



# สารคลังข้อมูลยา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เล่ม 1

---

Drug Information Bulletin

Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Volume 1

ISBN (e-book): 978-616-443-839-2

คลังข้อมูลยา

Drug Information Center (DIC)



คลังข้อมูลยา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

# สารคลังข้อมูลยา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เล่ม 1

Drug Information Bulletin

Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Volume 1

# สารคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เล่ม 1

Drug Information Bulletin, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Volume 1

Online Resource: E-book เผยแพร่ผ่าน <https://pharmacy.mahidol.ac.th/DIC>  
กันยายน 2566

## ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

สารคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เล่ม 1

.-- กรุงเทพฯ : หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2566.

183 หน้า.

1. ยา -- การจัดการ -- ฐานข้อมูล. I. ธีรต์ เหลืองมั่นคง. II. ชื่อเรื่อง.

615.0285

## สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537

บรรณาธิการ: ธีรต์ เหลืองมั่นคง

จัดรูปเล่ม: วารุณีย์ บัวทอง

ออกแบบปก: สิริธร พูลเอี่ยม

เจ้าของ

คลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

447 ถนนศรีอยุธยา เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ 0-2354-4325

# รายนามผู้นิพนธ์

## กฤษฎา คักดีชัยศรี

ภ.บ., ปร.ด. (เภสัชวิทยา)

Ph.D. (Pharmacy)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## ธีรภัฏ เหลืองมั่นคง

ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยา)

Ph.D. (Biopharmacy), ปร.ด. (เภสัชศาสตร์ชีวภาพ)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## ปิยทิพย์ ชันตยาภรณ์

ภ.บ., Ph.D. (Biopharmaceutical sciences)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## พงศธร มีสวัสดิ์สม

ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยา)

Ph.D. (Physiology and Pharmacology)

อาจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## มัลลิกา (ไทรเดช) ชมนาวัง

ภ.บ., Ph.D. (Microbiology)

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## วริศรา ปารีชาติกานนท์

ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยา)

Dr.Scient.Med., Ph.D. (Medical Science)

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## วิภากรักษ์ รัตนวิภาณนท์

ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด),

General Residency in Pharmacotherapy,

Specialized Residency in Cardiology Pharmacotherapy,

Specialized Fellowship in Cardiology Pharmacotherapy

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## วิลาสินี หิรัญพานิช ซาโตะ

ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยา)

Ph.D. (Pharmaceutical Sciences)

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## ศุภทัต ชูมนุมวัฒน์

ภ.บ., Pharm.D., อ.ภ. (เภสัชบำบัด),

Certified Pharmacy Practice Resident,

Certified Specialized Residency in Translational Pharmacogenomics

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## สุรศักดิ์ วิชัยโย

ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยา)

Ph.D. (Clinical and Experimental Medicine)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## สุวิดา ตั้งตระกูลธรรม

ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด), M.Pharm. (Clinical Pharmacy)

General Residency in Pharmacotherapy,

Specialized Residency in Pediatric Pharmacotherapy,

Specialized Fellowship in Pediatric Pharmacotherapy

อาจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

# คำนำ

วิทยาการทางด้านเภสัชศาสตร์ในปัจจุบันก้าวหน้าไปอย่างรวดเร็ว ข้อมูลทางวิชาการใหม่ ๆ เพิ่มพูนขึ้นจนยากที่เภสัชกรและบุคลากรทางสาธารณสุขจะติดตามความก้าวหน้าเหล่านี้ได้ทั้งหมดภายในเวลาที่จำกัด อย่างไรก็ตามเพื่อให้สามารถปฏิบัติงานในบทบาทของตนเองได้อย่างดีที่สุด การเรียนรู้วิทยาการเหล่านี้อย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอจึงมีความจำเป็น คลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ได้ตระหนักถึงความสำคัญในจุดนี้ จึงดำเนินการจัดทำบทความการศึกษาการต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ ซึ่งนิพนธ์โดยคณาจารย์และผู้ทรงคุณวุฒิมากมาย เพื่อเผยแพร่ให้กับสมาชิกผ่าน <https://pharmacy.mahidol.ac.th/DIC> มาโดยตลอด และเพื่อให้สามารถนำบทความการศึกษาต่อเนื่องอันทรงคุณค่าเหล่านี้ไปใช้ประโยชน์ในวงกว้างมากยิ่งขึ้น คลังข้อมูลยา จึงได้จัดทำ “สารคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เล่ม 1” ในรูปแบบหนังสืออิเล็กทรอนิกส์ (ebook) เพื่อเผยแพร่โดยไม่คิดค่าใช้จ่าย และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะเป็นประโยชน์สำหรับผู้อ่านทุกท่าน

ผศ.ดร.ภก.ธีรศักดิ์ เหลืองมั่นคง

บรรณาธิการ

ผู้อำนวยการคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

# สารบัญ

เรื่อง	หน้า
สเตียรอยด์พ่นจมูกสำหรับรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ ธีรัตต์ เหลืองมั่นคง	1
การแพ้ยาข้ามกลุ่มของยาต้านเชื้อแบคทีเรียที่มีโครงสร้าง beta lactam วารุณี มิ่งพันธ์ และ ศุภทัต ชุมนุมวัฒน์	12
SGLT2 inhibitors และบทบาทของยาในโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด วิภากรักษ์ รัตนวิภาณนท์	24
การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอ้วน (Drug Dosing in Obese Children) ลลิตภัทร ตรีรัตน์พันธ์ และ สุวิตา ตั้งตระกูลธรรม	37
ความปลอดภัยในโรคข้อเข่าเสื่อม: กลไกความปลอดภัยและความก้าวหน้าของการรักษาด้วยยา พงศธร มีสวัสดิ์สม	54
Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for cancer therapy กฤษฎา ศักดิ์ชัยศรี	70
ผลของโรคร่วม เกสัชวิทยา และอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยโรคไวรัสโคโรนา 2019 (Comorbidities, pharmacology and drug-drug interactions in patients with COVID-19) วิลาสินี หิรัญพานิช ซาโตะ	81
ไพรไบโอติก จุลินทรีย์กับสุขภาพ ปิยทิพย์ ชันตยาภรณ์	96
โรคเยื่อบุตาอักเสบและการรักษาด้วยยา จิรัชญา วงศ์สอาดสกุล, รุจิภาส เลาห์บุตรี และ ธีรัตต์ เหลืองมั่นคง	107
Drug Repurposing in the COVID-19 era มัลลิกา (ไตรเดช) ชมนาวัง	117
แนวทางการรักษาโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ กมลชนก ภูมิชัยสุวรรณ, ทศนีย์ ชาวนาฟาง และ วริศรา ปารีชาติกานนท์	131
เภสัชวิทยาของยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน สุรศักดิ์ วิชัยโย	144
คำถามท้ายบท	155
ดัชนี	179



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-003-01-2564

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 13 มกราคม 2564

วันที่หมดอายุ: 12 มกราคม 2565

## สเตียรอยด์พ่นจมูกสำหรับรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้

ธีรต์ถ์ เหลืองมั่นคง

ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชวิทยา), Ph.D.(Biopharmacy)

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

### บทคัดย่อ

สเตียรอยด์พ่นจมูกเป็นยาหลักที่ใช้รักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้เนื่องจากช่วยบรรเทาอาการน้ำมูกไหล จาม คันในจมูก และลำคอ รวมไปถึงอาการแพ้ที่ตาได้ดี สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้สเตียรอยด์พ่นจมูกมักเป็นผลโดยตรงจากการพ่นยาในโพรงจมูก เช่น ระคายเคืองภายในลำคอ เลือดกำเดาไหล ภูมิแพ้หรือร้อนในจมูก และจมูกแห้ง เป็นต้น แม้ว่าจะมีสเตียรอยด์พ่นจมูกหลายชนิดในประเทศไทยซึ่งให้ผลการรักษาไม่ต่างกันหากใช้ด้วยขนาดยาที่เทียบเคียงกัน แต่แท้จริงแล้วยาแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันในหลายประเด็น ได้แก่ ความสามารถในการจับกับ glucocorticoid receptor ซึ่งสัมพันธ์กับฤทธิ์ต้านการอักเสบ การดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย นอกจากนั้นข้อบ่งชี้ที่ได้รับการขึ้นทะเบียน ขนาดยาแนะนำ ความถี่ในการใช้ยา รวมทั้งส่วนประกอบของสารอื่นในตำรับยาแต่ละชนิดยังไม่เหมือนกันอีกด้วย ซึ่งคุณลักษณะเหล่านี้เป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการเลือกชนิดของสเตียรอยด์พ่นจมูกให้เหมาะสมกับผู้ป่วย

### คำสำคัญ

สเตียรอยด์, พ่นจมูก, โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้



## วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. ทราบหลักการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้
2. ทราบบทบาทของสเตียรอยด์พ่นจมูกในโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้
3. ทราบความแตกต่างของสเตียรอยด์พ่นจมูกแต่ละชนิดที่ใช้ในโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้

## โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้และการรักษา

โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) หรือที่อาจเรียกว่าโรคแพ้อากาศ เกิดจากความผิดปกติของเยื่อโพรงจมูกที่ไวต่อสิ่งกระตุ้นมากกว่าปกติ ซึ่งสิ่งทีกระตุ้นให้เกิดโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้จะขึ้นกับบุคคล แต่ที่พบบ่อย ได้แก่ ไรฝุ่น เกสรดอกไม้ เชื้อรา ขนสัตว์ เป็นต้น โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ไม่ทำให้เกิดอาการรุนแรงแต่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต เนื่องจากผู้ป่วยจะมีน้ำมูกไหล คัดจมูก และจามตลอดเวลา รวมทั้งหากไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อน เช่น ไซนัสอักเสบ (sinusitis) ริดสีดวงจมูก (nasal polyps) หูชั้นกลางอักเสบ (otitis media) เป็นต้น<sup>(1,2)</sup>

การรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและยังเป็นการป้องกันภาวะแทรกซ้อนอีกด้วย โดยการหลีกเลี่ยงหรือกำจัดสิ่งกระตุ้นให้เกิดการแพ้ซึ่งอยู่รอบตัวผู้ป่วยเป็นวิธีการสำคัญที่สุดในการรักษาโรคนี้ อย่างไรก็ตามหากสัมผัสกับสิ่งกระตุ้นแล้ว ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาเพื่อบรรเทาอาการซึ่งจะเกิดขึ้นอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ โดยยาที่มีประโยชน์สำหรับบรรเทาอาการในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ ได้แก่ สเตียรอยด์พ่นจมูก (intranasal corticosteroids) ยาต้านฮิสตามีน (anti-histamines) และยาแก้คัดจมูก (decongestants) ซึ่งยาแต่ละกลุ่มจะมีประโยชน์สำหรับบรรเทาอาการที่ต่างกัน และผู้ป่วยอาจได้รับยาร่วมกันหลายชนิดก็ได้<sup>(1,2)</sup> สำหรับแนวทางการเลือกใช้ยาที่เหมาะสมกับลักษณะอาการของผู้ป่วยสามารถศึกษาเพิ่มเติมได้จาก

แนวทางการรักษาซึ่งเผยแพร่โดยหน่วยงานและสมาคมต่างๆ ทั่วโลก เช่น Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines<sup>(1)</sup> และ Clinical Practice Guideline ที่เผยแพร่โดย American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery<sup>(2)</sup> เป็นต้น

## บทบาทของสเตียรอยด์พ่นจมูกในโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้

### การออกฤทธิ์ของสเตียรอยด์<sup>(3-5)</sup>

เมื่อผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ได้รับสิ่งกระตุ้น ปฏิกริยาทางภูมิคุ้มกันจะทำงานและทำให้ mast cell บริเวณเนื้อเยื่อโพรงจมูกหลั่ง histamine, leukotrienes, prostanoids และ platelet-activating factors ซึ่งออกฤทธิ์เหล่านี้ทำให้เกิดอาการของโรคจมูกอักเสบอย่างฉับพลัน เช่น ทำให้มีการสร้างสารคัดหลั่งมากขึ้นเกิดอาการน้ำมูกไหล ทำให้หลอดเลือดและเส้นเลือดฝอยโพรงจมูกขยายเกิดอาการคัดจมูก ทำให้คันจมูกเกิดอาการจาม เป็นต้น นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์เหล่านี้ยังมีฤทธิ์เหนี่ยวนำให้เกิดการชุมนุมกันของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการแพ้และกระบวนการอักเสบ เช่น eosinophil, basophil, neutrophil, monocyte และ lymphocyte เซลล์เหล่านี้ทำงานโดยหลั่งสารสื่อกลางที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบหลายชนิด เช่น interleukin (IL)-1, IL-4, IL-5, IL-8, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) และ interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) ส่งผลให้เนื้อเยื่อโพรงจมูกเกิดการอักเสบมากขึ้น นำไปสู่อาการเรื้อรังของโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้<sup>(3-5)</sup> สเตียรอยด์ในยาพ่นจมูกออกฤทธิ์โดยจับและกระตุ้นการทำงานของ glucocorticoid receptor ร่วมกับยับยั้งการทำงานของ transcription factor อื่นๆ เช่น nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B)<sup>(6)</sup> และ activator protein 1 (AP-1)<sup>(7)</sup> ส่งผลต่อการแสดงออกของยีนและโปรตีนที่จำเป็นในกระบวนการอักเสบ โดยยับยั้งการชุมนุมของเซลล์ชนิดต่างๆ โดยตรง รวมทั้งยังยับยั้งการสร้างและหลั่งสารสื่อกลางที่

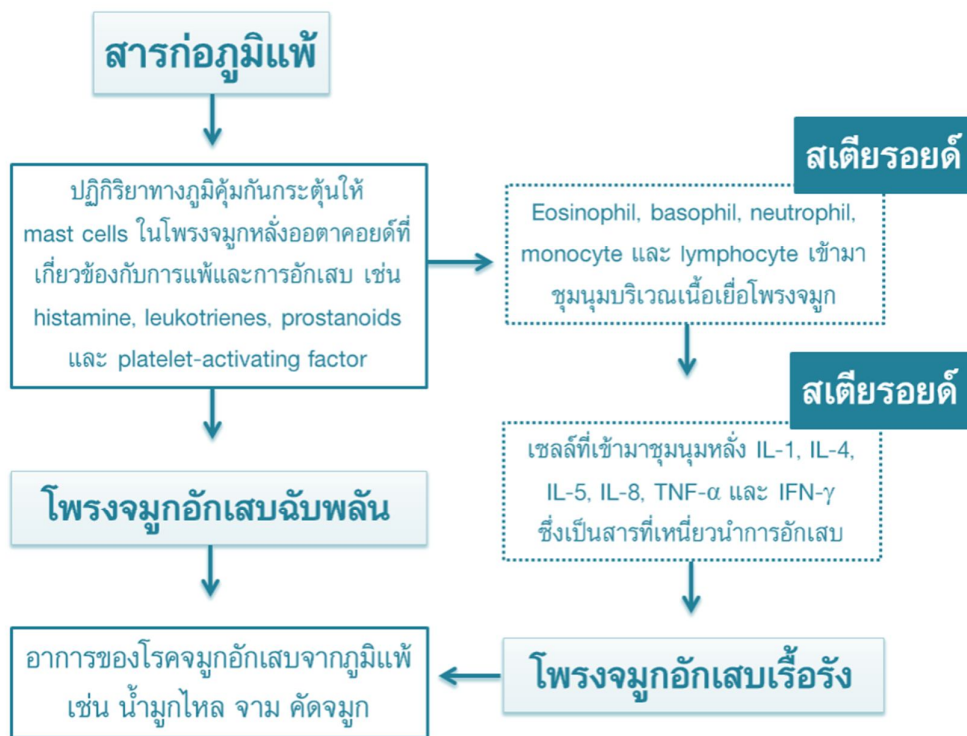
เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบจากเซลล์เหล่านี้อีกด้วย<sup>(3)</sup> สอดคล้องกับผลที่พบในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ที่ใช้สเตียรอยด์พ่นจมูกซึ่งมีปริมาณ histamine และ leukotrienes รวมทั้งจำนวนของ mast cell ในเนื้อเยื่อและสารคัดหลั่งในโพรงจมูกลดลง ทำให้อาการอักเสบซึ่งเป็นพยาธิสภาพสำคัญในโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ลดลงตามไปด้วย<sup>(4,5)</sup> การออกฤทธิ์ของสเตียรอยด์ในโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้แสดงในรูปแบบที่ 1

### ประโยชน์ของสเตียรอยด์พ่นจมูก

อาการของโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ที่บรรเทาลงอย่างมีนัยสำคัญจากการใช้สเตียรอยด์พ่นจมูก ได้แก่ น้ำมูกไหล จาม คันในจมูกและลำคอ รวมไปถึงอาการแพ้ที่ตา<sup>(8,9)</sup> ซึ่งผลเหล่านี้สนับสนุนการใช้สเตียรอยด์พ่นจมูกเป็นยาหลักใน

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ โดยในแนวทางการรักษามักแนะนำให้ใช้สเตียรอยด์พ่นจมูกในผู้ที่มีอาการเรื้อรังจนมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต<sup>(1,2)</sup> ทั้งนี้หากเปรียบเทียบประสิทธิผลของสเตียรอยด์พ่นจมูกกับการใช้ยาต้านฮิสตามีนทั้งชนิดกินและพ่นจมูกในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ พบว่าสเตียรอยด์พ่นจมูกมีผลควบคุมอาการ น้ำมูกไหล จาม และคันในจมูกได้ดีกว่ายาต้านฮิสตามีน รวมถึงยังมีข้อมูลความปลอดภัยที่ดีและมีความคุ้มค่าอีกด้วย<sup>(10,11)</sup>

โดยทั่วไปแล้วสเตียรอยด์พ่นจมูกมักเริ่มให้ผลบรรเทาอาการในวันที่ 1 ถึง 2 หลังเริ่มใช้ยา และผลการรักษาสูงสุดอาจเกิดขึ้นหลังใช้ยาอย่างต่อเนื่องนานถึง 1 สัปดาห์<sup>(12)</sup> อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่พบว่า mometasone furoate สามารถบรรเทาอาการทางจมูกของโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้หลังพ่นยาเพียง 5-7 ชั่วโมง<sup>(13)</sup>



รูปที่ 1 การเกิดโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ เซลล์และสารสื่อกลางที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งผลของสเตียรอยด์ในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (IL = interleukin, TNF- $\alpha$  = tumor necrosis factor alpha, IFN- $\gamma$  = interferon gamma)<sup>(3-5)</sup>

## อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้สเตียรอยด์พ่นจมูกมักไม่ได้เป็นผลจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสเตียรอยด์ แต่เกิดจากการระคายเคืองหรือบาดเจ็บในทางเดินหายใจโดยตรง (direct irritation effect) โดยอาการที่พบ ได้แก่ ระคายเคืองลำคอ เลือดกำเดาไหล รู้สึกเจ็บหรือร้อนในจมูก จมูกแห้ง เป็นต้น<sup>(3-5)</sup> สำหรับอาการไม่พึงประสงค์สำคัญซึ่งอาจเกิดขึ้นในกรณีที่ใช้ยาพ่นจมูกได้รับสเตียรอยด์ปริมาณสูงผ่านการดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ได้แก่ ภาวะกดการทำงานของสมองส่วนไฮโปทาลามัสและต่อมพิทูอิทารี ซึ่งสามารถนำไปสู่ภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมหมวกไต (adrenal insufficiency) ภาวะกระดูกพรุน และการเกิดต่อกระจก แต่จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าการใช้สเตียรอยด์พ่นจมูกเพื่อรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้อย่างถูกต้องมักไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้<sup>(14,15)</sup>

## ความแตกต่างของสเตียรอยด์พ่นจมูกที่มีในประเทศไทย

ปัจจุบันพบยาพ่นจมูกซึ่งมีตัวยาสัญเป็นสเตียรอยด์ที่แตกต่างกัน 7 ชนิดในประเทศไทย ได้แก่ beclometasone dipropionate, budesonide, ciclesonide, fluticasone furoate, fluticasone propionate, mometasone furoate และ triamcinolone acetonide ซึ่งสเตียรอยด์เหล่านี้ได้รับการพัฒนาเพื่อจำหน่ายพร้อมอุปกรณ์สำหรับการพ่นจมูกในชื่อการค้าต่างๆ โดยนอกจากตัวยาสัญแต่ละชนิดจะมีคุณลักษณะเฉพาะตัวที่แตกต่างกันแล้ว การเติมสารช่วยอื่นๆ ในตำรับยา รวมถึงอุปกรณ์ที่ใช้สำหรับพ่นที่แตกต่างกันอาจส่งผลให้ผู้ใช้ยาได้รับประสิทธิผลหรือเกิดความพึงพอใจจากการใช้ยาไม่เท่าเทียมกันได้

## ความสามารถในการจับกับ glucocorticoid receptor และฤทธิ์ต้านอักเสบ

ความสามารถในการจับกับ glucocorticoid receptor (binding affinity) ของสเตียรอยด์พ่นจมูกแต่ละชนิดแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยข้อมูลที่แสดงในตารางได้จากการทดลองกับ glucocorticoid receptor ของเนื้อเยื่อปอดมนุษย์ ซึ่งหากทดสอบด้วยวิธีการหรือเนื้อเยื่ออื่นๆ อาจพบว่ายาละละชนิดมีลำดับความสามารถในการจับกับ glucocorticoid receptor ที่แตกต่างกันออกไป<sup>(16)</sup> ในปัจจุบันไม่พบการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการจับกับ glucocorticoid receptor ของสเตียรอยด์พ่นจมูกเหล่านี้มีความสัมพันธ์โดยตรงกับประสิทธิผลในการบรรเทาอาการของโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ จึงไม่สามารถระบุได้ว่าสเตียรอยด์พ่นจมูกที่จับกับ glucocorticoid receptor ได้ดีจะเป็นยาที่ดีกว่า ซึ่งเมื่อพิจารณาจากข้อมูลด้านประสิทธิผลในการรักษาที่ไม่แตกต่างกันของสเตียรอยด์พ่นจมูกแต่ละชนิดหากใช้ในขนาดยาที่เทียบเคียงกัน ทำให้เชื่อได้ว่าปริมาณของสเตียรอยด์ที่ผู้ป่วยต้องใช้ในยาพ่นชนิดใดก็ตามสามารถจับและกระตุ้น glucocorticoid receptor ในโพรงจมูกมากเพียงพอที่จะทำให้เกิดฤทธิ์ต้านอักเสบ<sup>(16)</sup>

## การดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต

การดูดซึมเข้าสู่ร่างกายของสเตียรอยด์พ่นจมูกเป็นคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์สำคัญที่ใช้ทำนายว่า การใช้ยาเหล่านี้มีความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบต่างๆ ของร่างกายเพียงใด โดยในการพ่นจมูกนั้น ประมาณร้อยละ 30 ของขนาดยาทั้งหมดเท่านั้นที่อยู่ในจมูก อีกประมาร้อยละ 70 จะถูกกลืนเข้าสู่ระบบทางเดินอาหาร และอาจถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต (systemic absorption) โดยสเตียรอยด์พ่นจมูกที่มีแนวโน้มจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้มากควรละลายในไขมันได้ดีแต่ไม่ถูก

เมแทบอลิซึมที่ต่ำ ซึ่งลำดับความชอบในการละลายในไขมัน จากมากไปน้อยของสเตียรอยด์พ่นจมูก ได้แก่ mometasone furoate, ciclesonide, fluticasone propionate, beclometasone dipropionate, budesonide และ triamcinolone acetonide (ไม่พบการศึกษาที่นำ fluticasone furoate มาเปรียบเทียบ แต่เชื่อว่าการมี furoate ในโครงสร้างทางเคมีทำให้ยามีความสามารถในการละลายในไขมันสูงมาก)<sup>(16)</sup> อย่างไรก็ตามพบว่า สเตียรอยด์พ่นจมูกรุ่นใหม่ เช่น fluticasone propionate, mometasone furoate และ ciclesonide ที่แม้จะละลายในไขมันได้ดีกลับถูกเมแทบอลิซึมที่ต่ำได้สูงมาก จึงพบระดับของยาเหล่านี้ในเลือดต่ำมาก<sup>(17,18)</sup> ขณะที่สเตียรอยด์พ่นจมูกรุ่นเก่า ได้แก่ beclomethasone dipropionate, budesonide และ triamcinolone acetonide ซึ่งแม้จะละลายในไขมันไม่มากนักแต่ถูกเมแทบอลิซึมที่ต่ำแค่บางส่วน จึงอาจถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้สูงถึงร้อยละ 50<sup>(16)</sup> ดังนั้นตามทฤษฎีแล้วยา

รุ่นเก่าเหล่านี้จึงมีแนวโน้มที่จะกีดขวางการทำงานของสมองส่วนไฮโปทาลามัสและต่อมพิทูอิทารีได้สูงกว่ายารุ่นใหม่ แต่ดังที่ระบุข้างต้นว่าการศึกษาลักษณะใหญ่ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์นี้จากสเตียรอยด์พ่นจมูก<sup>(14,15)</sup>

### ข้อบ่งใช้และขนาดยา

สเตียรอยด์พ่นจมูกแต่ละชนิดมีข้อบ่งใช้ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนและขนาดยาที่แนะนำแตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งข้อบ่งใช้หลักของสเตียรอยด์พ่นจมูกทุกชนิด ได้แก่ ใช้ป้องกันและรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ทั้งแบบตามฤดูกาล (seasonal allergic rhinitis) หรือแบบตลอดทั้งปี (perennial allergic rhinitis) นอกจากนี้สเตียรอยด์พ่นจมูกบางชนิดอาจมีข้อบ่งใช้เพิ่มเติมสำหรับป้องกันและรักษาโรคจมูกอักเสบ รวมทั้งใช้รักษาอาการอักเสบเฉียบพลันของโพรงจมูกจากการติดเชื้ออีกด้วย

