb 5)
14. Madersbacher H, Stohrer M, Richter R, Burgdorfer H, Hachen HJ, Murtz G. Trospium chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyperreflexia. *BJU* 1995 Apr; 75(4): 452-6.
15. Gerridzen RG, Thijssen AM, Dehoux E. Risk factors for upper tract deterioration in chronic spinal cord injury patients. *J Urol* 1992 Feb; 147(2): 416-8.
16. Madersbacher H, Murtz G, Alloussi S, Beuke M, Burst M, et al. Efficacy and safety of propiverine in comparison to oxybutynin in children with neurogenic detrusor overactivity – an observational cohort study. In: 44th ISCoS Annual Scientific Meeting 2005, Oct 4-8: 28.