

บทที่ 1 Aciclovir Cream

ก. ข้อมูลเบื้องต้น

Aciclovir (ชื่อมาตรฐาน BNN และ rINN) หรือ Acyclovir (ชื่อมาตรฐาน USAN)¹ เป็นยาสังเคราะห์ชนิด deoxyguanosine analog ขึ้นทะเบียนในสหรัฐอเมริกาในปี 1982² ในประเทศไทยมีจำหน่ายทั้งในรูปแบบยาเม็ด ยาฉีด ยาป้ายตา และยาทาผิวหนังเฉพาะที่เฉพาะรูปแบบ 5% cream ส่วนในต่างประเทศมียาในรูปแบบ 5% ointment จำหน่ายด้วย

ยากลุ่มนี้ใช้รักษาโรคติดเชื้อ Herpes โดยข้อบ่งใช้ตามเอกสารกำกับยา³ ของ aciclovir cream ใช้รักษาโรคติดเชื้อ Herpes ที่ผิวหนัง ทั้งชนิดที่เป็นครั้งแรกและชนิดกลับเป็นซ้ำ ทั้งบริเวณอวัยวะเพศและริมฝีปาก

Zovirax® cream. Indications: Herpes simplex virus infection of the skin eg initial & recurrent genital herpes & herpes labialis.

Aciclovir cream เป็นยาที่ได้รับ ความนิยมใช้มาก จึงมีผู้ผลิตยา generic

ออกจำหน่าย หลายชื่อการค้าดังตัวอย่าง ด้านล่าง⁴

A.C.V.® cream, Acyclovir Stada® Cream, Acyvir® cream, Clinovir® cream, Clovin® cream, Clovira® cream, Colsor® cream, Cyclorax® cream, Entir® cream, Herpenon® cream, Mavir® cream, Norum® cream, Vilerm® cream, Viraxy® cream, Virogon® cream, Virolan® cream, Vivax® cream, Vivir® cream, Zevin® cream, Zocovin® cream,

ข. สถานะของ aciclovir cream ในบัญชี ยาหลักแห่งชาติ

Aciclovir cream ไม่เคยได้รับการ บรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทั้งในบัญชี ยาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2542 พ.ศ. 2547 และ พ.ศ. 2551 โดยเหตุผลด้านความ มี ประสิทธิภาพต่ำของยา ซึ่งสนับสนุนโดย หลักฐานเบื้องต้นดังนี้

กรณี herpes genitalis CDC Guidelines (2002)⁵ ไม่แนะนำการใช้ยา ต้านไวรัสชนิดทาเฉพาะที่ในโรคติดเชื้อ herpes ที่อวัยวะเพศ เนื่องจากมีประโยชน์ ทางคลินิกน้อยมาก

“Topical therapy with antiviral drugs offers minimal clinical benefit, and its use is not recommended.”

¹ Aciclovir in MARTINDALE The Complete Drug Reference. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 126. Thomson Micromedex 2005

² Aciclovir in Drug Monograph. Clinical Pharmacology CD-ROM Ver 2.18 Gold Standard 2005. **2**

³ Zovirax cream Product Monograph in MIMS Product Information. MIMS CliniConsult Thailand 3rd Issue 2005 CD ROM

⁴ MIMS Product Information. MIMS CliniConsult Thailand 3rd Issue 2005 CD ROM

⁵ CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR 2002: 51 (No. RR-6), 2002. In Drug Consults “GENITAL HERPES SIMPLEX VIRAL INFECTION - CDC GUIDELINES.” MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 126. Thomson Micromedex 2005 **5**