**ตารางที่ 1** ความสามารถในการจับกับ glucocorticoid receptor ของสเตียรอยด์พ่นจมูกแต่ละชนิด<sup>(16)</sup>

สเตียรอยด์	ความสามารถในการจับกับ glucocorticoid receptor (จำนวนเท่าเมื่อเทียบกับ dexamethasone)
Dexamethasone	1.00
Triamcinolone acetonide	2.33
Budesonide	8.55
Des-ciclesonide (active metabolite ของ ciclesonide)	12.12
Beclometasone dipropionate	13.45
Fluticasone propionate	17.75
Mometasone furoate	22.44
Fluticasone furoate	29.89

หากอ้างอิงจากข้อบ่งใช้ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนเพื่อรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ในเด็ก พบว่าสามารถใช้ fluticasone furoate, mometasone furoate และ triamcinolone acetonide ในเด็กที่อายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป สำหรับเด็กที่อายุ 12 ปีขึ้นไป สามารถใช้สเตียรอยด์พ่นจมูกชนิดใดก็ได้ โดย budesonide อาจถือเป็นสเตียรอยด์พ่นจมูกที่มีข้อมูลความปลอดภัยสำหรับใช้ในสตรีมีครรภ์มากที่สุด เนื่องจากถูกจัดอยู่ใน pregnancy category B ตามระบบการแสดงความปลอดภัยดั้งเดิมขององค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา ส่วนยาพ่นชนิดอื่นยังไม่มีความรู้ข้อมูลการศึกษาในมนุษย์ที่ชัดเจนนัก อย่างไรก็ตาม fluticasone furoate และ mometasone furoate ซึ่งถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตน้อยมากอาจเป็นตัวเลือกสำหรับใช้ในสตรีมีครรภ์นอกเหนือจาก budesonide<sup>(19)</sup>

สำหรับบัญชียาหลักแห่งชาติฉบับล่าสุดซึ่งประกาศเมื่อวันที่ 28 กันยายน พ.ศ. 2563 พบว่า budesonide ถูกบรรจุอยู่ในบัญชี ข ซึ่งมีเงื่อนไขให้ใช้กับผู้ป่วยอายุ 6 ปีขึ้นไป สำหรับ fluticasone furoate ถูกบรรจุอยู่ในบัญชี ง ซึ่งมีเงื่อนไขในการใช้สำหรับผู้ป่วยอายุ 2 ปีขึ้นไปด้วยข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ที่เกิดตามฤดูกาลหรือตลอดปี รวมทั้งเยื่อตาอักเสบจากภูมิแพ้

### สารประกอบอื่นในตำรับยา รูปแบบของยาพ่น และความพึงพอใจต่อการใช้ยา

การผลิตสเตียรอยด์พ่นจมูกจำเป็นต้องใช้สารประกอบในตำรับยาหลายชนิดรวมด้วยเพื่อประโยชน์ในด้านต่างๆ เช่น สารกันเสีย (benzalkonium chloride และ potassium sorbate) สารลดแรงตึงผิว สารควบคุมความตึงตัวของสารละลาย รวมถึงสารอื่นๆ ที่ใส่เพื่อเพิ่มความรู้สึกสัมผัสที่ดีในการใช้ยา และเพิ่มประสิทธิภาพในการใช้ยาพ่น เช่น polysorbate, phenylethyl alcohol, propylene glycol, polyethylene

glycol, carboxymethylcellulose และ microcrystalline cellulose เป็นต้น การเติมสารประกอบเหล่านี้อาจมีส่วนทำให้ผู้ใช้ยาที่มีความชื้นชอบและเลือกที่จะใช้สเตียรอยด์พ่นจมูกแต่ละชนิดแตกต่างกัน<sup>(20)</sup> รวมทั้งอาจเป็นไปได้ที่สารเหล่านี้จะก่อให้เกิดอาการแพ้ในผู้ป่วยบางราย ดังนั้นการทราบถึงส่วนประกอบที่ใช้ในการผลิตยาพ่นจมูกจึงมีส่วนช่วยในการเลือกให้ยาที่มีความเหมาะสมมากขึ้น สำหรับส่วนประกอบอื่นที่มีอยู่ในสเตียรอยด์พ่นจมูกแต่ละชนิดแสดงในตารางที่ 3

จากการศึกษาซึ่งสำรวจข้อมูลในผู้ใช้สเตียรอยด์พ่นจมูกชนิดต่างๆ ว่ามีปัจจัยใดบ้างที่ส่งผลกระทบต่อความพึงพอใจในการใช้ยาพ่นจมูก ผลสำรวจพบว่าปัจจัยที่สำคัญที่สุด ได้แก่ ความรู้สึกคงค้างในลำคอหลังพ่นยา (aftertaste) ส่วนปัจจัยอื่นๆ ที่มีความสำคัญรองลงไป ได้แก่ รสชาติ การไหลของยาออกจากจมูก การไหลของยาลงสู่ลำคอ กลืน รวมทั้งความรู้สึกสัมผัสของตัวยาระหว่างพ่น<sup>(20)</sup> และจากปัจจัยเรื่องรสชาติทำให้มีการศึกษาเปรียบเทียบความพึงพอใจระหว่างผู้ที่ใช้ยาพ่นจมูกชนิดหนึ่งซึ่งมีตัวยาคือสำคัญเป็น fluticasone propionate และมีสารกันเสีย benzalkonium chloride ที่มีรสขมเป็นส่วนประกอบ กับยาพ่นจมูกอีกชนิดหนึ่งซึ่งมีตัวยาคือสำคัญเป็น budesonide และไม่มี benzalkonium chloride ผลการศึกษาพบว่าผู้ใช้ยาพ่นจมูกชนิดที่มี budesonide เป็นตัวยาคือสำคัญและไม่มี benzalkonium chloride รู้สึกพึงพอใจมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(21)</sup>

นอกจากนี้ปริมาณของของเหลวที่ถูกพ่นออกมาจากอุปกรณ์พ่นยาเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่อาจส่งผลกระทบต่อความพึงพอใจในการใช้ยา เนื่องจากหากปริมาณของยามากก็อาจมีโอกาสน้ำยาจะไหลออกจากจมูกหรือไหลลงคอได้มากขึ้นตามไปด้วย โดยทั่วไปปริมาณของยาที่ออกมาจากยาพ่นจมูก 1 puff เท่ากับ 100  $\mu\text{L}$  ยกเว้น budesonide (Rhinocort aqua) และ ciclesonide (Omnaris) ที่มีปริมาณของยาพ่น 50 และ 70  $\mu\text{L}$  ต่อ 1 puff ตามลำดับ<sup>(20)</sup>



ตารางที่ 2 ชนิดของสเตียรอยด์พ่นจมูกที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ชื่อการค้า ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการขึ้นทะเบียน และขนาดยา (ข้อมูลจากเอกสารกำกับยา)

สเตียรอยด์	ชื่อการค้าและความแรงของยา	ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการขึ้นทะเบียน	ขนาดยาที่ระบุในเอกสารกำกับยา
Beclometasone dipropionate	Beclomet nasal aqua (50 และ 100 $\mu\text{g}/\text{puff}$ )	รักษาและป้องกันโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้และจากสาเหตุอื่นๆ	ผู้ใหญ่: พ่นจมูกข้างละ 100 $\mu\text{g}$ วันละสองครั้ง หรือข้างละ 50 $\mu\text{g}$ วันละ 4 ครั้ง ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 400 $\mu\text{g}$ กรณีใช้เพื่อป้องกันอาจใช้เพียง 50 $\mu\text{g}$ วันละ 2 ครั้ง เด็กอายุมากกว่า 6 ปี: ขนาดยาเหมือนผู้ใหญ่
	Beconase aqueous nasal spray (50 $\mu\text{g}/\text{puff}$ )	ป้องกันและรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้และจากสาเหตุอื่นๆ และป้องกันการกลับเป็นซ้ำของริดสีดวงจมูกหลังการผ่าตัด	ผู้ใหญ่: พ่นจมูกข้างละ 2 puff วันละสองครั้ง ผู้ป่วยบางรายอาจพ่นข้างละ 1 puff วันละ 3-4 ครั้ง แต่สูงสุดไม่เกิน 8 puff ต่อวัน
	Rino clenil nasal spray (100 $\mu\text{g}/\text{puff}$ )	ป้องกันและรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้และจากสาเหตุอื่นๆ	ผู้ใหญ่: พ่นจมูกข้างละ 2 puff วันละหนึ่งครั้ง เด็กที่อายุมากกว่า 6 ปี: พ่นจมูกข้างละ 1 puff วันละหนึ่งครั้ง
Budesonide	Rhinocort aqua nasal spray (64 $\mu\text{g}/\text{puff}$ )	รักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้และจากสาเหตุอื่นๆ	พ่นจมูกให้ได้ขนาดยา 256 $\mu\text{g}$ ต่อวัน โดยอาจพ่นเพียงครั้งเดียวตอนเช้าหรือแบ่งพ่นเช้า-เย็น หลังจากควบคุมอาการได้ให้ลดขนาดยาลงให้น้อยที่สุดเท่าที่จำเป็น
		ป้องกันและรักษาโรคจมูกอักเสบ	พ่นจมูกครั้งละ 128 $\mu\text{g}$ วันละสองครั้ง
Ciclesonide	Omnaris nasal spray (50 $\mu\text{g}/\text{puff}$ )	โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้	ผู้ใหญ่: พ่นจมูกข้างละ 2 puff วันละหนึ่งครั้ง เด็กอายุมากกว่า 12 ปีที่เป็นโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้แบบตลอดทั้งปี: ขนาดยาเหมือนผู้ใหญ่ เด็กอายุมากกว่า 6 ปีที่เป็นโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้แบบตามฤดูกาล: ขนาดยาเหมือนผู้ใหญ่
Fluticasone furoate	Avamys nasal spray (27.5 $\mu\text{g}/\text{puff}$ )	รักษาอาการของโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้	ผู้ใหญ่และเด็กที่อายุมากกว่า 12 ปี: พ่นจมูกข้างละ 2 puff วันละหนึ่งครั้ง (ขนาดยา 110 $\mu\text{g}$ ต่อวัน) ในช่วงเริ่มต้น หลังจากควบคุมอาการได้ให้ลดขนาดยาเป็นพ่นจมูก ข้างละ 1 puff วันละหนึ่งครั้ง เด็กอายุระหว่าง 2-11 ปี: พ่นจมูกข้างละ 1 puff แต่บางรายอาจพ่นครั้งละ 2 puff วันละหนึ่งครั้ง ในช่วงเริ่มต้น หลังจากควบคุมอาการได้ให้ลดขนาดยาเป็นพ่นจมูกข้างละ 1 puff วันละหนึ่งครั้ง

ตารางที่ 2 ชนิดของสเตียรอยด์พ่นจมูกที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ชื่อการค้า ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการขึ้นทะเบียน และขนาดยา (ข้อมูลจากเอกสารกำกับยา) (ต่อ)

สเตียรอยด์	ชื่อการค้าและความแรงของยา	ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการขึ้นทะเบียน	ขนาดยาที่ระบุในเอกสารกำกับยา
Fluticasone propionate <sup>a</sup>	Flixonase aqueous nasal spray (50 µg/puff)	ป้องกันและรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ และรักษาอาการบาดเจ็บที่ไซนัสในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้	ผู้ใหญ่และเด็กที่อายุมากกว่า 12 ปี: พ่นจมูกข้างละ 2 puff วันละหนึ่งครั้ง ใช้ยาไม่เกินข้างละ 4 puff เด็กอายุระหว่าง 4-11 ปี: พ่นจมูกข้างละ 1 puff วันละหนึ่งครั้ง ใช้ยาไม่เกินข้างละ 2 puff
Mometasone furoate	Mometasone Sandoz nasal spray (50 µg/ puff)	บรรเทาอาการที่เกิดจากโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้	ผู้ใหญ่: พ่นจมูกข้างละ 2 puff วันละหนึ่งครั้ง (ขนาดยารวม 200 µg) ใช้ยาไม่เกินข้างละ 4 puff วันละหนึ่งครั้ง (ขนาดยารวม 400 µg) เด็กอายุ 2-11 ปี: พ่นจมูกข้างละ 1 puff วันละหนึ่งครั้ง (ขนาดยารวม 100 µg)
		รักษาอาการคัดจมูกที่เกี่ยวข้องกับโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้	ผู้ใหญ่และเด็กที่อายุมากกว่า 12 ปี: พ่นจมูกข้างละ 2 puff วันละหนึ่งครั้ง (ขนาดยารวม 200 µg) เด็กอายุ 2-11 ปี: พ่นจมูกข้างละ 1 puff วันละหนึ่งครั้ง (ขนาดยารวม 100 µg)
		บรรเทาอาการที่เกิดจากริดสีดวงจมูกในผู้ใหญ่ที่อายุมากกว่า 18 ปี	ขนาดยาเริ่มต้นคือ พ่นจมูกข้างละ 2 puff วันละหนึ่งครั้ง (ขนาดยารวม 200 µg)
		ป้องกันการเกิดอาการของโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ในผู้ใหญ่ที่มีประวัติการเกิดโรคชนิดปานกลางหรือรุนแรง และใช้ร่วมกับยาต้านแบคทีเรียในการรักษาภาวะโพรงจมูกอักเสบเฉียบพลันในผู้ใหญ่และเด็กที่อายุมากกว่า 12 ปี	พ่นจมูกข้างละ 2 puff วันละสองครั้ง (ขนาดยารวม 400 µg)
	Nasonex aqueous nasal spray (50 µg/puff)	รักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้	ผู้ใหญ่: พ่นจมูกข้างละ 2 puff วันละหนึ่งครั้งในช่วงเริ่มต้น หลังจากควบคุมอาการได้ให้ลดขนาดยาเป็นพ่นจมูกข้างละ 1 puff วันละหนึ่งครั้ง ใช้ยาไม่เกินข้างละ 4 puff วันละหนึ่งครั้ง เด็กอายุ 2-11 ปี: พ่นจมูกข้างละ 1 puff วันละหนึ่งครั้ง

ตารางที่ 2 ชนิดของสเตียรอยด์พ่นจมูกที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ชื่อการค้า ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการขึ้นทะเบียน และขนาดยา (ข้อมูลจากเอกสารกำกับยา) (ต่อ)

สเตียรอยด์	ชื่อการค้าและความแรงของยา	ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการขึ้นทะเบียน	ขนาดยาที่ระบุในเอกสารกำกับยา
		บรรเทาอาการคัดจมูกที่เกิดขึ้นจากโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้	ผู้ใหญ่และเด็กที่อายุมากกว่า 12 ปี: พ่นจมูกข้างละ 2 puff วันละหนึ่งครั้ง เด็กอายุ 2-11 ปี: พ่นจมูกข้างละ 1 puff วันละหนึ่งครั้ง
		รักษาโรคจมูกอักเสบเฉียบพลันเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านแบคทีเรียในผู้ที่อายุมากกว่า 12 ปี	พ่นจมูกข้างละ 2 puff วันละสองครั้ง และอาจเพิ่มเป็นข้างละ 4 puff วันละสองครั้ง
		บรรเทาอาการคัดจมูกและจมูกไม่ได้กลิ่นที่เกิดจากริดสีดวงจมูกในผู้ที่อายุมากกว่า 18 ปี	พ่นจมูกข้างละ 2 puff วันละสองครั้ง หลังจากควบคุมอาการได้ให้ลดขนาดยาเป็นข้างละ 1 puff
		โรคจมูกอักเสบเฉียบพลันซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ที่อายุมากกว่า 12 ปี	พ่นจมูกข้างละ 2 puff วันละสองครั้ง
Triamcinolone acetone	Nasacort AQ aqueous nasal spray (55 µg/puff)	รักษาอาการที่เกิดจากโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้	ผู้ใหญ่และเด็กที่อายุมากกว่า 12 ปี: พ่นจมูกข้างละ 2 puff (110 µg) วันละหนึ่งครั้งในช่วงเริ่มต้น หลังจากควบคุมอาการได้ให้ลดขนาดยาเป็นพ่นจมูกข้างละ 1 puff (55 µg) วันละหนึ่งครั้ง เด็กอายุ 6-12 ปี: พ่นจมูกข้างละ 1 puff (55 µg) วันละหนึ่งครั้ง และไม่เกิน 220 µg ต่อวัน เด็กอายุ 2-5 ปี: พ่นจมูกข้างละ 1 puff (55 µg) วันละหนึ่งครั้ง และไม่เกิน 55 µg ต่อวัน

<sup>a</sup>Fluticasone propionate ในตำรับยาพ่นจมูกยังมีชนิดที่ผสมกับ azelastine hydrochloride ซึ่งเป็นยาต้านฮิสตามีน (Dymista) โดยการพ่นยา 1 puff ให้ด้วยยา fluticasone propionate 50 µg และ azelastine hydrochloride 125 µg มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ในผู้ที่เคยพ่นจมูกด้วยสเตียรอยด์หรือใช้ยาต้านฮิสตามีนเพียงอย่างเดียวแต่ยังคงควบคุมอาการของโรคได้ไม่ดีพอ



ตารางที่ 3 สารประกอบอื่นๆ ที่มีอยู่ในตำรับยาสเตียรอยด์พ่นจมูกซึ่งมีจำหน่ายในประเทศไทย (ข้อมูลจากเอกสารกำกับยา)

สเตียรอยด์	ชื่อการค้า	ส่วนประกอบอื่นตามที่ระบุในเอกสารกำกับยา
Beclometasone dipropionate	Beconase	Polysorbate, benzalkonium chloride, phenylethyl alcohol, carboxymethylcellulose, microcrystalline cellulose
Budesonide	Rhinocort aqua	Polysorbate, potassium sorbate, carboxymethylcellulose
Ciclesonide	Omnaris	Potassium sorbate, carboxymethylcellulose
Fluticasone furoate	Avamys	Polysorbate, benzalkonium chloride, carboxymethylcellulose, microcrystalline cellulose
Fluticasone propionate	Flixonase	Polysorbate, benzalkonium chloride, phenylethyl alcohol, carboxymethylcellulose, microcrystalline cellulose
Mometasone furoate	Nasonex	Benzalkonium chloride, polysorbate, carboxymethylcellulose
Triamcinolone acetonide	Nasacort AQ	Benzalkonium chloride, polysorbate, carboxymethylcellulose

## บทสรุป

สเตียรอยด์พ่นจมูกเป็นยาหลักที่ใช้สำหรับรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ ในปัจจุบันมีสเตียรอยด์พ่นจมูกจำหน่ายหลายชนิด ซึ่งข้อบ่งใช้ซึ่งได้รับการอนุมัติ รูปแบบของยาพ่น รวมถึงความพึงพอใจของผู้ใช้ซึ่งอาจสัมพันธ์กับส่วนประกอบที่เติมอยู่ในตำรับยาพ่นเป็นความแตกต่างสำคัญของยาพ่นแต่ละชนิด คุณลักษณะเฉพาะเหล่านี้เป็นปัจจัยสำคัญในการเลือกใช้สเตียรอยด์พ่นจมูกสำหรับโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ให้เหมาะสมกับแต่ละบุคคล เนื่องจากยาแต่ละชนิดสามารถทำให้เกิดประสิทธิผลในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ได้ไม่ต่างกัน หากใช้ยาด้วยขนาดที่เหมาะสม

## เอกสารอ้างอิง

1. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017; 140(4):950-8.
2. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015; 152(1 Suppl):S1-43.
3. Onrust SV, Lamb HM. Mometasone furoate. A review of its intranasal use in allergic rhinitis. Drugs. 1998; 56(4):725-45.

4. Meltzer EO, Jalowayski AA, Orgel HA, Harris AG. Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102(1):39-49.
5. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, O'Brien F, Quinn H, Rowe-Jones J, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 118(5):648-54.
6. Ray A, Siegel MD, Prefontaine KE, Ray P. Anti-inflammation: direct physical association and functional antagonism between transcription factor NF-KB and the glucocorticoid receptor. *Chest.* 1995; 107(3 Suppl): 139S.
7. König H, Ponta H, Rahmsdorf HJ, Herrlich P. Interference between pathway-specific transcription factors: glucocorticoids antagonize phorbol ester-induced AP-1 activity without altering AP-1 site occupation in vivo. *EMBO J.* 1992; 11(6):2241-6.
8. Sur DKC, Plesa ML. Treatment of allergic rhinitis. *Am Fam Physician.* 2015; 92(11):985-92.
9. Naclerio R. Intranasal corticosteroids reduce ocular symptoms associated with allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 138(2):129-39.
10. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 1998; 317(7173):1624-9.
11. Yáñez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89(5):479-84.
12. Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104(4 Pt 1):S144-9.
13. Berkowitz RB, Roberson S, Zora J, Capano D, Chen R, Lutz C, et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. *Allergy Asthma Proc.* 1999; 20(3):167-72.
14. Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2008; 29(6): 403-13.
15. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF, Philpot EE, Faris MA, Kral KM, et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc.* 2002; 23(6): 407-13.
16. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy.* 2008; 63(10):1292-300.
17. Crim C, Pierre LN, Daley-Yates PT. A review of the pharmacology and pharmacokinetics of inhaled fluticasone propionate and mometasone furoate. *Clin Ther.* 2001; 23(9):1339-54.
18. Dahl R. Ciclesonide for the treatment of asthma. *Ther Clin Risk Manag.* 2006; 2(1):25-38.
19. Alhussien AH, Alhedaihy RA, Alsaleh SA. Safety of intranasal corticosteroid sprays during pregnancy: an updated review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 275(2):325-33.
20. Meltzer EO. Formulation considerations of intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98(1):12-21.
21. Shah SR, Miller C, Pethick N, Uryniak T, Jones MKC, O'Dowd L. Two multicenter, randomized, single-blind, single-dose, crossover studies of specific sensory attributes of budesonide aqueous nasal spray and fluticasone propionate nasal spray. *Clin Ther.* 2003; 25(8):2198-2.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-004-02-2564

จำนวน 3.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 11 กุมภาพันธ์ 2564

วันที่หมดอายุ: 10 กุมภาพันธ์ 2565

## การแพ้ยาข้ามกลุ่มของยาต้านเชื้อแบคทีเรีย ที่มีโครงสร้าง beta lactam

วารุณี มิ่งพันธ์

ภ.บ., (บริหารเภสัชกรรม), General Residency in Pharmacotherapy

ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ศุภทัต ชุมนุมวัฒน์

ภ.บ., Pharm.D.

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

### บทคัดย่อ

การแพ้ยาต้านเชื้อแบคทีเรียที่มีโครงสร้าง beta lactam เป็นปัญหาที่พบบ่อยในทางปฏิบัติ ยาเหล่านี้สามารถกระตุ้นให้เกิดอาการแพ้ได้ทั้ง 4 ประเภทตามการแบ่งประเภทการแพ้ยาของ Coombs และ Gell ซึ่งหมู่ฟังก์ชัน  $R_1$  ที่เชื่อมต่อกับวงแหวน beta lactam เป็นโครงสร้างสำคัญที่ส่งผลต่อการแพ้ยาข้ามกลุ่ม (cross allergy) ดังนั้นการพิจารณาเลือกใช้ยาอาจจำเป็นต้องทราบโครงสร้างทางเคมีของยาต้านเชื้อแบคทีเรียที่มีโครงสร้างเป็น beta lactam ที่ผู้ป่วยมีประวัติเคยแพ้มาก่อน แต่ถ้าหากผู้ป่วยมีอาการแพ้ที่รุนแรงการพิจารณาใช้ยาที่ไม่มีโครงสร้างของวงแหวน beta lactam หรือการหลีกเลี่ยงการเลือกใช้ยาที่โครงสร้างเป็น beta lactam ซึ่งมีหมู่ฟังก์ชันที่เหมือนหรือคล้ายคลึงทั้งหมู่  $R_1$  และ  $R_2$  กับยาที่ผู้ป่วยมีประวัติเคยแพ้มาก่อนจะช่วยลดโอกาสเสี่ยงในการแพ้ยาได้

### คำสำคัญ

beta lactam, cross allergy, penicillins, cephalosporins, carbapenems, monobactam

## วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถ ดังนี้

1. จำแนกประเภทและความรุนแรงของการแพ้ยาได้
2. ระบุลักษณะการแพ้ยาข้ามกลุ่มของต้านเชื้อแบคทีเรียที่มีโครงสร้าง beta lactam ได้
3. ประเมินโอกาสการแพ้ยาข้ามกลุ่มในเบื้องต้นของยาต้านเชื้อแบคทีเรียที่มีโครงสร้าง beta lactam จากโครงสร้างทางเคมีได้
4. เลือกยาที่มีโอกาสเสี่ยงต่ำต่อการแพ้ยาข้ามกลุ่มในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาต้านเชื้อแบคทีเรียที่มีโครงสร้าง beta lactam ได้

## บทนำ

ยาต้านเชื้อแบคทีเรียที่มีโครงสร้าง beta lactam ใช้วงแหวน beta lactam ในการยับยั้งเอนไซม์ transpeptidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ในกลุ่ม penicillin binding protein (PBP) ที่ใช้สร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย มีการใช้ยาในกลุ่มนี้รักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียหลายชนิดตั้งแต่ปี พ.ศ.2493<sup>1</sup> ปัจจุบันยาต้านเชื้อแบคทีเรียที่มีโครงสร้างหลักเป็น beta lactam ได้ถูกพัฒนาขึ้นมาทั้งหมด 4 กลุ่มด้วยกัน คือ 1) ยากลุ่ม penicillin 2) ยากลุ่ม cephalosporin 3) ยากลุ่ม carbapenem และ 4) ยากลุ่ม monobactam ยาเหล่านี้พบรายงานอุบัติการณ์การแพ้ยาบ่อย ประกอบกับยาทั้ง 4 กลุ่มนี้มีโครงสร้างหลักที่คล้ายคลึงกัน จึงทำให้พบการแพ้ยาข้ามกลุ่มกันได้ ดังนั้นเภสัชกรและบุคลากรสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องจำเป็นต้องมีความรู้ความเข้าใจในเรื่องโครงสร้างของยาต้านเชื้อแบคทีเรียที่มีโครงสร้าง beta lactam ซึ่งสัมพันธ์กับการแพ้ยาข้ามกลุ่มเพื่อที่จะสามารถเลือกหรือให้ข้อมูลประกอบการตัดสินใจใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเหล่านี้ได้

## ความหมายและประเภทของการแพ้ยา

การแพ้ยา (drug allergy) คือ ปฏิกิริยาตอบสนองของภูมิคุ้มกันทางร่างกายหลังได้รับยา จัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions: ADRs) ประเภท B ซึ่งมักไม่สัมพันธ์กับปริมาณยาที่ได้รับและไม่สามารถคาดเดาการเกิดอาการได้<sup>2</sup> เมื่อจำแนกประเภทการแพ้ยาตาม Coombs และ Gell สามารถแบ่งได้ 4 รูปแบบ ดังตารางที่ 1 จากตารางที่ 1 การแบ่งประเภทแพ้ยาตาม Coombs และ Gell นั้นพิจารณาจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายหลังจากการได้รับยา ซึ่งการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในกระบวนการที่ต่างกันมีผลต่อระยะเวลาที่แสดงอาการและอาการแพ้ยาที่ต่างกันด้วย เมื่อพิจารณาระยะเวลาที่แสดงอาการจะสามารถแบ่งประเภทการแพ้ยาออกได้เป็น 2 ประเภท<sup>2,3</sup> คือ

1. Immediate response คือ การตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายอย่างรวดเร็วหลังจากการได้รับยาที่กระตุ้นให้เกิดอาการแพ้ โดยกระบวนการดังกล่าวจะเกิดในการแพ้ยาแบบ type I หรือ Immunoglobulin E (IgE)-mediated allergic reaction ซึ่ง IgE จับกับ basophils และ mast cells และกระตุ้นให้หลังสารสื่ออักเสบที่สำคัญคือ histamine ซึ่งจะมีผลต่อเนื้อเยื่อต่างๆ ภายใน 1-2 นาที ทำให้แสดงอาการแพ้ได้ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากการได้รับยาที่ทำให้แพ้มากกว่า 1 ครั้ง<sup>3</sup> ในกลุ่มของการแพ้แบบรวดเร็วอาจมีอาการแพ้ได้ทั้งแบบไม่รุนแรง เช่น ผื่นแดงคันหรือผื่นลมพิษที่มีอาการไม่มากหรือกระจายเป็นบริเวณจำกัด และการแพ้แบบรุนแรงได้ เช่น ผื่นลมพิษที่เกิดขึ้นทั่วร่างกาย (generalized urticaria) angioedema, wheezing/ bronchospasm, anaphylaxis และ anaphylactic shock

2. Non-immediate หรือ delayed response คือ การตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายหลังจากการได้รับยาที่กระตุ้นให้เกิดอาการแพ้ไปแล้วอย่างน้อย 6-72 ชั่วโมง

ซึ่งการตอบสนองของภูมิคุ้มกันจะเป็น non IgE-mediated allergic reaction ได้แก่ การแพ้ยา type II, III, IV ตาม Coombs และ Gell โดยการแพ้ประเภทนี้มีได้ทั้งแบบไม่รุนแรง เช่น อาการคันหรือมีผื่นนูนสลับแบนราบ (maculopapular rash) และแบบรุนแรง เช่น hemolytic anemia, thrombocytopenia, agranulocytosis, serum sickness, vasculitis, Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) exfoliative dermatitis, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) และ acute generalized

exanthematous pustulosis (AGEP)

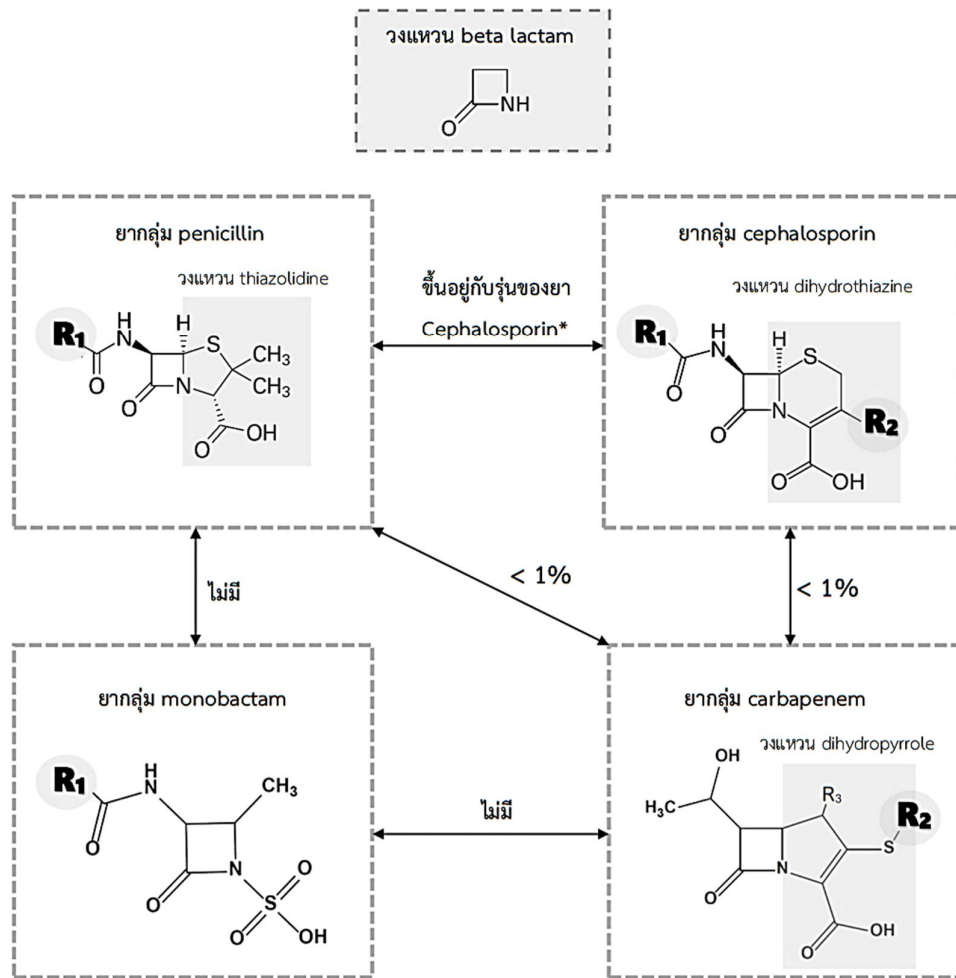
ในทางปฏิบัติถ้าหากต้องการเลือกใช้ยาที่เป็นทางเลือกในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ beta lactam จำเป็นต้องประเมินประวัติการแพ้เดิมของผู้ป่วยก่อน โดยพิจารณาตามลักษณะอาการที่เกิดขึ้นและระยะเวลาในการเกิดอาการหลังจากการได้รับยาที่แพ้ รวมถึงความรุนแรงของอาการแพ้ เพื่อให้การตัดสินใจเลือกใช้ยามีความเหมาะสมและมีโอกาสเสี่ยงต่ำที่สุดต่อการแพ้ยาข้ามกลุ่ม โดยเฉพาะในกรณีที่ไม่สามารถจ่ายยาทางเลือกซึ่งไม่ได้มีโครงสร้างเป็น beta lactam ได้

ตารางที่ 1 ประเภทของการแพ้ยาแบ่งตาม Coombs และ Gell<sup>2-4</sup>

ชนิด	แอนติบอดีที่เกี่ยวข้อง	พยาธิวิทยา	อาการและอาการแสดง	เวลาที่แสดงอาการแพ้	
I	IgE	Basophils และ mast cells หลั่งสารสื่ออักเสบ ได้แก่ histamine, heparin proteases, leukotrienes, prostaglandins และทำให้เกิดอาการแพ้	ผิวหนัง : urticaria, angioedema ตา : conjunctivitis ระบบหายใจ : rhinitis, bronchospasm ทางเดินอาหาร : คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องเสีย, ปวดท้อง หากมีอาการแสดงของหลายอวัยวะที่ผิดปกติร่วมกันจะเรียกเป็น anaphylaxis หรืออาการแพ้ที่ส่งผลให้ระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลวเรียกว่า anaphylactic shock	เกิดภายใน 1-6 ชั่วโมง	
II	IgG และ complement	ทำลายเซลล์เม็ดเลือด	Hemolytic anemia, agranulocytosis, thrombocytopenia	เกิดภายใน 5-15 วัน	
III	IgM หรือ IgG และ complement หรือ FcR	เกิด antigen-antibody complexes และไปสะสมที่เนื้อเยื่อต่างๆ	Serum sickness	เกิดภายใน 7-8 วัน	
			Vasculitis	เกิดภายใน 7-21 วัน	
IV	a	Th1 (IFN- $\gamma$ )	Monocytes หลั่งสารสื่ออักเสบ	Tuberculin reaction, contact dermatitis	เกิดภายใน 1-21 วัน
	b	Th2 (IL-4 และ IL-5)	Eosinophils หลั่งสารสื่ออักเสบ	DRESS	เกิดภายใน 1-6 สัปดาห์
	c	Cytotoxic T cells (perforin, granzyme B, FasL)	ทำลายเซลล์ผิวหนัง	Maculopapular exanthema, pustular exanthema SJS/TEN	เกิดภายใน 1-2 วัน เกิดภายใน 4-28 วัน
	d	T cells (IL-8/CXCL8)	Neutrophils หลั่งสารสื่ออักเสบ	AGEP	เกิดภายใน 1-2 วัน

Ig = immunoglobulin, Th = T-helper cell, IFN = interferon, IL = interleukin, FasL = Fas ligand (CD95), CXCL = chemokine (C-X-C motif) ligand, DRESS = Drug reaction eosinophilia and systemic symptoms syndrome, SJS/TEN = Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, AGEP = Acute generalized exanthematous pustulosis

## โครงสร้างทางเคมีของยา beta-lactam ที่สำคัญ



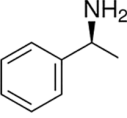
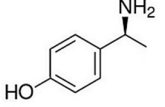
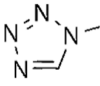
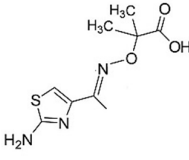
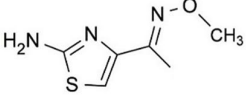
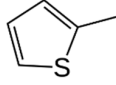
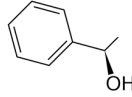
↔ แสดงโอกาสในการแพ้ยาข้ามกลุ่มระหว่างยา 2 กลุ่ม

\*โอกาสในการแพ้ยาข้ามกลุ่มระหว่างยาในกลุ่ม penicillin และ cephalosporin รุ่นที่ 1, 2 และ 3 คือ น้อยกว่าร้อยละ 5, ร้อยละ 2-5 และ น้อยกว่าร้อยละ 1 ตามลำดับ<sup>7</sup>

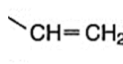
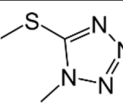
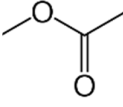
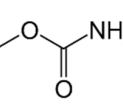
Penicillins คือยาในกลุ่มแรกที่ได้ถูกคิดค้นขึ้น โครงสร้างประกอบไปด้วยวงแหวน thiazolidine (วงแหวนห้าเหลี่ยม) ที่เชื่อมต่อกับ beta lactam ซึ่งมีหมู่ amide (-CONH) ที่ต่อกับหมู่ฟังก์ชัน (side chain)  $R_1$  การเปลี่ยนแปลงหมู่ฟังก์ชัน  $R_1$  ส่งผลทำให้ penicillin มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียที่

ต่างกัน โดยสามารถแบ่งยาในกลุ่มนี้ตามโครงสร้างรองได้เป็น benzylpenicillin (penicillin G หรือ V), aminopenicillin (amoxicillin และ ampicillin), isoxazolyl penicillin (oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin), carboxypenicillin (ticarcillin) และ piperazine penicillin (piperacillin)<sup>9</sup>

ตารางที่ 2 ตำแหน่ง R<sub>1</sub> ที่เหมือนกันของ beta lactam กลุ่มต่างๆ<sup>7,8</sup>

ตำแหน่ง R <sub>1</sub>	กลุ่ม penicillin	กลุ่ม cephalosporin	กลุ่ม monobactam
	Ampicillin	Cephalexin (รุ่นที่ 1) Cefaclor (รุ่นที่ 2)	-
	Amoxicillin	Cefadroxil (รุ่นที่ 1) Cefatrizine (รุ่นที่ 1) Cefprozil (รุ่นที่ 2)	-
	-	Cefazolin (รุ่นที่ 1) Ceftezole (รุ่นที่ 1)	-
	-	Ceftazidime (รุ่นที่ 3) Cefiderocol (รุ่นที่ 5)	Aztreonam
	-	Cefditoren Cefotaxime Cefodixime Cefpodoxime Ceftizoxime Ceftriaxone	(รุ่นที่ 3)
		Cefepime Cefpirome	(รุ่นที่ 4)
	-	Cephalothin (รุ่นที่ 1) Cefoxitin (รุ่นที่ 2)	-
	-	Cefonicid (รุ่นที่ 2) Cefamandole (รุ่นที่ 2)	-

ตารางที่ 3 ตำแหน่ง R<sub>2</sub> ที่เหมือนกันของ beta lactam กลุ่มต่างๆ<sup>7,8</sup>

ตำแหน่ง R <sub>2</sub>	กลุ่ม cephalosporin	กลุ่ม carbapenem
	Cefdinir (รุ่นที่ 3) Cefixime (รุ่นที่ 3)	ไม่มีตำแหน่ง R <sub>2</sub> ที่เหมือนกับ ยาในกลุ่ม cephalosporin
	Cefotetan (รุ่นที่ 2) Cefoperazone (รุ่นที่ 3)	
	Cephalothin (รุ่นที่ 1) Cephapirin (รุ่นที่ 1) Cefotaxime (รุ่นที่ 3)	
	Cefoxitin (รุ่นที่ 2) Cefuroxime (รุ่นที่ 2)	

Cephalosporins พัฒนารุ่นขึ้นจากการดัดแปลงโครงสร้างของ penicillin โดยการแทนที่วงแหวน thiazolidine ด้วย dihydrothiazine (วงแหวนหกเหลี่ยม) แต่ยังคงหมู่ฟังก์ชัน R<sub>1</sub> ที่ต่อกับ beta lactam เหมือน penicillin ซึ่ง dihydrothiazine นั้นยังมีการเชื่อมกับหมู่ฟังก์ชัน R<sub>2</sub> ด้วย (รูปที่ 1) โดยยาในกลุ่มนี้มีการปรับเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชัน R<sub>1</sub> และ R<sub>2</sub> ทำให้ cephalosporins มีทั้งหมด 5 รุ่นด้วยกัน ซึ่งยา รุ่นที่ 1 และ 2 มักมีหมู่ฟังก์ชัน R<sub>1</sub> ที่เหมือนหรือใกล้เคียงกับ R<sub>1</sub> ของยาในกลุ่ม penicillin (ตารางที่ 2 และตารางที่ 4) แตกต่างจาก cephalosporins รุ่นถัดมา

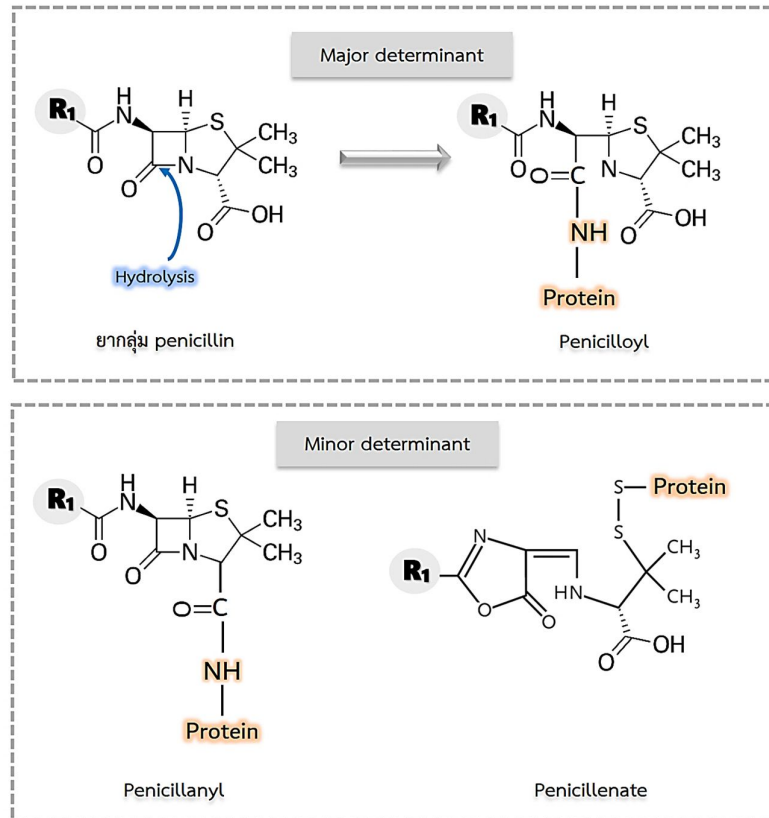
Carbapenem คือกลุ่มยาที่มีการดัดแปลงโครงสร้างต่อจากยาในกลุ่ม cephalosporin โดยการแทนที่วงแหวน

dihydrothiazine ด้วย dihydropyrrole (วงแหวนห้าเหลี่ยม) เพื่อให้มีความทนต่อเอนไซม์ extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) ที่ทำลายโครงสร้างหลักของ cephalosporins เมื่อพิจารณาหมู่ฟังก์ชันของ carbapenem จะไม่พบหมู่ฟังก์ชัน R<sub>1</sub> เช่นเดียวกับกลุ่มอื่นๆ และตำแหน่ง R<sub>2</sub> นั้นมีโครงสร้างที่แตกต่างจากยา กลุ่ม penicillin และ cephalosporin (รูปที่ 1 ตารางที่ 3 และ 4)

Aztreonam เป็น monobactam เพียงชนิดเดียว และไม่มีการจำหน่ายในประเทศไทย ยานี้มีหมู่ sulfonic acid (-SO<sub>3</sub>H) ที่เชื่อมต่อกับ beta lactam และยังคงมีหมู่ฟังก์ชัน R<sub>1</sub> ในตำแหน่งเดียวกับ penicillins และ cephalosporins แต่ไม่มีตำแหน่ง R<sub>2</sub> (รูปที่ 1)



## การแพ้ยาข้ามกลุ่มของยา beta lactam

รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของสารเชื่อว่ากระตุ้นให้เกิดการแพ้ยาในกลุ่ม penicillin<sup>1,3,10</sup>

การแพ้ยาข้ามกลุ่มของยาที่มีโครงสร้างเป็น beta lactam อาจแบ่งได้เป็น 2 ลักษณะ<sup>11</sup> ได้แก่

1) การแพ้ยาจากโครงสร้าง beta-lactam หมายถึง หากแพ้ยาชนิดใดก็ตามที่มีโครงสร้างเป็น beta lactam จะมีโอกาสการแพ้ยาอื่นๆ ที่มีโครงสร้างเป็น beta lactam ได้เช่นกัน การแพ้ยี่ห้อเกิดจากการที่ beta lactam มีคุณสมบัติในการก่อให้เกิด hapten ต่อโปรตีนในร่างกายที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันและก่อให้เกิดอาการแพ้<sup>3</sup> เช่นยาในกลุ่ม penicillin เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ที่ตำแหน่งคาร์บอนของหมู่ amide (-CONH) ของ beta lactam อย่างรวดเร็ว<sup>1,3</sup> ทำให้ beta lactam เปิดออกเกิดเป็น reactive metabolites ซึ่งมีความสามารถในการสร้างพันธะโควาเลนต์ (covalent) กับโปรตีนเกิดเป็น โมเลกุลที่กระตุ้นให้เกิดการแพ้ยา โดยประมาณร้อยละ 95

ของสารประกอบที่จับกับโปรตีนจะเกิดจาก penicilloyl (major determinant)<sup>1,3</sup> และอีกประมาณร้อยละ 5 เกิดจาก penicillanyl และ penicillenate (minor determinant) ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการแพ้ยาได้เช่นเดียวกัน<sup>10</sup> (รูปที่ 2) โดยกระบวนการข้างต้นสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันและทำให้เกิดอาการได้ทั้ง 4 ประเภทตามการแบ่งของ Coombs และ Gell<sup>17</sup> นอกจาก penicillins แล้ว มีข้อมูลว่า carbapenem และ monobactam อาจกระตุ้นการแพ้ยาผ่านกลไกการเป็น hapten ได้เช่นกัน อย่างไรก็ตามการแพ้ข้ามกลุ่มด้วยกลไกนี้อาจพบได้น้อยเมื่อพิจารณาจากรายงานการแพ้ข้ามกลุ่มที่น้อยกว่าร้อยละ 1 ระหว่างยาในกลุ่ม penicillin และ carbapenem ซึ่งมีโครงสร้างต่างกันเกือบทั้งหมด ยกเว้นการมี beta lactam หรือร้อยละ 0 ระหว่างกลุ่ม penicillin กับ monobactam (aztreonam)<sup>12</sup>

2) การแพ้ยาจากหมู่ฟังก์ซันหรือ *side chain* เป็นรูปแบบการแพ้ที่มักพบระหว่างกลุ่ม penicillin และ cephalosporin หรือระหว่าง cephalosporin ด้วยกันเอง หมู่ฟังก์ซันที่ตำแหน่ง R<sub>1</sub> ของยาในกลุ่ม penicillin และ cephalosporin มีส่วนสำคัญต่อการแพ้ยาข้ามกลุ่ม โดยเฉพาะยาที่มีหมู่ฟังก์ซันเหมือนกัน ซึ่ง cephalosporins รุ่นที่ 1 และ 2 นั้นถูกพัฒนาโครงสร้างมาจาก penicillin ทำให้หมู่ R<sub>1</sub> ของ cephalosporin รุ่นที่ 1 และ 2 เหมือนหรือใกล้เคียงกับ penicillin มากกว่า cephalosporins รุ่นหลังซึ่งถูกพัฒนาโครงสร้างมาจาก cephalosporins เอง (ตารางที่ 2) ทำให้โอกาสในการแพ้ยาข้ามกลุ่มระหว่าง penicillins และ cephalosporins รุ่นที่ 1, 2 และ 3 ลดต่ำลงตามลำดับ<sup>6</sup> ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis study) ในผู้ป่วยที่แพ้ penicillin ที่พบว่ามีโอกาสแพ้ยาข้ามกลุ่มกับ cephalosporins รุ่นที่ 1 (odds ratio [OR] 4.79; 95% confident interval [CI] 3.71-6.17) ซึ่งมากกว่ารุ่นที่ 2 (OR 1.13; 95% CI 0.61-2.12) และรุ่นที่ 3 (OR 0.45; 95% CI 0.18-1.13)<sup>13</sup> นอกจากนี้ cephalosporin บางชนิดยังมีหมู่ฟังก์ซัน R<sub>1</sub> ที่เหมือนกันเองอีกด้วย (ตารางที่ 2) โดยเฉพาะรุ่นที่ 3 ทำให้มีโอกาสแพ้ยาข้ามชนิดในรุ่นเดียวกันได้ ซึ่งมีรายงานการแพ้ยา cephalosporin ที่มีหมู่ฟังก์ซันเหมือนกันที่ตำแหน่ง R<sub>1</sub> ถึงร้อยละ 36-38<sup>6</sup>

นอกจากหมู่ฟังก์ซันที่ตำแหน่ง R<sub>1</sub> แล้ว cephalosporins ยังมีหมู่ฟังก์ซันที่ตำแหน่ง R<sub>2</sub> ซึ่งมีการกล่าวถึงว่าอาจส่งผลต่อการแพ้ยาข้ามกลุ่มด้วยเช่นกัน แต่หลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุนการแพ้ยาในส่วนนี้ข้อมูลในส่วนนี้ยังมีความไม่ชัดเจน กล่าวคือเมื่อ cephalosporins เข้าสู่ร่างกายจะเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสทำให้ beta lactam เปิดออกพร้อมกับมีการสูญเสียหมู่ฟังก์ซัน R<sub>2</sub> ออกจากโมเลกุลจึงทำให้โมเลกุลที่กระตุ้นให้เกิดการแพ้ยาของ cephalosporins เหลือเพียงแขนงของหมู่ฟังก์ซัน R<sub>1</sub><sup>14,15</sup> ในขณะที่เดียวกันข้อมูลจากการศึกษาแบบ *in vitro* โดยนำ IgE ของผู้ป่วยที่แพ้ยา

cephalothin แบบ type I reaction มาทดสอบกับ cephaloglycin และ cephapirin ที่มีหมู่ฟังก์ซัน R<sub>2</sub> เหมือนกับ cephalothin แต่มีหมู่ R<sub>1</sub> ต่างกัน พบว่า IgE ของผู้ป่วยที่แพ้ยา cephalothin สามารถเกิดปฏิกิริยากับ cephaloglycin และ cephapirin ได้<sup>16,17</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่พบการศึกษาทางคลินิกของการแพ้ยาที่มีหมู่ฟังก์ซัน R<sub>2</sub> เหมือนหรือใกล้เคียงกัน

Carbapenem มีโครงสร้างหมู่ฟังก์ซัน R<sub>2</sub> ไม่เหมือนกับกลุ่ม cephalosporin รวมทั้งไม่มีหมู่ฟังก์ซัน R<sub>1</sub> ที่เหมือนกับกลุ่ม penicillin และ cephalosporin (ตารางที่ 2 และตารางที่ 3) จึงทำให้มีโอกาสแพ้ยาข้ามกลุ่มได้น้อยมากเมื่อเทียบกับการแพ้ยาข้ามกลุ่มระหว่าง penicillin และ cephalosporin ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ในปี พ.ศ. 2557 พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม penicillin จำนวน 295 ราย มีอัตราการเกิดอาการแพ้ยาจากการใช้ carbapenem เพียงร้อยละ 0.3<sup>18</sup> และในผู้ป่วยที่แพ้ penicillin ซึ่งยืนยันด้วยการทำการทดสอบอาการแพ้ทางผิวหนัง (skin test) พบว่าร้อยละ 99 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม carbapenem ไม่เกิดการแพ้ยา<sup>18-20</sup> ซึ่งข้อมูลในปัจจุบันพบว่าโอกาสในการแพ้ยาข้ามกลุ่มระหว่าง carbapenem กับ penicillin และ carbapenem กับ cephalosporin นั้น มีน้อยกว่าร้อยละ 1 (รูปที่ 1)<sup>5,6</sup>