กรณี herpes labialis BMJ Clinical Evidence (2005)⁶ ได้ทำการทบทวนเอกสารต่าง ๆ ในการรักษาโรคติดเชื้อ herpes บริเวณริมฝีปากด้วย aciclovir โดยแบ่งหมวดการรักษา herpes labialis ออกเป็น ก. การรักษาคั้งแรก ข. การป้องกันการกลับเป็นซ้ำ และ ค. การรักษาอาการในผู้กลับเป็นซ้ำ BMJ Clinical Evidence ได้จัดให้ยา aciclovir ชนิดกินเป็นยาในกลุ่มที่น่าจะมีประโยชน์ในการรักษา (Likely To Be Beneficial) ทั้ง 3 หมวดการรักษาข้างต้น ส่วน aciclovir ชนิดยาทาเฉพาะที่ จัดเป็นยาที่ยังไม่ทราบประสิทธิภาพอย่างแท้จริง (Unknown Effectiveness) โดยคำจำกัดความของยาในกลุ่มนี้คือยาที่มีหลักฐานไม่เพียงพอหรือคุณภาพยังไม่ดีพอ

“Unknown Effectiveness - Description : For which there are currently insufficient data or data of inadequate quality.”

ค. หลักฐานที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของ aciclovir cream ใน herpes genitalis
Micromedex⁷ ระบุว่า aciclovir cream มีที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อ herpes simplex ที่อวัยวะเพศโดยอ้างอิง Corey

⁶ Worrall G. Herpes labialis. Clin Evid. 2004 Dec;(12):2312-20. Available at <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/skd/1704/1704.jsp> Update April 2005.

⁷ Aciclovir. Place in Therapy in DRUGDEX DRUG EVALUATION. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 126. Thomson Micromedex 2005

และคณะ (1982)⁸ ซึ่งทำการวิจัยในผู้ป่วย 69 คนที่เป็นครั้งแรก และผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำอีก 111 คน เทียบกับยาหลอก เป็นงานวิจัยชนิด Controlled Clinical Trial (ไม่ใช่ randomized controlled trial) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นครั้งแรก ยาได้ผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลดระยะเวลาของการพบเชื้อในแผล (viral shedding) อาการคันหรือปวดเฉพาะที่ และระยะเวลาจนแผลหาย (2.0, 3.6, 11.2 วัน เทียบกับ 4.6, 6.7 และ 15.8 วัน ตามลำดับ) ในกลุ่มผู้ป่วยชายที่กลับเป็นซ้ำ ระยะเวลาของการพบเชื้อในแผลได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) คือกลุ่มที่ได้รับยาใช้เวลา 0.8 วัน ส่วนกลุ่มยาหลอกใช้เวลา 0.8 วันใน ระยะเวลาที่แผลตกสะเก็ดและหายใช้เวลา 3.5 และ 7.5 วัน เทียบกับ 5.0 และ 9.7 วัน ตามลำดับ ($p = 0.03$ และ 0.07) ส่วนในผู้ป่วยหญิงที่กลับเป็นซ้ำไม่พบว่ายามีประสิทธิภาพเหนือยาหลอกในการลดระยะเวลาของอาการหรือระยะเวลาในการเกิดแผลแต่อย่างใด ในผู้ป่วยทุกกลุ่ม aciclovir cream ไม่ช่วยลดความถี่ของการกลับเป็นซ้ำ และไม่ช่วยยืดระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำในครั้งถัดไป งานวิจัยนี้จึงควรสรุปว่ายามีประสิทธิภาพเฉพาะในเพศชาย ในผู้ป่วยที่เป็นครั้งแรก ส่วนผู้ป่วยชายที่

⁸ Corey L, Benedetti JK, Critchlow CW, et al: Double-blind controlled trial of topical acyclovir in genital herpes simplex virus infections. Am J Med 1982b; 73:326-334.