Monobactam มีหมู่ฟังก์ซัน R<sub>1</sub> ที่เหมือนกับกลุ่ม penicillin และ cephalosporin โดยหมู่ฟังก์ซัน R<sub>1</sub> ของ aztreonam นั้นเหมือนกับ ceftazidime และ cefiderocol ซึ่งเป็น cephalosporin รุ่นที่ 3 และ 5 ตามลำดับ (ตารางที่ 2) ข้อมูลจากการศึกษาพบว่าร้อยละ 3.1 ของผู้ป่วยที่แพ้ยา cephalosporins แบบ type I นั้นมีการแพ้ยา aztreonam จากการทดสอบทางผิวหนัง<sup>21</sup> อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่มีรายงานการแพ้ยาข้ามกลุ่มระหว่าง aztreonam กับ penicillins และ aztreonam กับ carbapenems<sup>5</sup>





## การพิจารณาใช้ยาทางเลือกในผู้ที่มีประวัติแพ้ยา beta lactam

ในกรณีที่พบผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา beta lactam และจำเป็นต้องพิจารณาการใช้ต้านเชื้อแบคทีเรียเพื่อการรักษาภาวะติดเชื้อที่เกี่ยวข้อง ขั้นตอนเบื้องต้นของการพิจารณาเลือกยาทางเลือกอาจทำได้ดังนี้

1. ยืนยันประวัติการแพ้ยาและระดับความรุนแรงของการแพ้ยาเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องสำหรับการพิจารณาเลือกใช้ยาต่อไป

2. พิจารณาความเป็นไปได้ของลักษณะการแพ้ยา beta lactam ของผู้ป่วย ว่าเป็นการแพ้จากโครงสร้าง beta lactam หรือเป็นการแพ้จากหมู่ฟังก์ชันหรือ side chain ซึ่งแนวทางในข้อนี้อาจไม่สามารถทำได้ชัดเจนมากนักจากการสัมภาษณ์ ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาหลายชนิดในกลุ่มย่อยที่แตกต่างกันและยาดังกล่าวมี side chain ตำแหน่ง  $R_1$  ที่ไม่เหมือนกัน เช่น มีประวัติแพ้ amoxicillin, cefepime และ cefdinir อาจพิจารณาในเบื้องต้นว่าผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะแพ้ยาจากโครงสร้างวงแหวน beta lactam ในขณะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีประวัติการแพ้ยา beta lactam เพียงชนิดเดียว ทำให้การประเมินลักษณะการแพ้ยาจากโครงสร้าง beta lactam นั้นไม่สามารถทำได้จากการสัมภาษณ์ประวัติเพียงอย่างเดียว

3. การพิจารณาเลือกใช้ยาทางเลือกโดยอ้างอิงจากระดับความรุนแรงและระยะเวลาการแสดงอาการแพ้ยา ดังแสดงตัวอย่างการพิจารณาในรูปที่ 3 ซึ่งมีการจัดลำดับความเสี่ยงของการแพ้ยาข้ามกลุ่มตามความเหมือนหรือความคล้ายกันของหมู่ฟังก์ชัน  $R_1$  และ  $R_2$  (ตารางที่ 4) กล่าวคือ ในผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ทั้งแบบ immediate allergic reaction และ delayed allergic reaction ควรหลีกเลี่ยงการใช้ beta lactam ที่มีหมู่ฟังก์ชัน  $R_1$  เหมือนกับยาที่มีประวัติแพ้ เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการแพ้ยาข้ามกลุ่มที่สูงกว่ายา beta lactam อื่นๆ ส่วนกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา beta lactam แบบรุนแรงนั้นอาจพิจารณาหลีกเลี่ยงยา

beta lactam ที่มีหมู่ฟังก์ชัน  $R_1$  และ  $R_2$  ที่คล้ายกันกับยาที่มีประวัติแพ้เพิ่มเติมไปอีกด้วย ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ไม่รุนแรงสามารถเลือกใช้ beta lactam ที่มีหมู่ฟังก์ชัน  $R_1$  ไม่เหมือนหรือมีหมู่ฟังก์ชัน  $R_1$  และ  $R_2$  ที่คล้ายกับยาที่มีประวัติแพ้ได้ และควรได้รับการติดตามอาการแพ้หลังจากได้รับยาอย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตามตัวอย่างระดับความเสี่ยงของการแพ้ยาข้ามกลุ่มในรูปที่ 3 อาจใช้เป็นเครื่องมือช่วยพิจารณาได้ในเบื้องต้นเท่านั้น การตัดสินใจเลือกใช้ยาอาจเปลี่ยนแปลงได้หากมีปัจจัยหรือประเด็นพิจารณาอื่นๆ ที่ส่งผลให้ความเสี่ยงของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นหรือลดลง เช่น การทำ skin test หรือวิธีการทดสอบการแพ้ยาที่เหมาะสมโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ รวมถึงการยอมรับความเสี่ยงของผู้ป่วยซึ่งเป็นผู้ที่จะได้รับผลกระทบโดยตรงจากการตัดสินใจเลือกใช้ยาด้วยเช่นกัน

## บทสรุป

การเลือกใช้ยาต้านเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา beta lactam เป็นปัญหาที่พบได้บ่อย การยืนยันประวัติการแพ้ยาตามมาตรฐานการปฏิบัติของวิชาชีพและองค์ความรู้เกี่ยวกับการแพ้ยาและโครงสร้างทางเคมีของยา beta lactam และหมู่ฟังก์ชันหรือ side chain ที่สัมพันธ์กับการแพ้ยาข้ามกลุ่มมีส่วนสำคัญที่จะใช้ประกอบการพิจารณาเลือกใช้ยาหรือให้ข้อมูลแก่แพทย์เพื่อประเมินน้ำหนักระหว่างประโยชน์จากการใช้ยาและความเสี่ยงจากการแพ้ยาข้ามกลุ่มที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย

## เอกสารอ้างอิง

1. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. N Engl J Med 2019; 381(24):2338-51.
2. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014; 69 (4):420-37.
3. Bland MC JB. Drug allergy. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 11. New York: McGraw Hill; 2020.

4. Arden-Jones MR, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71(5):672-83.
5. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet* 2019; 393(10167):183-98.
6. Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML, Urbancic K, Slavin MA, Thursky KA, et al. The 3 Cs of antibiotic allergy-classification, cross-reactivity, and collaboration. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(6):1532-42.
7. Gilbert DN CH, Saag MS. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. Sperryville, Antimicrobial Therapy, Inc.; 2020.
8. Chaudhry SB, Veve MP, Wagner JL. Cephalosporins: A focus on side chains and  $\beta$ -lactam cross-reactivity. *Pharmacy* 2019; 7(3):103.
9. Pandey N, Cascella M. Beta Lactam Antibiotics. [Updated 2020 Sep 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545311/>.
10. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006; 354(6):601-9.
11. Terico AT, Gallagher JC. Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity. *J Pharm Pract* 2014; 27(6):530-44.
12. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA* 2019; 321(2):188-99.
13. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136(3):340-7.
14. Sánchez-Sancho F, Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, Mayorga C, Torres MJ, et al. Synthesis, characterization and immunochemical evaluation of cephalosporin antigenic determinants. *J Mol Recognit* 2003; 16(3):148-56.
15. Montañez MI, Mayorga C, Torres MJ, Ariza A, Blanca M, Perez-Inestrosa E. Synthetic approach to gain insight into antigenic determinants of cephalosporins: in vitro studies of chemical structure– IgE molecular recognition relationships. *Chem Res Toxicol* 2011; 24(5):706-17.
16. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in  $\beta$ -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(1):72-81.e1.
17. Harle D, Baldo B. Drugs as allergens: an immunoassay for detecting IgE antibodies to cephalosporins. *Int Arch Allergy Immunol* 1990; 92(4):439-44.
18. Kula B, Djordjevic G, Robinson JL. A systematic review: can one prescribe carbapenems to patients with IgE-mediated allergy to penicillins or cephalosporins? *Clin Infect Dis* 2014; 59(8):1113-22.
19. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Gavrovic-Jankulovic M, Velickovic TC, Valluzzi RL, Romano A. Tolerability of imipenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(1):167.
20. Atanasković-Marković M, Gaeta F, Medjo B, Viola M, Nestorović B, Romano A. Tolerability of meropenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Allergy* 2008; 63(2):237-40.
21. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(5):994-9.
22. Sakoulas G, Geriak M, Nizet V. Is a reported penicillin allergy sufficient grounds to forgo the multidimensional antimicrobial benefits of  $\beta$ -lactam antibiotics? *Clin Infect Dis* 2019; 68(1):157-64.





## บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-005-03-2564

จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 9 มีนาคม 2564

วันที่หมดอายุ: 8 มีนาคม 2565

# SGLT2 inhibitors และบทบาทของยา ในโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด

วิภากรักษ์ รัตนวิภาณนท์

ภ.บ., ว.ภ.(เภสัชบำบัด)

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## บทคัดย่อ

ยากลุ่ม sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitor เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มใหม่ที่ถูกพบเพิ่มเติมว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันโรคทางหัวใจและหลอดเลือด ยากลุ่มนี้มีคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ที่มีความแตกต่างกันในแง่ของความจำเพาะในการยับยั้ง SGLT2 ซึ่งมีความแตกต่างกันไปในแต่ละตัวยา ซึ่งผลจากการยับยั้ง SGLT2 จนทำให้เกิดการขับน้ำตาลออกมาทางปัสสาวะนี้เป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดการลดลงของระดับน้ำตาลในเลือด รวมถึงทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาหลายประการ ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คล้ายคลึงกันโดยมีจุดเด่นที่ยากลุ่มนี้ถูกเปลี่ยนสภาพผ่านกระบวนการ glucuronidation จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาผ่าน cytochrome P-450 น้อย อย่างไรก็ตามยากลุ่มนี้มีอาการไม่พึงประสงค์หลายประการที่มีระดับความรุนแรงต่ำไปจนถึงมีความรุนแรงมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิด diabetic ketoacidosis ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง จึงควรระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงเป็นพิเศษ มีการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งผู้ป่วยที่มีเพียงความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมาแล้ว มีหลากหลายทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับกลไกที่ทำให้เกิดประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือดที่นอกเหนือจากฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด อย่างไรก็ตามยังต้องการข้อมูลจากการศึกษาเชิงลึกเพิ่มเติม บุคลากรสาธารณสุขจึงควรติดตามข้อมูลของยากลุ่มนี้อย่างต่อเนื่อง

## คำสำคัญ

SGLT2 inhibitors, หัวใจและหลอดเลือด, ระดับน้ำตาลในเลือด, หัวใจล้มเหลว, diabetic ketoacidosis

## วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. ทราบถึงคุณสมบัติทางเภสัชศาสตร์ของยา กลุ่ม SGLT2 inhibitor
2. ทราบถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยา กลุ่ม SGLT2 inhibitor
3. ทราบถึงหลักฐานทางวิชาการที่แสดงถึงประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือดของยา กลุ่ม SGLT2 inhibitor
4. ทราบถึงกลไกที่คาดว่าทำให้เกิดประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือดของยา กลุ่ม SGLT2 inhibitor

## บทนำ

ยา กลุ่ม sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitor เป็นกลุ่มยาที่ได้รับความสนใจจากบุคลากรสาธารณสุขค่อนข้างมากในช่วง 3-4 ปีที่ผ่านมา เนื่องจากเป็นยา กลุ่มใหม่ที่ถูกพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันโรคทางหัวใจและหลอดเลือดทั้งที่จริงแล้วยา กลุ่มนี้มีต้นกำเนิดจากการเป็นเพียงยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เท่านั้น ปัจจุบันมีการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยา กลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งผู้ป่วยที่มีเพียงความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมาแล้ว นอกจากนี้การศึกษายังพบว่ายา กลุ่มนี้ให้ประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานร่วมด้วย แสดงว่ายา กลุ่มนี้น่าจะส่งผลดีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดผ่านทางกลไกอื่นที่นอกเหนือจากการลดระดับน้ำตาลในเลือด อย่างไรก็ตามมีรายงานเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยา กลุ่ม SGLT2 inhibitor และอาการไม่พึงประสงค์บางชนิดนั้นมีความรุนแรงค่อนข้างมากบทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยา กลุ่ม SGLT2 inhibitor

อาการไม่พึงประสงค์ทั้งชนิดที่พบบ่อยและชนิดที่พบน้อยแต่มีอันตราย รวมถึงหลักฐานทางวิชาการที่แสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา กลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด อีกทั้ง proposed mechanism ของยา กลุ่ม SGLT2 inhibitor ที่อาจเกี่ยวข้องกับประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือด

## การค้นพบและการพัฒนายา กลุ่ม SGLT2 inhibitor<sup>1</sup>

ระบบการดูดกลับน้ำตาลกลูโคสที่ไตถูกค้นพบเมื่อช่วงปลายปี ค.ศ. 1930 โดยนักวิทยาศาสตร์พบว่า มี sodium-glucose cotransporter 2 ชนิดที่บริเวณท่อไตส่วนต้น (proximal convoluted tubule; PCT) ที่ทำหน้าที่ในการดูดกลับน้ำตาลเข้าสู่กระแสเลือด ได้แก่ SGLT1 และ SGLT2 บริเวณ S3 segment และ S1 segment ของ PCT ตามลำดับ ซึ่งเป็น transporter ที่ดูดกลับน้ำตาลกลูโคสร่วมกับโซเดียม โดย SGLT2 เป็น transporter ที่มีความสามารถในการดูดกลับน้ำตาลกลูโคสได้มากกว่า กล่าวคือประมาณร้อยละ 90 ของน้ำตาลกลูโคสในท่อไตจะถูกดูดกลับเข้าสู่กระแสเลือดโดย SGLT2 ยิ่งไปกว่านั้นมีการค้นพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีระดับ SGLT2 มากกว่าปกติ จึงทำให้เกิดการดูดกลับน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่กระแสเลือดได้มากกว่าคนทั่วไป ซึ่งเป็นผลเสียต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว การค้นคว้าหาสารที่มีผลยับยั้ง SGLT2 จึงเป็นเป้าหมายที่สำคัญของการพัฒนา ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นๆ

ในปี ค.ศ. 1835 มีการค้นพบสารที่มีชื่อว่า phlorizin เป็นสารกลุ่ม dihydrochalcone ที่สกัดมาจากเปลือกของต้นแอปเปิล จากนั้นประมาณ 50 ปีต่อมาจึงพบว่า phlorizin มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับน้ำตาลกลูโคสที่ไต และทำให้เกิดการขับน้ำตาลกลูโคสออกมาทางปัสสาวะ เมื่อให้ phlorizin แก่หนูทดลองพบว่า phlorizin ลดระดับน้ำตาลในเลือดของ



หนูทดลองทั้งระดับน้ำตาลช่วงอดอาหาร (fasting blood glucose) และระดับน้ำตาลหลังมื้ออาหาร (postprandial glucose) รวมถึงมีผลเพิ่ม insulin sensitivity อีกด้วย ซึ่งฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลของ phlorizin ในสัตว์ทดลองนั้นเกิดจากความสามารถในการยับยั้ง SGLT1 และ SGLT2 ที่ท่อไต จึงทำให้การดูดกลับน้ำตาลเข้าสู่กระแสเลือดลดลง

อย่างไรก็ตามการนำ phlorizin มาพัฒนาเป็นยาลดระดับน้ำตาลที่จะใช้ในเวชปฏิบัตินี้มีข้อจำกัดที่สำคัญ คือ ความไม่จำเพาะเจาะจงต่อ SGLT2 เนื่องจากสาร phlorizin มีผลยับยั้ง SGLT2 และ SGLT1 ในระดับที่ใกล้เคียงกัน ดังนั้น phlorizin จึงรบกวนการทำงานของ SGLT1 ซึ่งเป็น glucose transporter ที่สำคัญของการดูดซึมน้ำตาลในหลายอวัยวะ ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่างๆ เช่น phlorizin ยับยั้งการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสของ SGLT1 ที่บริเวณลำไส้เล็ก ทำให้เกิดอาการผิดปกติที่มีสาเหตุจากการดูดซึมน้ำตาลในทางเดินอาหารบกพร่อง ได้แก่ ท้องเสีย ภาวะขาดน้ำ และการดูดซึมผิดปกติ นอกจากนี้ SGLT1 ยังกระจายตัวตามอวัยวะอื่นๆ เช่น หลอดลมส่วนต้น (trachea) อัณฑะ ต่อมลูกหมาก หัวใจ กล้ามเนื้อลาย รวมถึงสมองส่วนฮิปโปแคมปัส (hippocampus)<sup>2</sup> ยิ่งไปกว่านั้น metabolite ของ phlorizin ยังส่งผลกระทบต่อการทำงานของ glucose transporter type 1 (GLUT1) ซึ่งเป็น transporter ที่สำคัญของการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสในหลายอวัยวะ จึงมีความกังวลว่า phlorizin อาจรบกวนการดูดซึมน้ำตาลของอวัยวะสำคัญต่างๆ จนอาจเกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้ นอกจากนี้ phlorizin เป็นสารที่มี bioavailability ค่อนข้างต่ำ จึงไม่เหมาะกับการพัฒนาเป็นยาในรูปแบบรับประทาน จากข้อจำกัดต่างๆ ที่ได้กล่าวมา ทำให้มีการปรับเปลี่ยนลักษณะโมเลกุลของ phlorizin เพื่อให้ได้มาซึ่งโมเลกุลที่มีความเหมาะสมต่อการออกฤทธิ์เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่มีทั้งประสิทธิภาพที่ดีและมีความปลอดภัยสูง

ในช่วงต้นของการพัฒนายาจาก phlorizin มีการดัดแปลงโมเลกุลโดยเน้นไปที่การพัฒนาโมเลกุลในกลุ่ม O-glucoside

อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของโมเลกุลในกลุ่ม O-glucoside คือ ยังมีความจำเพาะเจาะจงต่อ SGLT2 ค่อนข้างต่ำ และสารหลายชนิดถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับผ่านกระบวนการ first-pass metabolism ค่อนข้างมาก จึงยังไม่เหมาะสมต่อการพัฒนาเป็นยาชนิดรับประทาน นอกจากนี้ยังมีความคงตัวทางเภสัชจลนศาสตร์ค่อนข้างต่ำ ในขณะที่โมเลกุลในกลุ่ม C-glucoside มีคุณสมบัติที่เหมาะสมกับการพัฒนาเป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งความจำเพาะเจาะจงต่อการยับยั้ง SGLT2 ที่มากกว่า SGLT1 ค่อนข้างมาก ยาตัวแรกของโมเลกุลในกลุ่ม C-glucoside คือ dapagliflozin ยานี้มีความจำเพาะต่อ SGLT2 มากกว่า SGLT1 ถึง 1,200 เท่า ยานี้มีประสิทธิภาพดีในการลดระดับน้ำตาลในเลือด รวมถึงมีการออกฤทธิ์แบบ dose-dependent effect หลังจากทำการศึกษาขนาดใหญ่ในผู้ป่วยเบาหวานเพื่อทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยแล้ว ยา dapagliflozin จึงได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยา สหภาพยุโรป (EMA) และองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) ให้นำมาใช้เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวาน ในปี ค.ศ. 2012 และ 2014 ตามลำดับ หลังจากนั้น จึงมีการพัฒนาโมเลกุลยาในกลุ่ม C-glucoside อย่างต่อเนื่องอีกหลายชนิด ซึ่งโมเลกุลของยาในกลุ่มนี้มีความจำเพาะต่อ SGLT1 และ SGLT2 ในอัตราส่วนที่แตกต่างกันออกไป ซึ่งในช่วงแรกจะเป็นการนำยาในกลุ่มนี้มาใช้สำหรับข้อบ่งใช้เพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานเท่านั้น

## คุณสมบัติด้านเภสัชพลศาสตร์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor มีคุณสมบัติด้านเภสัชพลศาสตร์ที่คล้ายคลึงกัน กล่าวคือยาทุกตัวยับยั้งการทำงานของ SGLT2 แบบ reversible และเป็น การออกฤทธิ์แบบ competitive inhibition แล้วส่งผลยับยั้งการดูดกลับน้ำตาลกลูโคสที่ไต<sup>1</sup> อย่างไรก็ตามถึงแม้จะใช้ยาในขนาดที่สามารถยับยั้งการทำงานของ SGLT2 อย่างเต็มที่ แต่พบว่าปริมาณ

น้ำตาลที่ถูกขับออกมาทางปัสสาวะคิดเป็นเพียงร้อยละ 50-60 เท่านั้น สาเหตุที่เป็นเช่นนี้เนื่องมาจากการปรับตัวของร่างกายให้เพิ่มการดูดกลับน้ำตาลโดย SGLT1<sup>2</sup>

เมื่อยากกลุ่ม SGLT2 inhibitor ยับยั้งการดูดกลับน้ำตาลจากของเหลวในท่อไต จึงทำให้เกิดการขับน้ำตาลออกทางปัสสาวะ ซึ่งการมีน้ำตาลปนออกมากับปัสสาวะ (glucosuria) เป็นผลทางเภสัชวิทยาของยาที่ทำให้ปริมาณน้ำตาลในร่างกายลดลง ระดับน้ำตาลในเลือดจึงลดลง รวมถึงทำให้เกิดการสูญเสียพลังงาน (caloric loss) ออกจากร่างกาย ทำให้น้ำหนักตัวของผู้ป่วยลดลงในระยะยาว อย่างไรก็ตามภาวะ glucosuria ยังเป็นที่มาของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากกลุ่มนี้หลายประการ ได้แก่ ปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงแรกของการใช้ยาเนื่องจากผล osmotic diuresis รวมถึงการเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราและแบคทีเรียในระบบทางเดินปัสสาวะ ซึ่งจะขอกล่าวถึงโดยละเอียดในเนื้อหาส่วนถัดไป

ความแตกต่างทางเภสัชพลศาสตร์ที่สำคัญของยากกลุ่ม SGLT2 inhibitor คือ ยาแต่ละชนิดจะมีความจำเพาะเจาะจงต่อการยับยั้ง SGLT2 และ SGLT1 ที่แตกต่างกันดังแสดงรายละเอียดไว้ในตารางที่ 1 ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าความจำเพาะต่อ SGLT2 ที่แตกต่างกันของยาแต่ละชนิดนั้นทำให้เกิดผลทางคลินิกและผลข้างเคียงที่แตกต่างกันหรือไม่ การรบกวนการทำงานของ SGLT1 ที่บริเวณลำไส้เล็กส่วนต้นนั้นอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงเกี่ยวกับการดูดซึมน้ำตาล

ผิดปกติที่ระบบทางเดินอาหาร อาจเกิดภาวะขาดพลังงานและอาการผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องอืด ท้องเสีย เป็นต้น ในทางกลับกัน การดูดซึมน้ำตาลที่ลำไส้เล็กผ่าน SGLT1 มีผลต่อการสร้างฮอร์โมนบางชนิดในระบบทางเดินอาหาร เช่น glucagon-like peptide 1 (GLP-1) การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการยับยั้ง SGLT1 ทำให้ปริมาณของ GLP-1 ในกระแสเลือดเพิ่มมากขึ้น ซึ่งคาดว่าเกิดจากการมีปริมาณน้ำตาลกลูโคสในทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น จึงทำให้เกิดการหลั่ง GLP-1 ออกมามากขึ้น นอกจากนี้การดูดกลับน้ำตาลกลูโคสที่ไตเป็นการทำงานร่วมกันของ SGLT1 และ SGLT2 การศึกษาพบว่าการยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ทำให้มีระดับ SGLT1 เพิ่มมากขึ้น ซึ่งอาจขัดขวางการทำงานของ SGLT2 ที่ลดลง ดังนั้นการที่ยามีผลยับยั้ง SGLT1 บางส่วนอาจส่งผลดีต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยในหลากหลายแง่มุม อย่างไรก็ตามระดับการยับยั้ง SGLT1 ที่เหมาะสมซึ่งอาจทำให้เกิดผลดีดังที่ได้กล่าวมานี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด จึงต้องรอข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษาต่อไป<sup>3</sup> นอกจากนี้ยังมีการค้นพบ transporter ในกลุ่ม SGLT อีกหลายชนิด เช่น SGLT3 ซึ่งพบการกระจายตัวอยู่ตามอวัยวะต่างๆ ในร่างกาย คาดว่ามีหน้าที่เกี่ยวกับการรับรู้ปริมาณน้ำตาลกลูโคส (glucose sensor) นอกจากนี้ยังมีการค้นพบ SGLT4, SGLT5 และ SGLT6 ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเกี่ยวกับการกระจายตัวของ transporter เหล่านี้ในร่างกาย รวมถึงยังไม่ทราบบทบาททางสรีรวิทยาที่แน่ชัดในมนุษย์<sup>2</sup>

ตารางที่ 1 ความจำเพาะต่อการยับยั้ง SGLT2 และ SGLT1 สำหรับยากกลุ่ม SGLT2 inhibitor<sup>3</sup>

ชื่อยา	IC <sub>50</sub> ต่อ SGLT1:SGLT2 (nM)	ความจำเพาะต่อ SGLT2*
Dapagliflozin	1391:1.12	1,200
Canagliflozin	910:2.2	400
Empagliflozin	8,300:3.1	2,700
Luseogliflozin	3,990:2.2	1,770
Sotagliflozin	36:1.8	20
Ertugliflozin	1,960:0.9	2,200

IC<sub>50</sub>: half-maximal inhibitory concentration, nM: nanomolar (nmol/L), SGLT: sodium-glucose cotransporter

\*ความจำเพาะต่อ SGLT2 ได้มาจากสัดส่วนของ IC<sub>50</sub> ต่อ SGLT2 เทียบกับ SGLT1