กลับเป็นซ้ำประโยชน์ที่ได้ไม่ชัดเจน และยาไม่ได้ผลในผู้ป่วยหญิง

BNF⁹ ระบุว่า aciclovir cream ได้รับการขึ้นทะเบียนให้ใช้ใน initial and recurrent labial and genital herpes simplex infections โดยให้ทายาทุก 4 ชั่วโมง (วันละ 5 ครั้ง) นาน 5-10 วัน ทันทีเมื่อเริ่มเป็นแผล

Clinical Pharmacology² (เป็นข้อมูลการใช้ยาในสหรัฐอเมริกา) ระบุว่าสำหรับการรักษา herpes labialis และ initial or recurrent herpes genitalis ให้ทายาทุก 3 ชั่วโมง วันละ 6 ครั้ง นาน 7 วัน ในทันทีที่เป็นแผล โดยระบุไว้ด้วยว่า

ในกรณีของ herpes genitalis สำหรับผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติ ยาไม่มีประโยชน์ในการรักษาโรคทางคลินิก ถึงแม้ว่ายาจะช่วยลดระยะเวลาการพบเชื้อไวรัสในแผลได้ก็ตาม ซึ่งต้องติดตามประสิทธิภาพของยาในการรักษา herpes labialis ต่อไป

"for treatment of initial or recurrent herpes genitalis: There is no clinical benefit of the ointment in immunocompetent patients; although, decreased viral shedding may be noted."

ข้อสังเกต ในประเทศอังกฤษ และสหรัฐอเมริกา วิธีการทายา aciclovir มีความแตกต่างกัน โดยในสหรัฐอเมริกากำหนดให้

ทายาบ่อยกว่า และจำนวนครั้งต่อวันมากกว่า ในทั้งสองวิธีที่ระบุไว้เชื่อว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถปฏิบัติตามได้ โดยเฉพาะผู้เป็นโรคติดเชื้อ herpes ที่อวัยวะเพศ เนื่องจากความไม่สะดวกในการทายาบ่อยครั้งในบริเวณดังกล่าวเป็นเวลาหลายวันติดต่อกัน ทำให้ประสิทธิภาพของยา (ถ้ามี) ยิ่งลดต่ำลง

ง. วิธีการรักษา herpes genitalis

สำหรับวิธีการรักษาโรค herpes genitalis ที่สะดวกกว่าการทายา และมีประสิทธิภาพอย่างแท้จริงคือการใช้ยากินซึ่งช่วยลดระยะเวลาการเป็นแผลลงได้ครึ่งหนึ่ง และลดระยะเวลาการพบเชื้อในแผลลงได้ถึง 90%¹⁰ ขนาดยาและวิธีใช้ตามคำแนะนำของ CDC แสดงไว้ในตารางที่ 5-1⁵ ในคำแนะนำของ CDC ไม่ได้กล่าวถึงการใช้ aciclovir cream แต่อย่างใด

ตารางที่ 5-1 วิธีการใช้ aciclovir ในการรักษาโรคติดเชื้อ herpes ที่อวัยวะเพศ

ก. ผู้ป่วยที่เป็นครั้งแรก
วิธีที่ 1 ใช้ aciclovir 200 มก. วันละ 5 ครั้ง นาน 7-10 วัน
วิธีที่ 2 ใช้ aciclovir 400 มก. วันละ 3 ครั้ง นาน 7-10 วัน

⁹ Aciclovir in Anti-infective skin preparation, Antiviral Preparations. Joint Formulary Committee. British National Formulary. 50 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; September 2005.

¹⁰ Aciclovir. Therapeutic Uses in Herpes Simplex Mucocutaneous in DRUGDEX DRUG EVALUATION. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 127. Thomson Micromedex 2006

ข. ผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำ
วิธีที่ 1 ใช้ aciclovir 200 มก. วันละ 5 ครั้ง นาน 5 วัน
วิธีที่ 2 ใช้ aciclovir 400 มก. วันละ 3 ครั้ง นาน 5 วัน
วิธีที่ 3 ใช้ aciclovir 800 มก. วันละ 2 ครั้ง นาน 5 วัน

ในแง่ผลข้างเคียงจากการใช้ยา ทั้งยากินและยาทาเฉพาะที่ต่างมีผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง ผลข้างเคียงที่รุนแรงหรืออาจเป็นอันตรายถึงชีวิตมักเกิดจาก aciclovir ชนิดฉีดหรือการให้ยาเกินขนาด²

“Rapid or bolus infusions of acyclovir have been associated with renal toxicity. Neurotoxicity has been reported during systemic acyclovir administration, especially when administered in high doses and/or in patients with renal impairment. Seizures and lethargy have been reported in association with acyclovir overdose.”