## ผลทางสรีรวิทยาที่เกิดจากการใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor<sup>3</sup>

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดผ่านกลไกการยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ที่ท่อไต ครอบคลุมการดูดกลับน้ำตาลที่ไต จึงทำให้เกิดการขับน้ำตาลออกมาทางปัสสาวะ อย่างไรก็ตามการขับน้ำตาลออกมาทางปัสสาวะนั้นนอกจากจะเป็นกลไกหลักที่ทำให้เกิดการลดลงของระดับน้ำตาลในเลือดแล้ว ยังส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ทางสรีรวิทยาอีกหลายประการ ซึ่งมีทั้งผลที่เป็นประโยชน์ต่อการควบคุมโรคและผลที่เป็นข้อควรระวังในการใช้ยา การเปลี่ยนแปลงเหล่านั้นได้แก่

**การเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมและสมดุลฮอร์โมนในร่างกาย:** การขับน้ำตาลออกทางปัสสาวะทำให้เกิดผลทางอ้อมซึ่งเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยเบาหวาน รวมถึงการเปลี่ยนแปลงระบบการใช้พลังงานในร่างกายหลายประการ จากการศึกษาพบว่าการใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ช่วยเพิ่มการทำงานของ beta-cell ของตับอ่อน เพิ่มอัตราการใช้พลังงานจากน้ำตาลของอวัยวะต่างๆ ในร่างกาย (glucose disposal rate) ซึ่งคาดว่าเกิดจากการเพิ่ม insulin sensitivity นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการหลั่ง glucagon จากตับอ่อนเพิ่มมากขึ้นซึ่งเป็นผลมาจากการปรับตัวของร่างกายในสภาวะที่มีการสูญเสียน้ำตาล ทำให้ glucagon-to-insulin ratio เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการสูญเสียพลังงาน จึงทำให้น้ำหนักตัวของผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ลดลง จากการศึกษาพบว่าน้ำหนักตัวจะลดลงประมาณร้อยละ 2-5 (ค่าเฉลี่ย คือ 1.5-6 กิโลกรัม) โดยมักพบการลดลงของน้ำหนักตัวอย่างต่อเนื่องหลังจากเริ่มใช้ยาช่วง 12-26 สัปดาห์แรก โดยพบว่าร้อยละ 70 ของน้ำหนักตัวที่ลดลงเกิดจากการลดลงของไขมัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งไขมันชนิด visceral fat ซึ่งเป็นผลดีต่อการควบคุม metabolic syndrome นอกจากนี้การสูญเสียน้ำตาลกลูโคสออกจากร่างกายทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระบบการใช้พลังงานจากเดิมที่สร้างพลังงานผ่านการเผาผลาญกลูโคสเป็นหลัก เปลี่ยนเป็น

การเผาผลาญไขมันเพิ่มขึ้น ซึ่งการเผาผลาญไขมันทำให้เกิดการสร้างพลังงานในปริมาณที่มากกว่า และส่งผลดีต่อการทำงานของหลายอวัยวะ

**การเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับระบบการไหลเวียนโลหิต:** ภาวะ osmotic diuresis และ natriuresis ซึ่งเป็นผลที่ตามมาจากการมีน้ำตาลและโซเดียมในปัสสาวะโดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงแรกของการใช้ยา ทำให้ปริมาณของเหลวในร่างกายลดลง ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อภาวะของเหลวพร่อง (volume depletion) และอาจเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำได้ในผู้ป่วยบางราย อย่างไรก็ตามอาการเหล่านี้จะค่อยๆ หายไปเมื่อผู้ป่วยใช้ยาอย่างต่อเนื่อง จากการศึกษาพบว่าปริมาณปัสสาวะจะกลับมาสู่ภาวะปกติหลังจากใช้ยาอย่างต่อเนื่องประมาณ 2-12 สัปดาห์ จากการศึกษาในระยะยาวพบว่ายากลุ่มนี้ทำให้ปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น (100-500 มิลลิลิตรต่อวัน) กล่าวคือ มีฤทธิ์ขับปัสสาวะแบบอ่อนๆ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของปริมาณของเหลวในร่างกาย (plasma volume) หลังการใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor อย่างต่อเนื่อง พบว่า plasma volume ลดลงเพียงร้อยละ 5-10 อย่างไรก็ตามพบว่าปริมาณของเหลวในร่างกายลดลงค่อนข้างมากในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และผู้ใช้ยาขับปัสสาวะ (diuretics) ร่วมด้วย จึงควรระวังเป็นพิเศษหากใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงเหล่านี้

## คุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor มีคุณสมบัติด้านเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความคล้ายคลึงกันมาก กล่าวคือยาส่วนใหญ่ถูกดูดซึมที่ระบบทางเดินอาหารได้ดี มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานเพียงพอที่จะบริหารยาวันละ 1 ครั้ง ยาถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับเป็นส่วนใหญ่โดยผ่านกระบวนการ glucuronidation จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาผ่านการรบกวนการทำงานของ cytochrome-P 450 (CYP) ค่อนข้างน้อย

ตัวยาที่ผ่านการเปลี่ยนแปลงสภาพแล้วส่วนใหญ่จะเป็น inactive metabolite แล้วถูกขับออกจากร่างกาย มีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่ขับออกทางไตในรูป active form<sup>4</sup> รายละเอียดเพิ่มเติมของคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์แสดงไว้ในตารางที่ 2

### อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา<sup>3</sup>

ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้นว่าการขับปัสสาวะออกมาพร้อมกับน้ำตาลเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาหลายประการซึ่งรวมถึงอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาด้วย อาการไม่พึงประสงค์ชนิดที่พบบ่อยและอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยแต่มีความรุนแรงของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor เป็นดังนี้

**การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์ (urinary tract and genital tract infection):** ภาวะ glucosuria ที่เกิดจากการใช้ยาทำให้อัตราการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์เพิ่มขึ้น จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่ม SGLT2 inhibitor มีอัตราการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะร้อยละ 5-10 โดยพบบ่อยในผู้ป่วยเพศหญิง อย่างไรก็ตามความรุนแรงของการติดเชื้อเป็นเพียงระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง สามารถให้การรักษาได้ด้วยยาต้านแบคทีเรียทั่วๆ ไป ส่วนการติดเชื้อในระบบสืบพันธุ์พบประมาณร้อยละ 3-10 โดยพบในเพศหญิงมากกว่าและมีความรุนแรงของการติดเชื้อระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางเช่นกัน โดยปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์ คือ สุขอนามัยที่ไม่ดี (poor hygiene)

ตารางที่ 2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากกลุ่ม SGLT2 inhibitor

ชื่อยา	Dapagliflozin <sup>5</sup>	Canagliflozin <sup>6</sup>	Empagliflozin <sup>7</sup>	Luseogliflozin <sup>8</sup>	Ertugliflozin <sup>9</sup>	Sotagliflozin <sup>10</sup>
Bioavailability (%)	78	65	78	ND	100	71
Tmax (hours)	1-2	1-2	1.2-1.8	0.7-2.2	1	1.25-3
Protein binding (%)	91	99	86.2	96	93.6	98
Metabolism	Glucuronidation (UGT1A9)	Glucuronidation (UGT1A9 & 2B4)	Glucuronidation (UGT2B7, 1A3, 1A8, 1A9)	- CYP: 3A4/5, 4A11 - Glucuronidation (UGT1A1) - Active metabolites: M2	Glucuronidation (UGT1A9, 2B7, P-glycoprotein)	- Glucuronidation (UGT1A9, 1A1, 2B7) - metabolite: M19
Half-life (hours)	9-12.9	10-13	12.4	9-14	16.6	21-35
Excretion	- Renal 75% (< 2% as unchanged) - Fecal 21% (15% as unchanged)	- Renal 33% (primarily metabolites) - Fecal 41.5%	- Renal 54.4% (50% as unchanged) - Fecal 41.2%	- Renal 4.47%	- Renal 50% (1.5% as unchanged) - Fecal 41% (34% as unchanged)	- Renal 57% - Fecal 37%

Tmax: time to peak concentration, UGT: Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase, CYP: cytochrome P-450, ND = no data

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงร่วมกับภาวะเลือดเป็นกรดจากสารคีโตน (diabetic ketoacidosis; DKA): ภาวะนี้เป็นภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันที่พบได้ในผู้ป่วยเบาหวานกลไกการเกิด DKA เชื่อว่าเกิดจากการขาดอินซูลิน หรือมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ภาวะดังกล่าวนี้ทำให้ร่างกายไม่สามารถใช้พลังงานจากน้ำตาลกลูโคส ร่างกายจึงสร้างฮอร์โมนกลูคาگونเพื่อเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด รวมถึงเปลี่ยนแปลงการใช้พลังงานจากกลูโคสไปเป็นการใช้พลังงานจากไขมัน ซึ่งการย่อยสลายไขมันจะเกิดสารกลุ่ม ketone body ขึ้น โดยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงคือผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีการใช้อินซูลินร่วมด้วย ปัจจัยกระตุ้นการเกิด DKA คือ ภาวะเจ็บป่วยเฉียบพลัน (acute illness) เช่น ภาวะติดเชื้อ การผ่าตัด เป็นต้น ผู้ป่วยขาดการใช้อินซูลิน รวมถึงการขาดสารอาหารกลุ่มคาร์โบไฮเดรต ปัจจัยเหล่านี้ส่งเสริมการเกิด DKA ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงดังกล่าว DKA เป็นภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันที่อันตรายร้ายแรงและสามารถทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้หากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที สิ่งที่น่าสนใจคืออัตราการเกิด DKA เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญนับตั้งแต่เริ่มมีการใช้ยา SGLT2 inhibitor กันอย่างแพร่หลาย โดยภาวะ DKA ในผู้ป่วยที่ใช้ยา SGLT2 inhibitor มีลักษณะที่แตกต่างจาก DKA ทั่วไป คือ ผู้ป่วยมักมีระดับน้ำตาลในเลือดที่ไม่สูงมากนักหรือบางรายพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในระดับปกติ (euglycemic DKA) ซึ่งทำให้การวินิจฉัย DKA ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ทำได้ยากมากขึ้น จากการศึกษพบว่าความเสี่ยงของการเกิด DKA ในผู้ป่วยที่ใช้ยา SGLT2 inhibitor คือ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 จึงกลายเป็นคำเตือนให้ระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากนี้บุคลากรสาธารณสุขควรระมัดระวังการใช้ยา SGLT2 inhibitor ในสถานะที่ผู้ป่วยกำลังเกิดการเจ็บป่วยเฉียบพลัน และอาจพิจารณาหยุดการใช้ยาชั่วคราวเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิด DKA กลไกที่ทำให้ผู้ป่วยที่ใช้ยา SGLT2 inhibitor เกิด DKA ได้ง่ายคาดว่าเกิดจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปแบบการใช้พลังงานจากน้ำตาลเป็นการใช้พลังงานจากไขมัน

ทำให้ปริมาณของ ketone body เพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ รวมถึงการที่ยามีผลเพิ่ม glucagon-to-insulin ratio ซึ่งเป็นสภาวะที่คล้ายกับในขณะที่เกิด DKA กล่าวคือ ยาในกลุ่มนี้ส่งเสริมให้เกิด DKA ได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้การยับยั้งการดูดกลับน้ำตาลที่ไตก็ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดขณะเกิด DKA น้อยกว่าที่ควรจะเป็น จึงเป็นคำอธิบายของภาวะ euglycemic DKA ที่มักพบจากการใช้ยา SGLT2 inhibitor

## หลักฐานทางวิชาการที่แสดงถึงประโยชน์ในโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดของยา SGLT2 inhibitor

จุดเริ่มต้นของการพบประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือดของยา SGLT2 inhibitor คือ การศึกษาที่มีวัตถุประสงค์เพื่อความปลอดภัยทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular outcome trial, CVOT) การศึกษาชนิดนี้เกิดขึ้นเนื่องมาจากการพบอาการไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดจากยาลดระดับน้ำตาลในเลือดรุ่นเก่า เช่น การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวจากยา thiazolidinedione ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดที่เพิ่มขึ้นจากยา sulfonylurea รุ่นเก่า รวมถึงผลเสียทาง metabolic ที่เกิดขึ้นจากยาลดระดับน้ำตาลหลายชนิด ทำให้เกิดความกังวลว่ายารักษาโรคเบาหวานอาจจะเป็นสาเหตุของการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดซึ่งเกิดจากกลไกของตัวเอง ดังนั้น USFDA และ EMA จึงมีข้อกำหนดว่า ยารักษาโรคเบาหวานที่จะขอขึ้นทะเบียนตั้งแต่ปี ค.ศ. 2008 เป็นต้นมา จะต้องทำการศึกษาแบบ CVOT เพื่อแสดงถึงความปลอดภัยทางหัวใจและหลอดเลือดของยา คือ major adverse cardiovascular event (MACE) ซึ่งได้แก่ การเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และการเสียชีวิตจากสาเหตุทางหัวใจและหลอดเลือด โดยจะทำการเปรียบเทียบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาใหม่กับยาหลอก (placebo) และคัดเลือกประชากรกลุ่มที่มีประวัติการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเข้ามาในการศึกษา<sup>11</sup>



การศึกษาแรกเกี่ยวกับ CVOT ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor คือ EMPA-REG outcome trial<sup>12</sup> ของยา empagliflozin ซึ่งนอกจากจะพบว่าตัวยาไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด MACE เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ placebo แล้ว ยังช่วยลดอัตราการเสียชีวิตรวมถึงการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวอีกด้วย การศึกษา CVOT ของยาชนิดอื่นๆ ในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ก็ให้ผลไปในทิศทางเดียวกัน คือไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด MACE อย่างมีนัยสำคัญเมื่อ

เปรียบเทียบกับ placebo และมีแนวโน้มให้ประโยชน์ในโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะหัวใจล้มเหลวซึ่งทุกการศึกษาให้ผลไปในทิศทางเดียวกันว่า ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้มากกว่ายา placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในระดับที่ยอมรับได้<sup>13-15</sup> รายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับการศึกษา CVOT ของ SGLT2 inhibitor แต่ละชนิด แสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 รายละเอียดโดยย่อของการศึกษา cardiovascular outcome trials (CVOT) ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor<sup>12-15</sup>

	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS program	DECLARE-TIMI 58	VERTIS CV
ชนิดของ SGLT2 inhibitor	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin	Ertugliflozin
ลักษณะของผู้ป่วยที่คัดเลือกเข้ามาในการศึกษา	ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด	ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือ $\geq 2$ ความเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือด	ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือ มีความเสี่ยงทางหัวใจและหลอดเลือด	ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด
ผู้ที่มีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนเข้าการศึกษา (%)	99	66	41	NA
จำนวนประชากร (คน)	7,020	10,142	17,160	8,246
ระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วย (ปี)	3.1	3.6	4.2	3.5
Primary outcome (MACE)	HR 0.86 (95% CI 0.74-0.99)	HR 0.86 (95% CI 0.75-0.97)	HR 0.93 (95% CI 0.84-1.03)	HR 0.97 (95% CI 0.81-1.11)
Cardiovascular death	HR 0.62 (95% CI 0.49-0.77)	HR 0.87 (95% CI 0.72-1.06)	HR 0.98 (95% CI 0.82-1.17)	HR 0.92 (95% CI 0.77-1.11)
Non-fatal myocardial infarction	HR 0.87 (95% CI 0.70-1.09)	HR 0.89 (95% CI 0.73-1.09)	HR 0.89 (95% CI 0.77-1.01)	HR 1.04 (95% CI 0.86-1.26)
Non-fatal stroke	HR 1.18 (95% CI 0.89-1.56)	HR 0.87 (95% CI 0.69-1.09)	HR 1.01 (95% CI 0.84-1.21)	HR 1.06 (95% CI 0.82-1.37)
Hospitalization for heart failure	HR 0.65 (95% CI 0.50-0.85)	HR 0.67 (95% CI 0.52-0.87)	HR 0.73 (95% CI 0.61-0.88)	HR 0.70 (95% CI 0.54-0.90)

CI: confidence interval, HR: hazard ratio, MACE: major adverse cardiovascular event, NA: not available, SGLT2: sodium-glucose cotransporter type 2

จากผลการศึกษาแบบ CVOT ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ในภาพรวมจะเห็นได้ว่าอัตราการเกิดผลทางคลินิก ทั้ง MACE รวมถึงการเสียชีวิตมีแนวโน้มที่คล้ายคลึงกัน แต่ยังคงมีความแตกต่างกันอยู่บ้างในแง่มุมมองของความมีนัยสำคัญทางสถิติ คาดว่าอาจเกิดจากความแตกต่างของระดับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยในแต่ละการศึกษา อย่างไรก็ตามจากข้อมูลทางคลินิกของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ทุกชนิดที่ตีพิมพ์ออกแล้วในปัจจุบัน แสดงแนวโน้มชัดเจนว่าให้ประโยชน์ในการลดการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด จึงมีการนำยาในกลุ่มนี้มาทำการทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยต่อในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวโดยตรง โดยในปัจจุบันมีข้อมูลของการใช้ยาในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจน้อยกว่าร้อยละ 40 (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) การศึกษาแรกของการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วย HFrEF คือการศึกษา DAPA-HF<sup>16</sup> โดยเป็นการใช้ยา dapagliflozin ในผู้ป่วยที่เป็น HFrEF ทั้งที่เป็นเบาหวานร่วมด้วยและไม่เป็นเบาหวานร่วมด้วย ผลการศึกษาพบว่า dapagliflozin ช่วยลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว รวมถึงลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจล้มเหลว โดยให้ผลเหมือนกันทั้งในกลุ่มที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานร่วมด้วย การศึกษานี้จะเป็นการศึกษาแรกที่ช่วยขยายบทบาทของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคเบาหวาน หลังจากนั้นมีการศึกษาของยา empagliflozin (EMPEROR-Reduced)<sup>17</sup> ในผู้ป่วย HFrEF ผลการศึกษาพบว่า empagliflozin ให้ผลไปในทำนองเดียวกันกับ dapagliflozin

แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจล้มเหลว ซึ่งทั้ง 2 การศึกษาพบว่ายาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor มีความปลอดภัยและสามารถใช้ร่วมกับยารักษาโรคหัวใจล้มเหลวและยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics ได้โดยไม่เพิ่มการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบไหลเวียนโลหิต ล่าสุดมีการศึกษาของยา sotagliflozin (SOLOIST-WHF)<sup>18</sup> เป็นการศึกษาแรกที่ทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา กลุ่ม SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วยเบาหวานที่มี HFrEF และเพิ่งเกิดภาวะ acute decompensated heart failure (ADHF) ซึ่งประชากรกลุ่มนี้เป็นประชากรกลุ่มที่ทั้งมีความเสี่ยงต่อการเกิดผลเสียทางระบบหัวใจและหลอดเลือด คือ การกลับเป็นซ้ำของภาวะหัวใจล้มเหลวกำเริบจนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล รวมถึงยังเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ DKA เนื่องจาก ADHF เป็น acute illness อย่างไรก็ตามผลการศึกษาคงพบว่า sotagliflozin ช่วยลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของความปลอดภัยจากการใช้ยาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา sotagliflozin เกิดภาวะท้องเสียในสัดส่วนที่มากกว่ายาหลอกเล็กน้อย อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น DKA ไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง sotagliflozin และ placebo ส่วนการทดสอบประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจมากกว่าร้อยละ 40 หรือ heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) นั้น ปัจจุบันมีหลายชนิดกำลังทำการศึกษาอยู่ซึ่งคาดว่าจะประกาศผลการศึกษาในเร็วๆ นี้ รายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับการศึกษาของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วย HFrEF แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 รายละเอียดโดยสรุปเกี่ยวกับการศึกษาของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วย HF rEF<sup>16-18</sup>

	DAPA-HF	EMPEROR-Reduced	SOLOIST-WHF
ชนิดของ SGLT2 inhibitor	Dapagliflozin	Empagliflozin	Sotagliflozin
ลักษณะของผู้ป่วยที่คัดเลือกเข้ามาในการศึกษา	ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิด HF rEF ทั้งที่เป็นและไม่เป็นโรคเบาหวาน	ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิด HF rEF ทั้งที่เป็นและไม่เป็นโรคเบาหวาน	ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เพิ่งเข้ารับการรักษาด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว
จำนวนประชากร (คน)	4,744	3,730	1,222
ระยะเวลาเฉลี่ยที่ติดตามผู้ป่วย (เดือน)	18.2	16.0	9.0
Primary outcome*	HR 0.74 (95% CI 0.65-0.85)	HR 0.75 (95% CI 0.65-0.86)	HR 0.67 (95% CI 0.52-0.85)
Hospitalization for HF	HR 0.70 (95% CI 0.59-0.83)	HR 0.69 (95% CI 0.59-0.81)	HR 0.64 (95% CI 0.49-0.83)
Cardiovascular death	HR 0.82 (95% CI 0.69-0.98)	HR 0.92 (95% CI 0.75-1.12)	HR 0.84 (95% CI 0.58-1.22)

CI: confidence interval, HF: heart failure, HR: hazard ratio, SGLT2: sodium-glucose cotransporter type 2

\*ผลรวมของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว

## กลไกของ SGLT2 inhibitor ที่คาดว่าจะทำให้เกิดผลดีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด<sup>2</sup>

ตั้งแต่มีการประกาศผลการศึกษา CVOT ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ว่ายาในกลุ่มนี้ไม่เพียงไม่สร้างผลเสียต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดเมื่อเทียบกับ placebo แต่ยังมีแนวโน้มส่งผลดีในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคหัวใจล้มเหลวรวมถึงชะลอการรุดหน้าของภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง นักวิทยาศาสตร์และบุคลากรสาธารณสุขต่างให้ความสนใจในประเด็นดังกล่าว รวมถึงมีการศึกษาค้นคว้าเพิ่มเติมเกี่ยวกับเภสัชวิทยาของยาในกลุ่มนี้ในเชิงลึกเพื่อนำไปสู่คำอธิบายเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่ส่งผลดีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ถึงแม้ว่าการลดระดับน้ำตาลในเลือด น้ำหนักตัวที่ลดลง รวมถึงปริมาณไขมันในร่างกายที่ลดลงจะเป็นปัจจัยที่ทราบกันดีว่าช่วยป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ยังไม่มีความสอดคล้องกันระหว่างการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาในร่างกายและประโยชน์ที่พบจากการใช้ยาอยู่หลายประการ กล่าวคือผลการลดระดับน้ำตาลในเลือดสะสม (hemoglobin

A1C; HbA1c) ของการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor นั้นจัดว่าอยู่ในระดับปานกลาง คือ ระดับน้ำตาลสะสมลดลงเฉลี่ยร้อยละ 0.6-1.0 ซึ่งระดับน้ำตาลที่ลดลงนี้ไม่น่าจะเป็นคำอธิบายของผลดีทางหัวใจและหลอดเลือดเนื่องจากยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นที่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้มากกว่าหรือทำให้น้ำหนักตัวลดลงได้มากกว่ายาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor กลับไม่พบประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือดดังเช่นที่พบจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ นอกจากนี้ระยะเวลาที่เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาในร่างกาย เช่น การเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือด น้ำหนักตัว รวมถึงปริมาณไขมันในร่างกายที่เปลี่ยนแปลงก็ไม่สัมพันธ์กับ onset ของประโยชน์ที่เกิดขึ้น กล่าวคือเมื่อพิจารณาจาก Kaplan-Meier curve ของแต่ละการศึกษาพบว่ายาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors มี onset ของประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือดที่เร็วมาก<sup>16-18</sup> โดยพบความแตกต่างของประโยชน์เหล่านี้เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกได้ตั้งแต่จุดเริ่มต้นของการรักษา ซึ่งเร็วเกินกว่าจะอธิบายจากผลการลดระดับน้ำตาลในเลือดที่เกิดจากการใช้ยาได้ จึงเป็นที่มาของการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ในเชิงลึก และมีการเสนอกลไกที่อาจเป็นไปได้ไว้หลายประการดังนี้



**การเปลี่ยนแปลงปริมาณของเหลวในร่างกาย:**

การศึกษาพบว่าการเปลี่ยนแปลงปริมาณของเหลวและความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor คือ ในช่วง 2-3 วันแรกของการใช้ยา ผู้ป่วยจะมีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้นเฉลี่ยวันละ 300 มิลลิลิตรต่อวัน จากนั้นปริมาณปัสสาวะจะค่อยๆ กลับสู่ baseline อย่างช้าๆ รวมถึงทำให้ค่า hematocrit เพิ่มขึ้นในช่วงแรกของการรักษา ซึ่งเป็นผลมาจากการเกิดภาวะ hemoconcentration ซึ่งเกิดจากการมีปริมาณน้ำในร่างกายลดลง ฤทธิ์ขับปัสสาวะอ่อนๆ นี้ส่งผลดีต่อผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการเป็นโรคหัวใจล้มเหลวหรือผู้ที่เป็โรคหัวใจล้มเหลวอยู่เดิม ทำให้ควบคุมปริมาณน้ำและเกลือแร่ในร่างกายได้ดีขึ้น ลดโอกาสของการเกิดอาการหัวใจล้มเหลวกำเริบ โดยพบว่าการขับน้ำและโซเดียมออกจากร่างกายในผู้ที่ใช้ยากลุ่มนี้ทำให้ปริมาณของเหลวในร่างกายลดลงร้อยละ 5-12 ที่เวลา 3 เดือน หลังจากใช้ยา นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ยังมีความดันโลหิตลดลงจากก่อนเริ่มใช้ยาประมาณ 4/2 มิลลิเมตรปรอท (ความดันโลหิตสูงสุดขณะหัวใจบีบตัว/ความดันโลหิตสูงสุดขณะหัวใจคลายตัว) ดังนั้นฤทธิ์ขับปัสสาวะอ่อนๆ ของยากลุ่มนี้คาดว่าจะเป็กลไกสำคัญที่ช่วยป้องกันการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวเนื่องจากมีช่วงเวลาของการแสดงผลที่สอดคล้องกับช่วงเวลา que พบประโยชน์ในการรักษา