ในแง่ค่าใช้จ่าย ยา aciclovir ชนิดทาเฉพาะที่ คำนวณค่าใช้จ่ายได้ยาก เนื่องจากปริมาณยาที่เพิ่มขึ้นกับขนาดและจำนวนของแผล และผู้ป่วยแต่ละรายทายาด้วยปริมาณยาที่ไม่เท่ากัน นอกจากนี้ผู้ป่วยจะได้รับยาในปริมาณที่ไม่เท่ากันเนื่องจากยาที่มีจำหน่ายมีขนาดบรรจุ 1, 2, 3 กรัม หรือ 5 กรัม ต่อซอง/หลอด ซึ่งประมาณได้ยากว่าผู้ป่วยแต่ละรายควรได้รับยามากน้อยเพียงใดจึงจะเพียงพอต่อการทายาวันละ 5-6 ครั้ง นาน 5-10 วัน ในปัจจุบันยา aciclovir ชนิดเม็ดมีราคาถูกลงมาก ส่งผลให้ยาทาและยากินน่าจะมีค่าใช้จ่ายที่ใกล้เคียงกัน

ด้วยหลักฐานและข้อมูลต่าง ๆ ข้างต้น บัญชียาหลักแห่งชาติจึงแนะนำให้ใช้ aciclovir ชนิดกินเพียงชนิดเดียว ในการรักษา herpes genitalis โดยไม่ส่งเสริมการใช้ aciclovir ชนิดยาทาเฉพาะที่

จ. หลักฐานที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของ aciclovir cream ใน herpes labialis

มีผู้ตีพิมพ์งานวิจัยที่ระบุว่า aciclovir cream ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค herpes labialis อยู่หลายงานวิจัย เช่น Spruance SL และคณะ (1982)^{11, 12} ทำการศึกษาชนิด double-blind, placebo-controlled trial ในผู้ป่วย 208 คน ระบุว่าหากทายาภายใน 8 ชั่วโมงหลังเกิดแผลจะช่วยลดจำนวนไวรัสในแผลลงได้ แต่ยาไม่มีผลต่ออาการทางคลินิกของโรค

“A double-blind, placebo-controlled trial of topical 5 percent acyclovir in polyethylene glycol was conducted among 208 patients with herpes simplex labialis. Reduced excretion of virus from lesions was seen in the subgroup of patients who entered the study within eight hours of lesion onset, but no differences were noted in the patients who began treatment nine to 25 hours after onset. No clinical benefit from treatment with acyclovir was observed.”

¹¹ Spruance SL, Schnipper LE, Overall JC Jr, Kern ER, Wester B, Modlin J, Wenerstrom G, Burton C, Arndt KA, Chiu GL, Crumpacker CS. Treatment of herpes simplex labialis with topical acyclovir in polyethylene glycol. J Infect Dis. 1982 Jul;146(1):85-90.

¹² Spruance SL, Crumpacker CS. Topical 5 percent acyclovir in polyethylene glycol for herpes simplex labialis. Antiviral effect without clinical benefit. Am J Med. 1982 Jul 20;73(1A):315-9.

Spruance SL และคณะ (1984)¹³
ทำการศึกษานิต prospective placebo controlled, double-blind, randomized trial ในผู้ป่วย 352 คน โดยใช้ยาที่ความเข้มข้นสูงเป็นสองเท่าของปกติคือ 10% acyclovir polyethylene glycol ointment ทานทันทีที่เกิดแผล พบว่ากลุ่มผู้ใช้ยาแผลหายในเวลา 6 วันซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มยาหลอกซึ่งใช้เวลา 5.2 วัน

“Topical acyclovir in polyethylene glycol was ineffective for the treatment of herpes labialis despite an optimum therapeutic opportunity.”

Shaw M และคณะ (1985)¹⁴
ทำการศึกษานิต double blind, randomised, crossover placebo controlled trial ของ 5% acyclovir cream ในผู้ป่วย 45 คน และระบุว่ายาไม่มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจาก placebo ในการรักษาโรค herpes labialis

“There was no significant clinical benefit from treatment with acyclovir cream compared with placebo cream. The median healing times were nine days with acyclovir cream, 10 days with placebo cream, and 13 days when no treatment was given.”

¹³ Spruance SL, Crumpacker CS, Schnipper LE, Kern ER, Marlowe S, Arndt KA, Overall JC Jr. Early, patient-initiated treatment of herpes labialis with topical 10% acyclovir. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984 May;25(5):553-5.

¹⁴ Shaw M, King M, Best JM, Banatvala JE, Gibson JR, Klaber MR. Failure of acyclovir cream in treatment of recurrent herpes labialis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 Jul 6;291(6487):7-9.

Spruance SL และคณะ (2002)¹⁵
ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ 5% acyclovir cream เทียบกับยาหลอกใน Multicenter Randomized Controlled Trial สองการศึกษาซึ่งทำพร้อมกัน ในผู้ป่วย 686 คนและ 699 คน ตามลำดับ ผู้ป่วยทายาด้วยตนเองภายใน 1 ชั่วโมงเมื่อเริ่มเป็นแผล โดยทายาวันละ 5 ครั้ง ติดต่อกัน 4 วัน ผลในการศึกษาที่หนึ่งพบระยะเวลาในการเป็นแผลเท่ากับ 4.3 วันและ 4.8 วัน (hazards ratio [HR] = 1.23; 95% confidence interval [CI], 1.06 to 1.44; P = 0.007) และผลในการศึกษาที่สองพบระยะเวลาในการเป็นแผลเท่ากับ 4.6 และ 5.2 วัน ตามลำดับ (HR = 1.24; 95% CI, 1.06 to 1.44; P = 0.006) ดังนั้นยาจึงช่วยลดระยะเวลาของการเป็นโรคลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ยาไม่ช่วยป้องกันการดำเนินของโรคจากตุ่มพองไปเป็นแผลและตกสะเก็ด **ข้อสังเกต** ผลการรักษาที่ได้ถึงแม้จะมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่แทบไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก เนื่องจากยาลดระยะเวลาของการเป็นโรคลงได้เพียง 0.5-0.6 วัน ดังนั้นด้วยระยะเวลาหายที่ต่างกันเพียงครึ่งวันจากการทายาติดต่อกัน 4 วัน

¹⁵ Spruance SL, Nett R, Marbury T, Wolff R, Johnson J, Spaulding T. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Jul;46(7):2238-43.

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่น่าที่จะสังเกตเห็นความแตกต่างของผลการรักษาได้ ซึ่งข้อสังเกตที่กล่าวมาสอดคล้องกับข้อสรุปใน Micromedex¹⁶ ที่กล่าวว่าผลการรักษาที่ได้จากการใช้ 5% aciclovir cream มีน้อยมาก (marginally effective) จนอาจไม่คุ้มค่างับราคา (cost may outweigh the small benefits gained)

Evan TG และคณะ (2002)¹⁷ ศึกษาผลการรักษา herpes labialis ด้วย 5% aciclovir + 1% hydrocortisone cream โดยหวังผล immunomodulatory effect ของ hydrocortisone ในการเสริมผลการรักษาของ aciclovir ผลการรักษ พบว่าการเพิ่ม hydrocortisone เข้าไปในสูตรยาช่วยให้แผลหายเร็วขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p = 0.04$ เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยกลุ่มที่ได้รับยาแผลหายใน 9 วัน ในขณะที่กลุ่มยาหลอกแผลหายใน 10.1 วัน ซึ่งเห็นได้ว่าการเพิ่ม hydrocortisone เข้าไปในสูตรยาไม่ช่วยให้แผลหายเร็วขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