**ฤทธิ์ในการปกป้องการทำงานของไต:**

tubuloglomerular feedback เป็นระบบปรับการทำงานของไตในสภาวะที่มีปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตลดลง โดย macula densa ซึ่งอยู่บริเวณ distal convoluted tubule ทำหน้าที่เป็น sodium sensor จะตอบสนองต่อปริมาณโซเดียมที่ลดลง หากมีปริมาณโซเดียมลดลงกว่าปกติจะเกิดการเปลี่ยนแปลงเพื่อเพิ่มปริมาณเลือดไปเลี้ยงไตด้วยการคลายตัวของหลอดเลือดไตขาเข้า (afferent arteriole) ทำให้ intraglomerular pressure เพิ่มขึ้นจึงเกิดการกรองเลือด

ผ่านไตได้มากกว่าปกติ ซึ่งการกระตุ้นการทำงานของระบบ tubuloglomerular feedback นี้เป็นพยาธิสรีรวิทยาหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะ diabetic kidney disease (DKD) เนื่องจากมีการ upregulation ของ SGLT1 และ SGLT2 ในผู้ป่วยโรคเบาหวานเกิดการดูดกลับน้ำตาลและโซเดียมเข้าสู่กระแสเลือดได้มากกว่าคนปกติ จนทำให้มีปริมาณของโซเดียมในท่อไตลดลง และเกิดการกระตุ้นระบบ tubuloglomerular feedback อย่างต่อเนื่อง ซึ่งการกระตุ้นระบบดังกล่าวเป็นระยะเวลานานทำให้เกิดภาวะ renal hyperfiltration ซึ่งส่งผลเสียต่อการทำงานของไตในระยะยาว intraglomerular pressure ที่มากกว่าปกติจะทำให้เกิดการเสียหายของ glomerulus ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของภาวะ diabetic kidney disease และทำให้เกิดการหลุดร่วงของโปรตีนออกมากับปัสสาวะในที่สุด กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ช่วยลดการทำงานของระบบ tubuloglomerular feedback เนื่องจากยามีผลยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ทำให้ของเหลวในท่อไตมีปริมาณโซเดียมเพิ่มขึ้น จึงไม่ทำให้เกิดการกระตุ้นระบบดังกล่าว ในระยะยาวพบว่าการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ดีขึ้น ซึ่งการทำงานของไตที่ดีขึ้นย่อมส่งผลดีต่อการควบคุมปริมาณน้ำและเกลือแร่ในร่างกายของผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว รวมถึงช่วยเพิ่มโอกาสของการใช้ยารักษาโรคหัวใจล้มเหลวอีกด้วย นอกจากนี้ยังอาจจะช่วยลดการเกิด atherosclerosis ที่มีสาเหตุมาจากการทำงานของไตผิดปกติ จึงคาดว่าผลดีเกี่ยวกับการชะลอการเสื่อมของไตจากการใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor นี้ น่าจะส่งเสริมประโยชน์ทางหัวใจและหลอดเลือดของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ในระยะยาว

**การเพิ่มปริมาณการสร้าง ketone body:** จากกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่ทำให้เกิดการสูญเสียน้ำตาลกลูโคสออกจากร่างกาย ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบการเผาผลาญพลังงานจากเดิมที่มีการสร้างพลังงานจากน้ำตาล

กลูโคสเป็นหลัก เปลี่ยนเป็นการนำไขมันมาเผาผลาญเป็นพลังงานในสัดส่วนที่มากขึ้น ทำให้ผู้ที่ใช้ยา SGLT2 inhibitor มีสัดส่วนของไขมันที่สะสมในร่างกายลดลง แต่ในขณะเดียวกันก็ทำให้ระดับของ ketone ในกระแสเลือดสูงกว่าคนปกติด้วยเช่นกัน อย่างไรก็ตามพบว่าการเพิ่มการเผาผลาญไขมันส่งผลดีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยช่วยให้ปริมาณของ toxic metabolite ที่เกิดจากการเผาผลาญไขมันลดลง รวมถึงช่วยลดการเกิด cardiac steatosis ซึ่งเป็นต้นกำเนิดของการเกิดภาวะ concentric left ventricular hypertrophy ในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคความดันโลหิตสูง และทำให้การใช้พลังงานของกล้ามเนื้อหัวใจเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

**การลดการแลกเปลี่ยนระหว่าง  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ:** การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างในโรคหัวใจล้มเหลวที่มีผลเพิ่มความเสียหายของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ คือ มีการแลกเปลี่ยนระหว่างโซเดียมและโปรตอน ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ) ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมากกว่าปกติ ทำให้มีปริมาณโซเดียมในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมากขึ้น ส่งผลให้เกิดการสะสมของแคลเซียมมากขึ้นตามมา การมีปริมาณแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมากเกินไปเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า SGLT2 inhibitor ทำให้การแลกเปลี่ยนระหว่าง  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  ลดลง จึงช่วยลดปริมาณโซเดียมและแคลเซียมในภายในเซลล์ และอาจเป็นกลไกที่ช่วยป้องกันการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะซึ่งพบได้มากพอสมควรในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

## บทสรุป

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor เป็นยากลุ่มใหม่ที่มีความน่าสนใจในหลากหลายแง่มุม ทั้งในแง่ของประสิทธิภาพที่ยากลุ่มนี้ให้ประโยชน์ในการลดระดับน้ำตาลในเลือด รวมถึงช่วยลดการเกิดผลเสียทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงหรือผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจล้มเหลวอยู่เดิม ความรู้และประสบการณ์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยากลุ่ม SGLT2

inhibitor ที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทำให้ได้เห็นประโยชน์ของยากลุ่มนี้ที่ขยายออกจากการใช้เพียงในผู้ป่วยโรคเบาหวานไปเป็นยาที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคหัวใจและโรคไตเรื้อรังได้ในอนาคตอันใกล้ รวมถึงได้เห็นการรายงานเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยากลุ่มนี้ ด้วยความที่เป็นยากลุ่มใหม่และตัวยามีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยาอื่นเก่า บุคลากรสาธารณสุขจึงควรติดตามข้อมูลของยากลุ่มนี้อย่างต่อเนื่อง

## เอกสารอ้างอิง

1. Choi CI. Sodium- glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors from natural products: discovery of next-generation antihyperglycemic agents. *Molecules* (Basel, Switzerland). 2016; 21(9):1136.
2. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(12):761-72.
3. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effects on renal and intestinal glucose transport: from bench to bedside. *Diabetes Care*. 2015; 38(12):2344-53.
4. Scheen AJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic properties and clinical use of SGLT2 inhibitors in non-Asian and Asian patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Clin Pharmacokinet*. 2020; 59(8):981-94.
5. Kasichayanula S, Liu X, Lacreata F, Griffen SC, Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2. *Clin Pharmacokinet*. 2014; 53(1):17-27.
6. Devineni D, Polidori D. Clinical Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and drug-drug interaction profile of canagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2015; 54(10):1027-41.
7. Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2014; 53(3):213-25.

8. Sasaki T, Seino Y, Fukatsu A, Sakai S, Samukawa Y. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple luseogliflozin dosing in healthy Japanese males: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Adv Ther.* 2014; 31(3):345-61.
9. Li Y, Mu Y, Shi H, Liang Y, Liu Z, Matschke K, et al. Pharmacokinetic properties of single and multiple doses of ertugliflozin, a selective inhibitor of SGLT2, in healthy chinese subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020; 9(1):97-106.
10. Sims H, Smith KH, Bramlage P, Minguet J. Sotagliflozin: a dual sodium-glucose co-transporter-1 and -2 inhibitor for the management of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2018; 35(8):1037-48.
11. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? reflections from a Diabetes Care editors' expert forum. *Diabetes Care.* 2018; 41(1):14-31.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22):2117-28.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377(7):644-57.
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4):347-57.
15. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV trial. *Circulation.* 2020; 142(23):2205-15.
16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381(21):1995-2008.
17. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020; 383(15):1413-24.
18. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021; 384(2):117-28.



## บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-006-04-2564

จำนวน 3.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 8 เมษายน 2564

วันที่หมดอายุ: 7 เมษายน 2565

# การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอ้วน (Drug Dosing in Obese Children)

ลลิตภัทร ตรีรัตน์พันธ์

ภ.บ., (บริหารเภสัชกรรม), General Residency in Pharmacotherapy

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

สุวิตา ตั้งตระกูลธรรม

ภ.บ., M.Pharm.(Clinical Pharmacy), General Residency in Pharmacotherapy

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## บทคัดย่อ

การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยเด็กส่วนมากกำหนดเป็นขนาดยาต่อน้ำหนักผู้ป่วยต่อวัน (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) หรือ กำหนดขนาดยาต่อน้ำหนักผู้ป่วยต่อครั้ง (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง) ในปัจจุบันพบปัญหาเด็กอ้วนมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ซึ่งโรคอ้วน เป็นภาวะที่มีการสะสมของไขมันในร่างกายมากกว่าปกติ จึงมักมีคำถามเกี่ยวกับการเลือกใช้น้ำหนักตัวมาคำนวณขนาดยา เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่อาจเกิดขึ้นในเด็กอ้วนเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อระดับยาในร่างกาย โดย ผู้ป่วยอ้วนมักมีการกระจายตัวของยาที่ชอบละลายในไขมัน (lipophilic drugs) เพิ่มขึ้น และการกระจายตัวของยาที่ชอบละลาย ในน้ำ (hydrophilic drugs) อาจเพิ่มขึ้นหรือลดลงขึ้นกับองค์ประกอบภายในร่างกาย รวมถึงค่าอัตราการกำจัดยา (clearance) ที่อาจเพิ่มขึ้นหรือลดลง ซึ่งในปัจจุบันการศึกษาที่เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวยังคงมีน้อยโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก ดังนั้น เพื่อให้ผู้ป่วยเด็กอ้วนได้รับขนาดยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด เภสัชกรควรมีความเข้าใจในคุณสมบัติทางเคมี ฟิสิกส์ของยา (physicochemical properties) และการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่อาจเกิดขึ้นในเด็กอ้วน เพื่อเป็น แนวทางในการเลือกใช้น้ำหนักตัวที่เหมาะสมมาใช้ในการคำนวณขนาดยา นอกจากนี้เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ หรือการเกิดพิษจากการใช้ยา สำหรับผู้ป่วยเด็กที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 40 กิโลกรัมขึ้นไป ควรเพิ่มความระมัดระวังไม่ให้น้ำหนักตัวที่ได้รับมากกว่าขนาดยาสูงสุดที่กำหนดไว้สำหรับผู้ใหญ่ และสำหรับยาที่มีช่วงห่างของระดับยาในการรักษาแคบและสามารถ เจาะวัดระดับยาในเลือดได้ ควรส่งตรวจวัดระดับยาในเลือด เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพและความปลอดภัย

## คำสำคัญ

ผู้ป่วยเด็กอ้วน, การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์, การกระจายยา, การคำนวณขนาดยา, การกำหนดขนาดยา

## วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. ทราบเกณฑ์การบ่งบอกภาวะน้ำหนักเกินและอ้วนในเด็ก
2. อธิบายการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในเด็กอ้วนได้
3. อธิบายปัจจัยสำคัญที่ควรคำนึงในการเลือกใช้น้ำหนักที่เหมาะสมเพื่อคำนวณขนาดยาสำหรับผู้ป่วยเด็กอ้วนได้
4. เลือกใช้น้ำหนักที่เหมาะสมเพื่อคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอ้วนได้

## บทนำ

ปัจจุบันปัญหาโรคอ้วนในเด็กมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทั่วโลกรวมทั้งในประเทศไทย ซึ่งภาวะอ้วนอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา การทำงานของอวัยวะต่างๆ รวมถึงองค์ประกอบภายในร่างกาย ซึ่งเป็นปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาบางชนิด เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษาขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็กอ้วนยังมีอยู่อย่างจำกัด และการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยเด็กตามเอกสารกำกับยาส่วนใหญ่กำหนดเป็นขนาดยาต่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วย โดยไม่ได้ระบุชนิดน้ำหนักตัวที่ควรใช้ ทำให้มักเกิดคำถามอยู่บ่อยครั้งเกี่ยวกับการเลือกใช้น้ำหนักตัวของผู้ป่วยในการคำนวณขนาดยาโดยเฉพาะในเด็กอ้วน ดังนั้นในบทความนี้จะกล่าวถึง นิยามของโรคอ้วนในเด็ก การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่อาจเกิดขึ้นในเด็กอ้วน และการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยเด็กอ้วน เพื่อเป็นแนวทางให้เภสัชกรและบุคลากรสาธารณสุขสามารถนำข้อมูลที่มีอยู่มาประกอบการตัดสินใจในการเลือกน้ำหนักตัวที่เหมาะสมมาใช้ในการกำหนดขนาดยาสำหรับผู้ป่วยเด็กอ้วนได้

## นิยามโรคอ้วนในเด็ก

จากการสำรวจสุขภาพและพัฒนาการของเด็กไทยในแต่ละปีพบความชุกของการเป็นโรคอ้วนในเด็กไทย มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นในทุกช่วงอายุ โดยเมื่อปี พ.ศ. 2539-2540 เด็กปฐมวัย (อายุ 2 ปี จนถึงอายุน้อยกว่า 6 ปี) จนถึงเด็กวัยเรียน (อายุ 6 ปี จนถึงอายุน้อยกว่า 13 ปี) พบความชุกของโรคอ้วนเท่ากัน คือ ร้อยละ 5.8 และจากผลการสำรวจในปี พ.ศ. 2544 พบความชุกดังกล่าวเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 7.9 และ 6.7 ในเด็กปฐมวัยและวัยเรียนตามลำดับ นอกจากนี้จากผลการสำรวจในปี พ.ศ. 2551-2552 พบความชุกของเด็กที่มีภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนเพิ่มมากขึ้น โดยเด็กอายุ 1-5 ปี เท่ากับร้อยละ 8.5 เด็กอายุ 6-11 ปี เท่ากับร้อยละ 8.7 และในเด็กอายุ 12-14 ปี เท่ากับร้อยละ 11.9<sup>1</sup> และจากฐานข้อมูลกระทรวงสาธารณสุขล่าสุดในปี พ.ศ. 2561-2563 พบเด็กในช่วงอายุ 6 ปีจนถึงอายุ 14 ปี มีโรคอ้วนเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 11.8, 13.6 และ 12.78 ตามลำดับ<sup>2</sup>

โรคอ้วน (obesity) เป็นภาวะที่มีการสะสมของไขมันในร่างกายมากกว่าปกติ โดยนิยามของผู้ป่วยเด็กโรคอ้วนตามหลักเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะโรคอ้วนของประเทศไทย ซึ่งอ้างอิงตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก<sup>1</sup> มีดังนี้

1. น้ำหนักตัวของเด็กสูงกว่าค่ามัธยฐานของน้ำหนักตามเกณฑ์ส่วนสูงของเด็ก (median of weight-for-height) เกิน 3 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) โดยใช้เกณฑ์อ้างอิงของกระทรวงสาธารณสุข ดังตารางที่ 1
2. ดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) ที่สูงกว่าค่ามัธยฐานมากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของ SD ซึ่งอ้างอิงตามช่วงอายุและเพศ โดยใช้เกณฑ์อ้างอิงตามองค์การอนามัยโลก ดังตารางที่ 1 โดยคำนวณค่าดัชนีมวลกาย ได้จากน้ำหนักตัวหน่วยเป็นกิโลกรัมหารด้วยส่วนสูงหน่วยเป็นเมตรยกกำลังสอง

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคอ้วนและภาวะน้ำหนักเกินในเด็ก<sup>1</sup>

เกณฑ์การวินิจฉัย	ปกติ	น้ำหนักเกิน	โรคอ้วน
น้ำหนักตามเกณฑ์ส่วนสูง	≥ median -2 SD และ ≤ median + 2 SD	> median + 2 SD และ ≤ median + 3 SD	> median + 3 SD
ดัชนีมวลกาย (BMI)	≥ median -1 SD และ < median + 1 SD	≥ median + 1 SD และ < median + 2 SD	≥ median + 2 SD

BMI = body mass index, SD = standard deviation

การแบ่งความรุนแรงของโรคอ้วนของแนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและรักษาโรคอ้วนในเด็ก พ.ศ. 2557 ใช้ค่าร้อยละของน้ำหนัก อ้างอิงตามเกณฑ์ส่วนสูง (% weight-

for-height, %WH) ซึ่งคำนวณได้จาก (น้ำหนักหน่วยเป็นกิโลกรัม × 100) / น้ำหนักอ้างอิงตามเกณฑ์ส่วนสูง จำแนกตามเพศ และเชื้อชาติ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 เกณฑ์การแบ่งความรุนแรงของโรคอ้วนในเด็ก<sup>1</sup>

ระดับความรุนแรงตาม % WH	เกณฑ์
> 120-140	เริ่มอ้วน (overweight)
> 140-200	โรคอ้วน (obesity)
>200	โรคอ้วนรุนแรง (morbid obesity)

%WH = % weight-for-height

อย่างไรก็ตาม งานวิจัยในต่างประเทศมักจะจัดกลุ่มผู้ป่วยเด็กอ้วน โดยจำแนกจากค่าเปอร์เซ็นต์ไขมันของดัชนีมวลกาย (BMI) ที่สัมพันธ์กับเด็กในช่วงอายุและเพศเดียวกัน ซึ่งอ้างอิงค่ามาตรฐานเปอร์เซ็นต์ไขมันดัชนีมวลกายของเด็กอายุ 2-20 ปี จากศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ซึ่งนิยามของเด็กอ้วนตาม CDC และสมาคมกุมารแพทย์แห่งอเมริกา (American Academy of Pediatrics, AAP) คือเด็กที่มีค่าดัชนีมวลกายซึ่งอ้างอิงตามเพศและช่วงอายุเดียวกันแล้วมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับเปอร์เซ็นต์ไขมันที่ 95<sup>3</sup>

### การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในเด็กอ้วน

ภาวะอ้วนมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาและพยาธิสภาพหลายอย่าง เช่น สัดส่วนขององค์ประกอบของร่างกาย (body composition) ซึ่งพบว่าเด็กอ้วนจะมีปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกาย รวมถึงน้ำนอกเซลล์ ปริมาตร

รวมทั้งหมดของร่างกาย มวลไขมัน มวลกล้ามเนื้อ และส่วนประกอบของกระดูกและแร่ธาตุมากกว่าเด็กที่มีน้ำหนักตัวตามเกณฑ์ โดยพบว่าปริมาณของมวลไขมัน มวลกล้ามเนื้อส่วนเกินจะพบมากที่บริเวณลำตัว หน้าท้อง แขนและขา<sup>4</sup> นอกจากนี้ ในภาวะอ้วนอาจมีการเพิ่มขึ้นของปริมาณเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจ หรืออาจทำให้การไหลเวียนของเลือดไปยังอวัยวะหรือเนื้อเยื่อต่างๆ ลดลง ส่งผลรบกวนการทำงานของตับและไตซึ่งเป็นอวัยวะที่สำคัญในการกำจัดยาและของเสียออกจากร่างกาย ซึ่งการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้อาจส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ได้แก่ การดูดซึมยา (absorption), การกระจายตัวของยา (distribution), การเมแทบอลิซึมของยา (metabolism) และการขับยาออกจากร่างกาย (excretion) การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมีผลต่อระดับยาในเลือดทำให้ระดับยาในร่างกายของเด็กอ้วนอาจมากหรือน้อยกว่าเด็กที่มีน้ำหนักตัวปกติ ซึ่งจะกล่าวถึงรายละเอียดดังต่อไปนี้



## การดูดซึม (absorption)

ปริมาณและความสามารถในการดูดซึมยาขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ คุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของยา ค่าความเป็นกรดต่างของกระเพาะอาหาร เช่น ยาที่ถูกทำลายง่ายในภาวะกรด เมื่อเจอสภาวะแวดล้อมเป็นกรดในกระเพาะอาหาร จะทำให้ยาถูกทำลายและดูดซึมได้ลดลง การเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร ปริมาณเลือดที่ไหลเวียนมายังบริเวณระบบทางเดินอาหาร และการเปลี่ยนแปลงสภาพยาเมื่อผ่านตับครั้งแรก (first pass metabolism) ข้อมูลในผู้ใหญ่พบว่า ผู้ป่วยอ้วนจะมีปริมาณเลือดไหลเวียนในระบบทางเดินอาหาร (splanchnic blood flow) และความสามารถในการผ่านของยาจากระบบทางเดินอาหาร เข้าสู่กระแสเลือด (intestinal permeability) เพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้ค่าชีวอนุเคราะห์ (bioavailability) ของยามากขึ้น มีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา midazolam<sup>5</sup> ในผู้ป่วยอ้วนกับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวปกติ พบว่าผู้ป่วยอ้วนมีค่าชีวอนุเคราะห์และการกระจายตัวของยา midazolam มากกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวปกติอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ทำการศึกษาในกลุ่มประชากรผู้ใหญ่จึงอาจไม่สามารถคาดการณ์ผลในเด็กได้ เนื่องจากสรีรวิทยาที่แตกต่างกัน อีกทั้งยังขาดการศึกษาถึงผลของภาวะอ้วนในเด็กกับการดูดซึมยา

## การกระจายตัว (distribution)

ค่าการกระจายตัวของยา (Volume of distribution, Vd) จะบ่งบอกความสามารถในการกระจายตัวของยาภายในร่างกาย เป็นค่าสำคัญที่ใช้ในการคำนวณขนาดยาโหลด (loading dose) โดยปัจจัยที่มีผลต่อค่าการกระจายตัวของยา ได้แก่ คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของยา (physicochemical properties) เช่น ความสามารถในการละลายในไขมันหรือน้ำของยา สัดส่วนขององค์ประกอบของร่างกาย ปริมาณเลือดที่ไหลเวียนไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกาย และค่าการจับกันระหว่างยากับโปรตีนในพลาสมา (plasma protein binding) ดังนั้นภาวะ

อ้วนจึงส่งผลต่อค่าการกระจายตัวของยาในร่างกายได้ เนื่องจากสัดส่วนขององค์ประกอบของร่างกายเปลี่ยนแปลงไป โดยเด็กอ้วนจะมีทั้งมวลกล้ามเนื้อและมวลไขมันที่มากกว่าเด็กที่มีน้ำหนักปกติ แต่เมื่อคำนวณสัดส่วนกับน้ำหนักตัวทั้งหมดจะพบว่าสัดส่วนของมวลไขมันจะมากกว่ามวลกล้ามเนื้อ ดังนั้นยาที่ละลายได้ดีในไขมัน (lipophilic drugs) ก็มีแนวโน้มที่จะกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อไขมันได้มาก ยาจึงมีค่าการกระจายตัวที่มากขึ้นในเด็กอ้วนเมื่อเทียบกับเด็กที่มีน้ำหนักปกติ ดังนั้นจึงใช้น้ำหนักตัวจริงของผู้ป่วย (total body weight, TBW) ในการคาดคะเนการกระจายตัวของยากลุ่มนี้ ซึ่งตรงข้ามกับยาที่ละลายได้ดีในน้ำ (hydrophilic drugs) มีแนวโน้มที่จะไม่กระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อไขมัน การกระจายตัวของยาจึงน้อยกว่าหรือไม่เปลี่ยนแปลงในเด็กอ้วน การคาดคะเนการกระจายตัวของยาอาจใช้น้ำหนักตัวในอุดมคติ (ideal body weight, IBW) หรือน้ำหนักที่ได้จากการปรับค่า (adjusted body weight, AjBW) ส่วนผลการเปลี่ยนแปลงของความอ้วนกับการจับกันระหว่างยากับโปรตีนในพลาสมายังมีข้อมูลไม่ชัดเจน แต่จากผลการศึกษาของยา cefazolin<sup>6</sup> พบว่าค่าการจับกันระหว่างยากับโปรตีนในพลาสมาไม่มีความแตกต่างกันในเด็กอ้วนและเด็กที่มีน้ำหนักตัวปกติ

## การเมแทบอลิซึม (metabolism)

การเมแทบอลิซึมของยาจะเกิดในตับเป็นหลักและเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาทางชีวเคมี 2 ขั้นตอนหลัก ได้แก่ phase 1 metabolism คือ ปฏิกิริยา oxidation, reduction และ hydrolysis และ phase 2 metabolism คือ ปฏิกิริยา glucuronidation, sulfation, methylation และ acetylation ในภาวะอ้วนที่มีการสะสมของไขมันบริเวณตับ อาจส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการเมแทบอลิซึมยาเพิ่มขึ้นหรือลดลงได้ เนื่องจากการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P (CYP) 450 ที่เปลี่ยนไป เช่น พบว่าการทำงานของ CYP3A4 ลดลงในผู้ป่วยอ้วน ขณะที่การทำงานของ CYP2E1 เพิ่มขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับน้ำหนักตัวและปริมาณของไขมันที่สะสมในตับ<sup>7</sup> และพบว่า

ภาวะอ้วนอาจมีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) ซึ่งเป็น phase 2 metabolism รวมถึงคาดว่าความอ้วนสัมพันธ์กับปริมาณเลือดที่ไหลเวียนผ่านตับที่มากขึ้นเนื่องจากปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจเพิ่มมากขึ้น ทำให้ยาที่มีสัดส่วนของยาที่ถูกตับกำจัดออกจากเลือดสูง (high-extraction-ratio drugs) เกิดการเมแทบอลิซึมที่เพิ่มขึ้นในคนอ้วน ทำให้ผลโดยรวมของความสามารถในการเมแทบอลิซึมยาเพิ่มขึ้นหรือไม่เปลี่ยนแปลง<sup>7,8</sup> การศึกษาที่เกี่ยวกับผลของการทำงานของเอนไซม์ในการเมแทบอลิซึมยาในผู้ป่วยเด็ก พบว่าภาวะอ้วนอาจสัมพันธ์กับการทำงานของเอนไซม์ในการเมแทบอลิซึมยา ได้แก่ การศึกษาของ Chiney และคณะ<sup>9</sup> ซึ่งทำการศึกษเกี่ยวกับการทำงานของยา caffeine ในเด็กอายุ 6-10 ปี พบว่ามีการทำงานของเอนไซม์ xanthine oxidase (XO) และ N-acetyltransferase 2 (NAT2) ที่เพิ่มขึ้นในเด็กอ้วน (BMI มากกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 95) เมื่อเปรียบเทียบกับเด็กที่มีน้ำหนักตัวปกติ แต่ไม่พบความแตกต่างของการทำงานของ CYP1A2 ระหว่างกลุ่มเด็กอ้วนและเด็กน้ำหนักตัวปกติ