¹⁶ Aciclovir. Therapeutic Uses in Herpes Labialis in DRUGDEX DRUG EVALUATION. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 127. Thomson Micromedex 2006

¹⁷ Evans TG, Bernstein DI, Raborn GW, Harmenberg J, Kowalski J, Spruance SL. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of topical 5% acyclovir-1% hydrocortisone cream (ME-609) for treatment of UV radiation-induced herpes labialis. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Jun;46(6):1870-4.

แนวโน้มที่ยาต้านไวรัสชนิดเฉพาะที่จะได้ผลในการรักษา herpes labialis ขึ้นอยู่กับความเร็วในการทายาหลังเริ่มเป็นแผลและความถี่ในการทายา จากการศึกษาโดย Raborn GW และคณะ (2002)¹⁸ ซึ่งเป็นงานวิจัยที่มีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดเท่าที่เคยมีมาคือ 4,573 คน (วัดผลได้จริง 3,057 คน) ในการศึกษาที่ใช้ 1% penciclovir cream ใน cetomacrogol cream base โดยกำหนดให้ผู้ป่วยทายา 6 ครั้งในวันแรก และทายาทุก 2 ชั่วโมง (ขณะที่ตื่นอยู่) ในวันต่อๆ มาอีก 4 วัน เห็นได้ว่าหากจะให้ได้ผลตามงานวิจัยนี้ผู้ป่วยต้องทายาบ่อยมาก ในบุคคลทั่วไปมักนอนเพียงวันละ 6-8 ชั่วโมง หมายความว่าต้องทายาถึงวันละ 8-9 ครั้ง ซึ่งสะดวกน้อยกว่าการกินยามาก

จ. วิธีการรักษา herpes labialis

CDC แนะนำวิธีการรักษา herpes labialis ด้วยยาทา โดยใช้ยา aciclovir ในขนาด 400 มก. วันละ 3 ครั้ง หรือ 200 มก. วันละ 5 ครั้ง นาน 7-10 วัน² ส่วนในการรักษาผู้ป่วย herpes labialis ที่เป็นครั้งแรก ควรเพิ่มขนาดยาเป็น 400 มก. วันละ 5 ครั้ง หรือไม่ยั้งไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด⁵

¹⁸ Raborn GW, Martel AY, Lassonde M, Lewis MA, Boon R, Spruance SL; Worldwide Topical Penciclovir Collaborative Study Group. Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream: combined results of two trials. J Am Dent Assoc. 2002 Mar;133(3):303-9.

ช. สรุป

Aciclovir cream เป็นยาที่มีประสิทธิภาพต่ำในการรักษาโรคติดเชื้อ herpes ทั้งที่อวัยวะเพศ (herpes genitalis) และที่ริมฝีปาก (herpes labialis) ทั้งชนิดที่เป็นครั้งแรกและชนิดที่เป็นซ้ำ ประโยชน์ที่ได้ทางคลินิกมีน้อยมากจนอาจไม่คุ้มค่ายาที่เสียไป นอกจากนี้วิธีการใช้ยายังมีความสะดวกในการใช้ต่ำเนื่องจากต้องทายาบ่อยมาก ส่งผลให้ประสิทธิภาพของยายิ่งลดต่ำลงไปอีก ทั้งนี้วิธีการรักษาที่มีประโยชน์อย่างแท้จริง สะดวก และมีความคุ้มค่าคือการใช้ aciclovir ชนิดกิน ดังนั้นบัญชียาหลักแห่งชาติจึงบรรจุยา aciclovir ไว้เพียงชนิดกิน โดยไม่ได้บรรจุยา aciclovir ชนิด cream ไว้ด้วย