### การขับออก (excretion)

ไตเป็นอวัยวะหลักที่ใช้ในการขับยาออกจากร่างกาย ซึ่งมี 3 กระบวนการ ได้แก่ การกรองผ่านโกลเมอรูลัส (glomerular filtration) การหลั่งโดยหลอดไตฝอย (tubular secretion) และการดูดสารกลับที่ท่อหน่วยไต (tubular reabsorption) จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าสัตว์ที่อ้วนมีการขับของเสียออกทางไตเพิ่มขึ้น เนื่องจากมวลของไตและเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณไตเพิ่มขึ้น รวมถึงอัตราการกรองที่มากขึ้น และจากการศึกษาเกี่ยวกับการขับออกของยาในผู้ใหญ่ที่อ้วน พบว่ามียาหลายชนิดที่มีการขับออกเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับคนที่มีน้ำหนักตัวปกติ การศึกษาของ Davis และคณะ<sup>10</sup> พบว่ามีการขับออกของยา lithium เพิ่มขึ้นในผู้ใหญ่ที่อ้วน เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ tubular secretion และการลดลงของ tubular reabsorption ซึ่งเป็นสองกระบวนการหลักในการ

ขับยา lithium ออกจากร่างกาย อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาเกี่ยวกับการทำงานของไตเปรียบเทียบกับระหว่างเด็กอ้วนและเด็กที่มีน้ำหนักปกติ พบว่ามีค่าอัตราการกรองของไตไม่แตกต่างกัน<sup>11</sup>

### การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอ้วน

การกำหนดขนาดยาสำหรับผู้ป่วยเด็กมีหลากหลายวิธี เช่น การกำหนดตามช่วงอายุ (age base dosing) การใช้มาตราส่วนอัลโลเมตริก (allometric scaling) การใช้พื้นที่ผิวของร่างกาย แต่วิธีที่นิยมใช้มากที่สุดคือการกำหนดขนาดยาโดยใช้ฐานน้ำหนักตัว (weight base dosing) ซึ่งน้ำหนักตัวที่สามารถนำมาใช้ในการคำนวณขนาดยามีหลายรูปแบบ เช่น น้ำหนักตัวจริง น้ำหนักที่ควรจะเป็น หรือพื้นที่ผิวของร่างกาย เป็นต้น

นิยามความหมายของน้ำหนักตัวแต่ละแบบที่นำมาใช้ในการคำนวณยา

Total body weight (TBW) หรือ actual body weight<sup>12</sup> คือ น้ำหนักจริงที่วัดได้ของผู้ป่วย

Ideal body weight (IBW)<sup>12-14</sup> คือ น้ำหนักในอุดมคติ ซึ่งในปัจจุบันมีวิธีการหาค่า IBW ในเด็กทั้งหมด 5 วิธี ได้แก่

1. วิธีของ McLaren ซึ่งหาค่า IBW ได้จากการลากเส้นกราฟส่วนสูงตามอายุที่วัดได้ตามแนวนอน มาตัดกับเส้นเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50 ของส่วนสูง แล้วลากจากจุดตัดลงมาในแนวตั้งมาตัดกับเส้นเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50 ของน้ำหนัก โดยสามารถอ้างอิงจากกราฟแสดงเกณฑ์อ้างอิงการเจริญเติบโตของเด็กตั้งแต่แรกเกิดถึง 18 ปี จากสำนักโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข
2. การใช้ค่า BMI<sub>50</sub> หาได้จากค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50 ของ BMI ตามเพศและช่วงอายุของผู้ป่วย จากนั้นคูณด้วยส่วนสูงของผู้ป่วยในหน่วยเมตรยกกำลังสอง
3. วิธีของ Moore โดยหาค่าน้ำหนักในช่วงเปอร์เซ็นต์ไทล์เดียวกับค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ของส่วนสูงตามช่วงอายุ
4. วิธีของ Traub โดยแบ่งออกเป็น



4.1 สำหรับเด็กที่มีส่วนสูงน้อยกว่า 150 เซนติเมตร สามารถคำนวณได้จาก

$$IBW (kg) = (\text{ส่วนสูงในหน่วยนิ้วยกกำลังสอง} \times 1.65) / 1,000$$

4.2 สำหรับเด็กชายที่มีส่วนสูงมากกว่า 150 เซนติเมตร สามารถคำนวณได้จาก

$$IBW (kg) = 39 + (2.27 \times [\text{ส่วนสูงในหน่วยนิ้ว} - 60])$$

4.3 สำหรับเด็กหญิงที่มีส่วนสูงมากกว่า 150 เซนติเมตร สามารถคำนวณได้จาก

$$IBW (kg) = 42 + (2.27 \times [\text{ส่วนสูงในหน่วยนิ้ว} - 60])$$

5. วิธีของสมาคมนักกำหนดอาหารแห่งสหรัฐอเมริกา (American Dietetic Association) หาได้จากค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50 ของน้ำหนักตามช่วงอายุ

วิธีที่นิยมใช้ในการหาค่า IBW ในปัจจุบัน ได้แก่ วิธีของ McLaren, การใช้ค่า BMI<sub>50</sub> และวิธีของ Moore ซึ่งทั้ง 3 วิธีสามารถหาค่า IBW ได้ใกล้เคียงกันในเด็กช่วงอายุ 2-8 ปี แต่ในเด็กที่อายุมากขึ้น การใช้วิธี BMI<sub>50</sub> เหมาะสำหรับการใช้หาค่า IBW เนื่องจากค่า BMI สัมพันธ์กับสัดส่วนขององค์ประกอบภายในร่างกาย อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาที่แนะนำวิธีในการหาค่า IBW แบบใดที่เหมาะสมที่สุดสำหรับการหาค่า IBW เพื่อนำมาใช้ในการกำหนดขนาดยาสำหรับผู้ป่วยเด็ก

Adjusted body weight (AjBW)<sup>12</sup> คือ น้ำหนักตัวที่ได้จากการปรับให้เหมาะสมสำหรับใช้ในการคำนวณขนาดยา ซึ่งคำนวณจาก  $AjBW = IBW + \text{factor} (TBW - IBW)$  โดยที่ factor จะมีค่าแตกต่างกันขึ้นกับชนิดของยาที่ใช้

Lean body weight (LBW)<sup>15</sup> คือ น้ำหนักตัวที่ไม่รวมไขมัน หมายถึง น้ำหนักตัวที่ประกอบด้วยมวลของเซลล์ต่างๆ ในร่างกาย น้ำที่อยู่นอกเซลล์และเนื้อเยื่อเกี่ยวพันต่างๆ ที่ไม่มีไขมันเป็นองค์ประกอบ

Body surface area (BSA)<sup>16</sup> คือ พื้นที่ผิวของร่างกาย ซึ่งมักใช้สำหรับการคำนวณขนาดยาต้านมะเร็ง โดยค่า BSA สามารถคำนวณได้จาก

$$BSA (m^2) = \text{Square Root of } [BW (kg) \times Ht (cm.) / 3600]$$

จากการรวบรวมข้อมูลของ Green และคณะ<sup>17</sup> เพื่อหาน้ำหนักที่เหมาะสมที่สุดในการนำมาใช้ในการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มผู้ป่วยอ้วน พบว่าน้ำหนักจริงของผู้ป่วย (TBW) เป็นค่าที่ดีที่สุดในการอธิบายเกี่ยวกับการกระจายตัวของยา และน้ำหนักตัวที่ไม่รวมไขมัน (LBW) เป็นค่าที่ดีที่สุดในการอธิบายอัตราการกำจัดยา ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ทั้ง 2 คือ การกระจายตัวของยาและอัตราการกำจัดยา เป็นพารามิเตอร์ที่ใช้ในการคำนวณหาค่าครึ่งชีวิตของยา ซึ่งหากเราคำนวณขนาดยาบางชนิดในเด็กอ้วนโดยการใช้ TBW อาจส่งผลให้ได้ระดับยาที่สูงกว่าระดับสำหรับการรักษา หรือยาบางชนิดหากใช้ AjBW ในการคำนวณขนาดยาอาจทำให้ได้ระดับยาที่ต่ำกว่าระดับสำหรับการรักษาได้ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยังไม่มีข้อกำหนดมาตรฐานในการใช้น้ำหนักสำหรับคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอ้วน ซึ่งทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยาได้ เพื่อป้องกันการเกิดความคลาดเคลื่อนทางยา สมาคมกุมารแพทย์แห่งอเมริกาแนะนำว่าขนาดยาที่คำนวณได้จากน้ำหนักตัวของเด็กต้องไม่เกินขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่<sup>18</sup> และคำแนะนำของ Pediatric Pharmacy Advocacy Group (PPAG)<sup>19</sup> ก็เป็นไปในทิศทางเดียวกัน คือการคำนวณขนาดยาโดยใช้ฐานน้ำหนักตัว (weight base dosing) ควรใช้ในเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี และน้ำหนักตัวน้อยกว่า 40 กิโลกรัม สำหรับเด็กที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 40 กิโลกรัม หากคำนวณขนาดยาได้มากกว่าขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่ให้ใช้ขนาดยาตามที่แนะนำในผู้ใหญ่ เพื่อป้องกันการได้รับยาเกินขนาด และนอกจากนี้ควรนำข้อมูลด้านคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยามาพิจารณาร่วมด้วยในการปรับขนาดยาอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยเด็กที่มีน้ำหนักเกินและเด็กอ้วน

หัวข้อต่อไปจะกล่าวถึงการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยอ้วนที่มีในปัจจุบันและคำแนะนำในการเลือกใช้น้ำหนักตัวในการคำนวณขนาดยาในเด็กอ้วน

## กลุ่มยาต้านจุลชีพ (Antimicrobial)

### ยากลุ่ม aminoglycosides

ยาในกลุ่ม aminoglycosides เป็นยาที่ชอบละลายในน้ำ (highly hydrophilic drugs) สามารถกระจายตัวได้ดีในน้ำนอกเซลล์เป็นหลัก (extracellular fluid) และความสามารถในการกระจายตัวของยาในเด็กอ้วนจะลดลง ซึ่งน้ำหนักที่แนะนำให้ใช้สำหรับการคำนวณยาสำหรับเด็กอ้วนโดยเฉพาะการคำนวณขนาดยาโหลด (loading dose) คือ ใช้ TBW หรือ AjBW เพื่อให้ยามีประสิทธิภาพสูงสุดในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียระดับยาในเลือดควรสูงกว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการแบ่งตัวเชื้อได้ (minimum inhibitory concentration, MIC) อย่างน้อย 8-10 เท่า ซึ่งผลการศึกษาของ Choi และคณะ<sup>20</sup> ซึ่งศึกษาเปรียบเทียบระดับยาในเลือดและค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ในกลุ่มเด็กอ้วนและเด็กน้ำหนักตัวปกติ พบว่าการใช้ AjBW ในการคำนวณขนาดยาเหมาะสมกว่าการใช้ TBW เนื่องจากพบว่าการใช้ TBW ในการคำนวณขนาดยาทำให้ได้ความเข้มข้นของยาในเลือดที่สูงเกินกว่าระดับที่ต้องการสำหรับการรักษา และพบว่าการกระจายตัวของยาในกลุ่ม aminoglycosides ในเด็กอ้วนมีค่าลดลงเมื่อคิดค่าการกระจายตัวของยาต่อน้ำหนักจริง (Vd/TBW) รวมถึงผลการศึกษาคำนวณขนาดยา gentamicin ในผู้ใหญ่โดยการใช้ AjBW พบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 71 มีค่าความเข้มข้นของยาในเลือดอยู่ในช่วงสำหรับการรักษา<sup>21</sup> ดังนั้นการคำนวณขนาดยาโดยใช้ AjBW จึงเหมาะสมกว่าการใช้ TBW สำหรับการคำนวณขนาดยาในเด็กอ้วน โดยใช้การปรับค่าด้วยค่าคงที่เฉลี่ย (adjustment factor) 0.4 และแนะนำการตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือดเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมและลดโอกาสการเกิดพิษต่อไตและหู

### ยากลุ่ม beta lactams

ยากลุ่มนี้เป็นยาที่ใช้บ่อยทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ คุณสมบัติของยา คือเป็นยาที่มีความชอบน้ำและละลายน้ำได้ดี และยาบางตัวในกลุ่มจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ดี เช่น

ceftriaxone สามารถกระจายตัวไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกายได้ดี จากการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไปของยา cefazolin<sup>6</sup> ในเด็กอ้วน พบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่เปลี่ยนแปลงทั้งค่าการกระจายของยาต่อน้ำหนักตัวและอัตราการกำจัดยาต่อน้ำหนักตัวเมื่อเปรียบเทียบกับเด็กที่มีน้ำหนักตัวปกติ และยังมีผลการศึกษาแบบ case control<sup>22</sup> ที่ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤติผู้ใหญ่ที่อ้วน พบว่าไม่พบความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างผู้ป่วยอ้วนและผู้ป่วยน้ำหนักปกติในยาในกลุ่ม beta lactams ทั้ง meropenem, ceftazidime, cefepime และ piperacillin-tazobactam แม้จะพบว่าการกระจายตัวของยาต่อน้ำหนักตัวน้อยลงในยา meropenem และ piperacillin-tazobactam นอกจากนี้ผลการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา piperacillin-tazobactam<sup>23</sup> ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยภาวะวิกฤติและอ้วนรุนแรง (morbid obesity) พบว่าค่าการกระจายตัวของยาเพิ่มขึ้นและอัตราการกำจัดยา (clearance) ลดลง แต่ไม่พบว่าค่าพารามิเตอร์ที่เปลี่ยนไปมีความสัมพันธ์กับน้ำหนักตัวแบบต่างๆ ทั้ง LBW, TBW, IBW หรือ AjBW การศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้ในเด็กอ้วนมีจำกัดและต้องการการศึกษาเพิ่มเติม แต่เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ใช้กันอย่างแพร่หลาย เป็นยาที่มีช่วงห่างของระดับยาในการรักษากว้างและมีข้อมูลในแง่ความปลอดภัยจากการใช้ยามาก จากข้อมูลที่มีในปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้น้ำหนักตัวจริงของผู้ป่วยในการคำนวณขนาดยา แต่ขนาดยาสูงสุดที่ใช้ต้องไม่เกินขนาดยาที่มีข้อมูลการใช้ในผู้ใหญ่

### Vancomycin

ยานี้เป็นยาในกลุ่ม glycopeptide และยามีขนาดโมเลกุลใหญ่ ละลายน้ำได้ดี ดังนั้นยาจะกระจายตัวไปยังบริเวณที่มีไขมันมากได้น้อย ผลการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin ในผู้ใหญ่พบว่า TBW มีความสัมพันธ์อย่างมากกับค่าการกระจายตัวของยา (Vd) และอัตราการกำจัดยา (clearance) และพบว่าอัตราการกำจัดยาในผู้ป่วยอ้วนมีค่า

เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักปกติ แต่การศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetics) ในผู้ป่วยเด็กไม่พบความแตกต่างกันทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มเด็กอ้วนและเด็กน้ำหนักตัวปกติ<sup>24</sup> การศึกษาเกี่ยวกับขนาดยา vancomycin ซึ่งมีเด็กอ้วนรวมอยู่ด้วย พบว่าการคำนวณยาโดยใช้ TBW ทำให้มีโอกาสที่จะได้ความเข้มข้นของยาในเลือดอยู่ในช่วงสำหรับการรักษาถึงร้อยละ 70–80 และคำแนะนำจาก Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists 2020<sup>25</sup> เกี่ยวกับการคำนวณขนาดยา vancomycin ในเด็กอ้วนแนะนำให้ใช้ TBW ของผู้ป่วยในการคำนวณขนาดยา และแนะนำขนาดยา 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง โดยขนาดยาสูงสุดต่อครั้งไม่เกิน 3 กรัม (จากคำแนะนำขนาดยาเริ่มต้นในผู้ใหญ่) และทำการตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือดเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมและป้องกันการเกิดพิษจากยา

### Colistin

Colistin เป็นยาในกลุ่ม polymyxins ซึ่งใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อแอมัลบโดยเฉพาะเชื้อดื้อยา ข้อมูลในแง่ความปลอดภัยจากการใช้ยา พบว่ามีรายงานการเกิดผลข้างเคียงต่อไตค่อนข้างมากและเป็นยาที่มีช่วงห่างของระดับยาในการรักษาแคบ การกำหนดขนาดยาจึงควรทำอย่างระมัดระวัง ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้ในเด็กอ้วน แต่คำแนะนำจากเอกสารกำกับยา แนะนำให้ใช้ IBW ในการคำนวณขนาดยา รวมถึงมีการศึกษาแบบย้อนหลัง<sup>26</sup> เพื่อหาอัตราการเกิดและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตจากยา colistin ซึ่งทำการศึกษาในผู้ใหญ่ พบว่าการได้รับขนาดยาเกิน 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยคำนวณขนาดยา

จาก IBW เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไต (odds ratio [OR] 23.41; 95% confidence interval [CI] 5.3-103.55) และจากการศึกษาของ Lam และคณะ<sup>27</sup> ซึ่งทำการศึกษาเกี่ยวกับผลการรักษาของยา colistin ในผู้ป่วยอ้วนที่ได้รับยาตามการคำนวณขนาดยาโดยใช้ IBW พบว่ากลุ่มผู้ป่วยอ้วนและกลุ่มผู้ป่วยน้ำหนักตัวปกติมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นและอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันไม่แตกต่างกัน

### กลุ่มยาต้านไวรัส (antivirals)

ยาต้านไวรัสที่มีการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยอ้วน ได้แก่ acyclovir ซึ่งแนะนำให้ใช้ IBW ในการคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยอ้วนที่มีค่า BMI  $\geq 30$  กิโลกรัมต่อตารางเมตร และมีรายงานผู้ป่วยอ้วน (BMI เท่ากับ 35 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) ที่ได้รับยา acyclovir ชนิดฉีดในการรักษาสมองอักเสบจากเชื้อไวรัส ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง ให้ทุก 8 ชั่วโมง โดยคำนวณขนาดยาตาม TBW พบว่าเกิดไตวายเฉียบพลันและมีอาการทางระบบประสาทหลังจากได้รับยาเพียง 2-3 วัน<sup>28</sup> การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ใหญ่ของ Turner และคณะ<sup>29</sup> ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยอ้วนที่มีค่า BMI  $\geq 40$  กิโลกรัมต่อตารางเมตร พบว่าเมื่อให้ยาโดยคำนวณขนาดยาจาก IBW ในผู้ป่วยอ้วน พบว่ามีระดับยาในเลือดต่ำกว่าผู้ป่วยน้ำหนักตัวปกติที่คำนวณขนาดยาจาก TBW เนื่องจากอัตราการกำจัดยาออกในผู้ป่วยอ้วนมากกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวปกติ และเมื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักตัวชนิดต่างๆ กับอัตราการกำจัดยา พบว่า AjBW และ BSA มีความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยาออกมากกว่า IBW และ TBW และเมื่อทดลองนำค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากกลุ่มผู้ป่วยอ้วน มาคำนวณขนาดยาโดยใช้ AjBW พบว่าได้ระดับยาในเลือดใกล้เคียงกับผู้ป่วยน้ำหนักตัวปกติ อีกทั้งการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetics) ของ acyclovir ในเด็ก<sup>30</sup> พบว่าน้ำหนักตัวเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อค่าการกระจายตัวและการกำจัดออกของยา แต่เนื่องจากยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มเด็กอ้วน จึงอาจเลือกใช้ IBW หรือ AjBW มาใช้ในการคำนวณยา

## กลุ่มยาต้านเชื้อรา (antifungals)

### Voriconazole

ยา voriconazole เป็นยาในกลุ่ม azoles ซึ่งใช้ในการรักษาการติดเชื้อราโดยเฉพาะโรคติดเชื้อแอสเพอร์จิลโลซิส (aspergillosis) ยาสามารถกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ในร่างกายได้ดี เป็นยาที่มีช่วงห่างของระดับยาในการรักษาแคบและก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อดับและการมองเห็นได้จากการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา voriconazole ในผู้ใหญ่ พบว่าเป็นยาที่มีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่เป็นเส้นตรง (non-linear pharmacokinetics) และมีความแปรปรวนระหว่างบุคคลสูง (interindividual variation) ดังนั้นการคำนวณขนาดยาตาม TBW สำหรับผู้ป่วยอ้วนอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากยาได้ จากผลการศึกษาเกี่ยวกับระดับยา voriconazole ในผู้ใหญ่ พบว่าการคำนวณขนาดยาโดยใช้ TBW ในผู้ป่วยอ้วนทำให้ได้ระดับยาในเลือดที่จุดต่ำสุด (trough concentration) สูงกว่าระดับยาเป้าหมายคือมากกว่า 5.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มากกว่าเมื่อเทียบกับผู้ที่น้ำหนักตัวปกติ อีกทั้งยังพบว่าค่าระดับยาในเลือดที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับค่าเอนไซม์ตับ (alanine aminotransferase) ที่เพิ่มขึ้น และพบการศึกษาในเด็กซึ่งมีผลการรักษาที่สอดคล้องกัน ได้แก่ ข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วยเด็กอ้วนที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก<sup>31</sup> พบว่าค่า BMI เพียงอย่างเดียวไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ แต่เมื่อปรับค่าตามอายุ ขนาดยาตามน้ำหนักตัว และพีโนไทป์ของ CYP2C19 พบว่าระดับยาในเลือดที่จุดต่ำสุดสูงกว่าเด็กที่มีน้ำหนักตัวปกติ เมื่อคำนวณขนาดยาตาม TBW เนื่องจากการเมแทบอลิซึมที่ลดลง ซึ่งทางผู้วิจัยคาดว่าอาจอธิบายได้จากขนาดตัวที่เล็กเมื่อเปรียบเทียบกับขนาดของร่างกายในเด็กอ้วนและมีเลือดไหลเวียนสู่ตับลดลง รวมถึงการเพิ่มขึ้นของเนื้อเยื่อไขมันซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะอักเสบเรื้อรังซึ่งส่งผลลดการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 ดังนั้นแนะนำให้ใช้ IBW หรือ AjBW มาใช้สำหรับการคำนวณขนาดยา voriconazole

และทำการตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือดเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสม

## กลุ่มยากันชัก (antiepileptics)

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา valproic acid<sup>32</sup> ซึ่งมีกลุ่มประชากรเด็กรวมอยู่ในการศึกษา พบว่าน้ำหนักตัวเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อค่าการกระจายตัวและอัตราการกำจัดยาซึ่งส่งผลในทิศทางเดียวกัน คือน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นส่งผลต่อค่าการกระจายตัวของยาที่มากขึ้นและอัตราการกำจัดยาที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน จึงอาจสามารถใช้ TBW ในการคำนวณขนาดยา valproic acid ได้ แต่ข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันยังไม่มีการวิจัยด้านเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มยากันชักในเด็กอ้วน มีเพียงงานวิจัยที่กำลังทำการศึกษายู่ ซึ่งลงทะเบียนใน clinical trial.gov (NCT02993861) ดังนั้นการเลือกใช้น้ำหนักตัวในการคำนวณยากันชักในเด็กอ้วนจึงอ้างอิงคำแนะนำจากการศึกษาของ Ross และคณะ<sup>33</sup> (ดังตารางที่ 3) และติดตามข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อนำมาปรับใช้อย่างเหมาะสมต่อไป

## กลุ่มยาเคมีบำบัด (antineoplastics)

การคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดนิยมใช้พื้นที่ผิวร่างกายในการคำนวณขนาดยา ซึ่งจากการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ doxorubicin, cytarabine และ methotrexate พบว่าค่าพารามิเตอร์ทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ คือ ค่าการกระจายตัวของยาและอัตราการกำจัดยาไม่แตกต่างกันในกลุ่มคนอ้วนและคนที่มีน้ำหนักตัวปกติ ซึ่งคำแนะนำจาก American Society of Clinical Oncology<sup>34</sup> สำหรับการคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดในกลุ่มผู้ใหญ่อ้วนแนะนำให้ใช้ TBW ในการคำนวณหาพื้นที่ผิวของร่างกาย เนื่องจากมีข้อมูลพบว่าการคำนวณขนาดยาตาม TBW ของผู้ป่วยที่อ้วนหรือน้ำหนักเกินไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงหรือพิษจากยาทั้งระยะสั้นและระยะยาวเพิ่มมากขึ้น รวมถึงความรุนแรงของการกดไขกระดูกเท่ากับหรือน้อย

กว่าในคนอ้วนเมื่อเทียบกับคนน้ำหนักปกติ อีกทั้งยังพบว่าการคำนวณขนาดยาตามน้ำหนักตัวรูปแบบอื่นทำให้ได้ขนาดยาดำกว่าที่ควร (underdosing) ส่งผลให้ได้ผลการรักษาที่ไม่ดีคือเพิ่มอัตราการกลับเป็นซ้ำและอัตราการตาย รวมถึงลดระยะเวลาการปลอดโรคด้วย สำหรับการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาเคมีบำบัดในเด็กอ้วนพบการศึกษาของ Zaccaro และคณะ<sup>35</sup> ซึ่งทำการศึกษายา 6-mercaptopurine ชนิดรับประทานในเด็กที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (acute lymphoblastic leukemia) พบว่าเด็กที่มีน้ำหนักเกินคือค่าสัดส่วนระหว่างน้ำหนักและส่วนสูงมากกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 75 มีแนวโน้มที่มีระดับยาในเลือดต่ำกว่าเด็กที่มีค่าสัดส่วนระหว่างน้ำหนักและส่วนสูงน้อยกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 75 เมื่อได้รับขนาดยาเท่ากันเนื่องจากมีการกำจัดยาออกมากขึ้น ซึ่งพบว่าค่ามวลไขมันในร่างกาย (fat body mass) สัมพันธ์กับระดับยาในเลือดอย่างมาก

### กลุ่มยานอนหลับและระงับความรู้สึก (sedative and anesthetic agents)

คำแนะนำน้ำหนักตัวที่ใช้สำหรับการคำนวณยา midazolam แนะนำให้ใช้ IBW ในการคำนวณขนาดยา แต่สำหรับผู้ป่วยเด็กวัยรุ่นอ้วนที่มีอายุเฉลี่ย 15 ปีขึ้นไป แนะนำให้ใช้ขนาดยาคงที่ (fix dose) ในการให้ยาเนื่องจากผลของการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ Roger และคณะ<sup>36</sup> พบว่าน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการกระจายตัวของยาที่มากขึ้นแต่ไม่พบความสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยา ซึ่งขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Ann และคณะ<sup>37</sup> ที่พบว่าอัตราการกำจัดยา midazolam เพิ่มขึ้นตามน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น และในเด็กวัยรุ่นอ้วนมีอัตราการกำจัดยาออกมากกว่าผู้ใหญ่ อ้วน แต่ยังไม่มีความสัมพันธ์เพิ่มเติมเกี่ยวกับน้ำหนักตัวที่ใช้สำหรับคำนวณขนาดยา ดังนั้นแนะนำให้ใช้ IBW ในการคำนวณขนาดยา midazolam และปรับขนาดยาตามอาการทางคลินิก สำหรับยา propofol แนะนำให้ใช้ TBW ในการคำนวณขนาดยา เนื่องจากมีข้อมูลการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์

ประชากรในเด็กอ้วน<sup>38</sup> พบว่า TBW ของผู้ป่วยสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยาออกคือเมื่อน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ส่งผลให้อัตราการกำจัดยาออกเพิ่มขึ้น ดังนั้นสำหรับการคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอ้วนจะคำนวณขนาดยาเริ่มต้นโดยใช้ TBW จากนั้นปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ต้องการและต้องติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้อย่างใกล้ชิด

### กลุ่มยาแก้ปวด (analgesics)

ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ในเด็กอ้วนสำหรับยาในกลุ่มนี้ยังมีอย่างจำกัด การคำนวณขนาดยาอ้างอิงจากคำแนะนำของ Ross และคณะ<sup>33</sup> ซึ่งได้ทำการรวบรวมข้อมูลและพัฒนาแนวทางเพื่อใช้ในการเลือกน้ำหนักตัวที่เหมาะสมในการคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอ้วนที่อยู่ในภาวะวิกฤติ (decision support tool) ได้แนะนำการเลือกใช้น้ำหนักตัวสำหรับคำนวณยา morphine คือใช้ IBW เนื่องจากคุณสมบัติความชอบละลายในน้ำของยา และจากผลการศึกษาเกี่ยวกับผลของภาวะอ้วนกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา morphine<sup>39</sup> พบว่าการเมแทบอลิซึมของยาไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยอ้วนและผู้ที่มีน้ำหนักตัวปกติ แต่เมแทบอลิซึมของ morphine ได้แก่ morphine-3-glucuronide (M3G) และ morphine-6-glucuronide (M6G) จะถูกกำจัดลดลงในผู้ป่วยอ้วน สำหรับการคำนวณขนาดยา fentanyl แนะนำให้ใช้ AjBW โดยใช้ adjustment factor 0.25 ในการคำนวณขนาดยา เนื่องจากเป็นยาที่ชอบละลายในไขมันทำให้ยาเข้าไปสะสมในเนื้อเยื่อไขมันได้มาก และจากการศึกษาของ Maharaj และคณะ<sup>40</sup> ซึ่งศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา fentanyl ในเด็กอ้วนพบว่าน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วยสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยาออกที่ลดลง ดังนั้นหากคำนวณขนาดยาตาม TBW มีโอกาสเกิดยาเกินขนาดและทำให้เกิดผลข้างเคียงกดการหายใจได้โดยเฉพาะในเด็กอ้วน จึงควรใช้ยาอย่างระมัดระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด

คำแนะนำสำหรับน้ำหนักที่ใช้ในการคำนวณขนาดยา paracetamol ในผู้ป่วยเด็กอ้วน เนื่องจากยังขาดข้อมูลการ



ศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา paracetamol<sup>41</sup> ในเด็กที่มีน้ำหนักเกินหรือเด็กอ้วน แต่พบว่ามีการศึกษาผลของน้ำหนักตัวต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา paracetamol รูปแบบฉีดในเด็กที่มีน้ำหนักตัวปกติจำนวน 33 คน ซึ่งมีอายุอยู่ระหว่าง 1.8-15 ปี พบว่าการกระจายตัวของยาและอัตราการกำจัดยาเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น แต่เนื่องจากมีรายงานการได้รับยาเกินขนาดในผู้ป่วยเด็กอ้วน รวมถึงได้รับยาเกินขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในผู้ใหญ่ และคำนึงถึงความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ คำแนะนำสำหรับน้ำหนักตัวที่ใช้ในการคำนวณยาสำหรับเด็กจากแนวทางการคำนวณยาในต่างประเทศแนะนำให้ใช้ IBW<sup>42</sup> หรือ AjBW<sup>43</sup> ในการคำนวณขนาดยา paracetamol

## กลุ่มยาหย่อนกล้ามเนื้อ (Neuromuscular blocking agents)

ไม่พบการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยากุ่ม non depolarizing neuromuscular blocking ในผู้ป่วยเด็กอ้วน ดังนั้นคำแนะนำสำหรับน้ำหนักที่ใช้ในการคำนวณขนาดยากุ่มนี้อ้างอิงมาจากการศึกษาในผู้ใหญ่<sup>43</sup> ซึ่งพบว่าการได้รับยาโดยคำนวณขนาดตาม TBW ทำให้เกิดการสะสมของยาเมื่อใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลาสั้น จึงแนะนำให้ใช้ IBW มาใช้ในการคำนวณขนาดยา และติดตามเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด

สำหรับการคำนวณขนาดยา succinylcholine มีการศึกษาพบว่าความแรงของยาไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยเด็กอ้วนและเด็กน้ำหนักตัวปกติที่คำนวณขนาดยาตาม TBW ดังนั้นจึงแนะนำให้คำนวณขนาดยาโดยใช้ TBW แต่ Ross และคณะ<sup>33</sup> แนะนำให้ใช้ AjBW โดยใช้ adjustment factor 0.8 ในการคำนวณขนาดยา เนื่องจากพบว่าอาจให้ผลการหย่อนกล้ามเนื้อที่นานขึ้นเมื่อคำนวณขนาดยาตาม TBW

## บทสรุป

เนื่องจากพบว่าค่าดัชนีมวลกายมีความสัมพันธ์กับปริมาณไขมันในร่างกาย ร่วมกับข้อมูลการศึกษาทาง

เภสัชจลนศาสตร์ของยาชนิดต่างๆ ในเด็กอ้วนที่มีอยู่ในปัจจุบัน มักอ้างอิงการวินิจฉัยภาวะอ้วนในเด็กตามเกณฑ์ของ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ซึ่งวินิจฉัยโดยอาศัยค่าดัชนีมวลกาย ดังนั้นจึงแนะนำให้เริ่มพิจารณาเลือกน้ำหนักตัวที่เหมาะสมสำหรับการคำนวณขนาดยาในเด็กอ้วนเมื่อประเมินค่าเปอร์เซ็นต์ไขมันของดัชนีมวลกายซึ่งอ้างอิงตามเพศและช่วงอายุเดียวกัน แล้วพบว่ามีความมากกว่าหรือเท่ากับเปอร์เซ็นต์ไขมันที่ 95 ตามเกณฑ์ของ CDC แต่หากผู้ป่วยมีแนวโน้มจะเกิดพิษจากยาได้มาก เพื่อพิจารณาเลือกใช้น้ำหนักตัวที่เหมาะสมในการคำนวณขนาดยาทำให้อาจลดโอกาสการเกิดพิษจากยาได้ อาจพิจารณาประเมินภาวะอ้วนจากค่าดัชนีมวลกายตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกซึ่งสอดคล้องกับเกณฑ์การวินิจฉัยโรคอ้วนในเด็กของประเทศไทยได้ เนื่องจากพบว่าการประเมินโรคอ้วนตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกมีความไวในการวินิจฉัยโรคอ้วนมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับเกณฑ์ของ CDC<sup>49</sup> และในปัจจุบันข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาและคำแนะนำเกี่ยวกับน้ำหนักตัวที่ใช้สำหรับการคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอ้วนยังมีอยู่จำกัด จึงอาจต้องอาศัยข้อมูลด้านคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของยาประกอบกับข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ในเด็กที่มีอยู่ และการศึกษาในผู้ใหญ่มาประยุกต์ใช้ เพื่อนำมาคำนวณขนาดยาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเด็กอ้วน อย่างไรก็ตาม ต้องตระหนักเสมอว่าข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ใหญ่อาจแตกต่างจากในผู้ป่วยเด็กเนื่องจากสรีรวิทยา รวมถึงความสมบูรณ์และการทำงานของอวัยวะภายในร่างกายที่แตกต่างกันในแต่ละช่วงอายุจึงต้องใช้ความระมัดระวังในการนำข้อมูลที่มีมาประยุกต์ใช้ และที่สำคัญที่สุดควรเพิ่มความระมัดระวังไม่ให้ขนาดยาที่คำนวณได้สูงเกินกว่าขนาดยาที่กำหนดสำหรับผู้ใหญ่โดยเฉพาะในเด็กที่มีน้ำหนักตัวมาก อีกทั้งแนะนำให้ตรวจติดตามวัดระดับยาในเลือดสำหรับยาที่มีช่วงห่างของระดับยาในการรักษาแคบ และติดตามประสิทธิภาพและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้อย่างใกล้ชิดเพื่อประโยชน์และความปลอดภัยจากการใช้ยาสูงสุด

ตารางที่ 3 คำแนะนำการเลือกใช้น้ำหนักตัวในการคำนวณขนาดยาในเด็กอ้วน (ดัดแปลงจาก AHSP 2015<sup>33</sup>)

ชื่อยา	คำแนะนำน้ำหนักที่ใช้ในการคำนวณยา	ข้อมูลเพิ่มเติม
<b>1. Antibiotics</b>		
Aminoglycosides	AjBW (factor 0.4)	แนะนำตรวจติดตามระดับยาในเลือดและปรับขนาดยาอย่างเหมาะสม
Beta-lactams	TBW	ขนาดยาสูงสุดไม่เกินขนาดยาที่แนะนำในผู้ใหญ่
Azithromycin	ขนาดยาเริ่มต้น : TBW	ขนาดยาต่อเนื่องคำนวณโดยใช้ AjBW (factor 0.25)
Ciprofloxacin	AjBW (factor 0.45)	
Clindamycin <sup>44</sup>	TBW	จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetic) ในเด็กพบว่า TBW เป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการกระจายตัวและอัตราการกำจัดยา ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ TBW ในการคำนวณขนาดยาและขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 2,700 มิลลิกรัมต่อวัน
Colistin	IBW	
Metronidazole	TBW	
Tigecycline	TBW	
Trimethoprim-sulfamethoxazole	TBW	ค่าการกระจายตัวของยาไม่เปลี่ยนแปลงในคนอ้วน
Vancomycin	TBW	แนะนำตรวจติดตามระดับยาในเลือดและปรับขนาดยาให้เหมาะสม
Linezolid <sup>45</sup>	TBW	การศึกษาในผู้ใหญ่พบว่าขนาดยามาตรฐานยังเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักสูงสุดประมาณ 150 กิโลกรัม
<b>2. Antivirals</b>		
Acyclovir	IBW หรือ AjBW (factor 0.4)	
Ganciclovir <sup>46</sup>	AjBW	ไม่มีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในเด็กอ้วน อ้างอิงจากการศึกษาของยา acyclovir
Cidofovir <sup>46</sup>	AjBW	
Foscarnet <sup>46</sup>	IBW หรือ AjBW	
Osetamivir	TBW หรือขนาดยามาตรฐาน	



ชื่อยา	คำแนะนำน้ำหนักที่ใช้ในการคำนวณยา	ข้อมูลเพิ่มเติม
<b>3. Antifungals</b>		
Amphotericin B (conventional)	TBW	
Liposomal amphotericin B <sup>46,47</sup>	TBW หรือ AjBW สำหรับการติดเชื้อรุนแรง	เนื่องจากประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาสัมพันธ์กับค่า AUC <sub>0-24</sub> จากผลการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาในผู้ป่วยอ้วนพบว่า น้ำหนักตัวสัมพันธ์กับค่าการกระจายตัวของยาแต่ไม่พบว่าน้ำหนักตัวส่งผลต่ออัตราการกำจัดยา ซึ่งเมื่อให้ยาตาม TBW แก่ผู้ป่วยน้ำหนัก 140 กิโลกรัม และผู้ป่วยน้ำหนัก 70 กิโลกรัม จะได้ค่า AUC <sub>0-24</sub> ไม่แตกต่างกัน ดังนั้นสำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 100 กิโลกรัม อาจพิจารณาให้ขนาดยาไม่เกิน 300-500 มิลลิกรัม (หากต้องการขนาดยา 3-5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว) เพื่อลดโอกาสการเกิดผลข้างเคียงจากยา
Fluconazole	TBW	
Voriconazole	IBW หรือ AjBW (factor 0.4) ในผู้ป่วยอ้วนที่ติดเชื้อรุนแรง	แนะนำตรวจติดตามระดับยาในเลือดและปรับขนาดยาให้เหมาะสม
Micafungin <sup>48</sup>	TBW	การศึกษาในผู้ใหญ่พบว่าคนอ้วนมีอัตราการกำจัดยาออกมากกว่าคนน้ำหนักตัวปกติและมีค่าความน่าจะเป็นที่จะได้ค่าเป้าหมายลดลงเมื่อให้ขนาดยามาตรฐานในผู้ที่มีน้ำหนักตัวมาก
<b>4. Antiepileptics</b>		
Levetiracetam	AjBW (factor 0.25)	
Phenobarbital	TBW	ติดตามระดับยาและผลการรักษาอย่างใกล้ชิด
Phenytoin	ขนาดยาเริ่มต้น: TBW (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 1,500 มิลลิกรัม)	ขนาดยาต่อเนื่องคำนวณโดยใช้ IBW แนะนำตรวจติดตามระดับยาในเลือดและผลการรักษาอย่างใกล้ชิด
Valproic acid	TBW	ตรวจติดตามระดับยาในเลือดและผลการรักษาอย่างใกล้ชิด
Carbamazepine	ขนาดยาเริ่มต้น: AjBW (factor 0.25)	ขนาดยาต่อเนื่องคำนวณโดยใช้ IBW แนะนำติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิด

ชื่อยา	คำแนะนำน้ำหนักที่ใช้ในการคำนวณยา	ข้อมูลเพิ่มเติม
<b>5. Sedative and anesthetic agents</b>		
Ketamine	IBW	ขนาดยาเริ่มต้นคำนวณโดยใช้ IBW จากนั้นปรับขนาดยาจนได้ผลการรักษาที่ต้องการ
Midazolam	IBW	ปรับขนาดยาจนได้ผลการรักษาที่ต้องการ
Propofol	TBW	ขนาดยาเริ่มต้นคำนวณโดยใช้ TBW จากนั้นปรับขนาดยาจนได้ผลการรักษาที่ต้องการ
<b>6. Analgesics</b>		
Paracetamol	IBW หรือ AjBW (factor 0.4)	ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 1 กรัมต่อครั้ง และไม่เกิน 60 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือ 4 กรัมต่อวัน
Fentanyl	IBW หรือ AjBW (factor 0.25)	ยาชอบละลายในไขมันและไปสะสมตามเนื้อเยื่อ อีกทั้งอัตราการกำจัดยาออกลดลงในอ้วน ขนาดยาเริ่มต้นคำนวณโดยใช้ IBW หรือ AjBW จากนั้นปรับขนาดยาจนได้ผลการรักษาที่ต้องการ
Morphine	IBW	ขนาดยาเริ่มต้นคำนวณโดยใช้ IBW จากนั้นปรับขนาดยาจนได้ผลการรักษาที่ต้องการ
<b>7. Neuromuscular blocking agents</b>		
Cisatracurium	AjBW (factor 0.2)	ปรับขนาดยาจนได้ผลการรักษาที่ต้องการ
Rocuronium	AjBW (factor 0.25)	
Succinylcholine	TBW หรือ AjBW (factor 0.8)	
<b>8. Miscellaneous</b>		
Catecholamines (all) เช่น adrenaline, norepinephrine, dopamine	IBW	ปรับขนาดยาจนได้ผลการรักษาที่ต้องการ
Milrinone	TBW	
Prednisolone	TBW	พบว่าน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยาออกเพิ่มขึ้น
Heparin	AjBW (factor 0.4)	แนะนำตรวจติดตามค่าการแข็งตัวของเลือดอย่างใกล้ชิดเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสม
Enoxaparin	AjBW (factor 0.4)	กลุ่มเด็กอ้วนมีแนวโน้มที่จะใช้ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวน้อยกว่าเด็กน้ำหนักปกติ แนะนำตรวจติดตามค่า anti-Xa activity เพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสม

AjBW = adjusted body weight, AUC = area under the curve, IBW = ideal body weight, TBW = total body weight

## เอกสารอ้างอิง

1. แนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและรักษาโรคอ้วนในเด็ก พ.ศ. 2557 [Internet]. [cited 24 feb 2021]. Available from: <http://www.thaipediatrics.org/Media/media-20161208151655.pdf>.
2. ร้อยละของเด็กวัยเรียน (6-14 ปี) มีภาวะเริ่มอ้วนและอ้วน ระดับเขตสุขภาพ [Internet]. [cited 24 Feb 2021]. Available from: <http://dashboard.anamai.moph.go.th/dashboard/overweightstudent/index?year=2019>.
3. Defining Childhood Obesity [Internet] [cited 24 feb 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html>.
4. Wells JC, Fewtrell MS, Williams JE, Haroun D, Lawson MS, Cole TJ. Body composition in normal weight, overweight and obese children: matched case-control analyses of total and regional tissue masses, and body composition trends in relation to relative weight. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30(10):1506-13.
5. Brill MJ, van Rongen A, Houwink AP, Burggraaf J, van Ramshorst B, Wiezer RJ, et al. Midazolam pharmacokinetics in morbidly obese patients following semi-simultaneous oral and intravenous administration: a comparison with healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 2014; 53(10):931-41.
6. Koshida R, Nakashima E, Taniguchi N, Tsuji A, Benet LZ, Ichimura F. Prediction of the distribution volumes of cefazolin and tobramycin in obese children based on physiological pharmacokinetic concepts. *Pharm Res*. 1989; 6(6):486-91.
7. Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den Anker JN, Knibbe CA. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet*. 2012; 51(5):277-304.
8. Xiong Y, Fukuda T, Knibbe CAJ, Vinks AA. Drug Dosing in Obese Children: Challenges and Evidence-Based Strategies. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64(6):1417-38.
9. Chiney MS, Schwarzenberg SJ, Johnson LA. Altered xanthine oxidase and N-acetyltransferase activity in obese children. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72(1):109-15.
10. J M Davis a, Fann WE. Lithium. *Annual Review of Pharmacology*. 1971; 11(1):285-302.
11. Savino A, Pelliccia P, Giannini C, de Giorgis T, Cataldo I, Chiarelli F, et al. Implications for kidney disease in obese children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26(5):749-58.
12. กฤติยา สอนเสาวภาคย์. การคำนวณขนาดยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยเด็กอ้วน. *วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล*. 2011; 21(1): 81-90.
13. Moylan A, Appelbaum N, Clarke J, Feather C, Tairraz AF, Maconochie I, et al. Assessing the Agreement of 5 Ideal Body Weight Calculations for Selecting Medication Dosages for Children With Obesity. *JAMA Pediatrics*. 2019; 173(6):597-8.
14. Phillips S, Edlbeck A, Kirby M, Goday P. Ideal Body Weight in Children. *Nutrition in Clinical Practice*. 2007; 22(2):240-5.
15. Roubenoff R, Kehayias JJ. The meaning and measurement of lean body mass. *Nutr Rev*. 1991; 49(6):163-75.
16. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987; 317(17):1098.
17. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58(2):119-33.
18. Stucky ER. Prevention of medication errors in the pediatric inpatient setting. *Pediatrics*. 2003; 112(2): 431-6.
19. Matson KL, Horton ER, Capino AC. Medication Dosage in Overweight and Obese Children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017; 22(1):81-3.
20. Choi JJ, Moffett BS, McDade EJ, Palazzi DL. Altered gentamicin serum concentrations in obese pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(4):347-9.

21. Ross AL, Tharp JL, Hobbs GR, McKnight R, Cumpston A. Evaluation of extended interval dosing aminoglycosides in the morbidly obese population. *Adv Pharmacol Sci*. 2013; 2013:194389.
22. Hites M, Taccone FS, Wolff F, Cotton F, Beumier M, De Backer D, et al. Case-control study of drug monitoring of  $\beta$ -lactams in obese critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(2):708-15.
23. Sturm AW, Allen N, Rafferty KD, Fish DN, Toschlog E, Newell M, et al. Pharmacokinetic analysis of piperacillin administered with tazobactam in critically ill, morbidly obese surgical patients. *Pharmacotherapy*. 2014; 34(1): 28-35.
24. Le J, Capparelli EV, Wahid U, Wu YS, Romanowski GL, Tran TM, et al. Bayesian Estimation of Vancomycin Pharmacokinetics in Obese Children: Matched Case-Control Study. *Clin Ther*. 2015; 37(6):1340-51.
25. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020; 77(11):835-64.
26. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(9):879-84.
27. Lam SW, Athans V. Clinical and Microbiological Outcomes in Obese Patients Receiving Colistin for Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bloodstream Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63(9): e00531-19.
28. Sallevelt BTGM, Smeijsters EH, Egberts TCG, van der Elst KCM, Mudrikova T. Acute renal and neurotoxicity due to weight-based dosing of intravenous acyclovir: How to dose in obese patients? *Clinical Infection in Practice*. 2020; 7-8:100046.
29. Turner RB, Cumpston A, Sweet M, Briggs F, Slain D, Wen S, et al. Prospective, Controlled Study of Acyclovir Pharmacokinetics in Obese Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60(3):1830-3.
30. Zeng L, Nath CE, Blair EY, Shaw PJ, Stephen K, Earl JW, et al. Population pharmacokinetics of acyclovir in children and young people with malignancy after administration of intravenous acyclovir or oral valacyclovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(7):2918-27.
31. Takahashi T, Smith AR, Jacobson PA, Fisher J, Rubin NT, Kirstein MN. Impact of Obesity on Voriconazole Pharmacokinetics among Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64(12):e00653-20.
32. Methaneethorn J. A systematic review of population pharmacokinetics of valproic acid. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(5):816-34.
33. Ross EL, Heizer J, Mixon MA, Jorgensen J, Valdez CA, Czaja AS, et al. Development of recommendations for dosing of commonly prescribed medications in critically ill obese children. *Am J Health Syst Pharm*. 2015; 72(7):542-56.
34. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2012; 30(13):1553-61.
35. Zuccaro P, Guandalini S, Pacifici R, Pichini S, Di Martino L, Guiducci M, et al. Fat body mass and pharmacokinetics of oral 6-mercaptopurine in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ther Drug Monit*. 1991; 13(1): 37-41.
36. van Rongen A, Vaughns JD, Moorthy GS, Barrett JS, Knibbe CA, van den Anker JN. Population pharmacokinetics of midazolam and its metabolites in overweight and

- obese adolescents. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(5): 1185-96.
37. van Rongen A, Brill MJE, Vaughns JD, Väitalo PAJ, van Dongen EPA, van Ramshorst B, et al. Higher Midazolam Clearance in Obese Adolescents Compared with Morbidly Obese Adults. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57(5):601-11.
38. Diepstraten J, Chidambaran V, Sadhasivam S, Esslinger HR, Cox SL, Inge TH, et al. Propofol clearance in morbidly obese children and adolescents: influence of age and body size. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51(8):543-51.
39. de Hoogd S, Väitalo PAJ, Dahan A, van Kralingen S, Coughtrie MMW, van Dongen EPA, et al. Influence of Morbid Obesity on the Pharmacokinetics of Morphine, Morphine-3-Glucuronide, and Morphine-6-Glucuronide. *Clin Pharmacokinet.* 2017; 56(12):1577-87.
40. Maharaj AR, Wu H, Zimmerman KO, Speicher DG, Sullivan JE, Watt K, et al. Dosing of Continuous Fentanyl Infusions in Obese Children: A Population Pharmacokinetic Analysis. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2020; 60(5):636-47.
41. Zempsky WT, Bhagat PK, Siddiqui K. Practical Challenges-Use of Paracetamol in Children and Youth Who are Overweight or Obese: A Narrative Review. *Pediatric Drugs.* 2020; 22(5):525-34.
42. clinical practice of The Royal Children's Hospital Melbourne for acute pain management [Internet]. 2020 [cited 28 feb 2021]. Available from: [https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline\\_index/Analgesia\\_and\\_sedation/](https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Analgesia_and_sedation/).
43. van Kralingen S, van de Garde EM, Knibbe CA, Diepstraten J, Wiezer MJ, van Ramshorst B, et al. Comparative evaluation of atracurium dosed on ideal body weight vs. total body weight in morbidly obese patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 71(1):34-40.
44. Smith MJ, Gonzalez D, Goldman JL, Yogev R, Sullivan JE, Reed MD, et al. Pharmacokinetics of Clindamycin in Obese and Nonobese Children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(4):e02014-16.
45. Bhalodi AA, Pappasavvas PK, Tishler DS, Nicolau DP, Kuti JL. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in moderately to morbidly obese adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(3):1144-9.
46. SHC Antimicrobial Dosing Guide for Obesity [Internet]. 2020 [cited 28 feb 2021]. Available from: [http://med.stanford.edu/bugsanddrugs/guidebook/\\_jcr\\_content/main/panel\\_builder\\_584648957/panel\\_0/download\\_1186887683/file.res/SHC%20Obesity%20Dosing%20Guide.pdf](http://med.stanford.edu/bugsanddrugs/guidebook/_jcr_content/main/panel_builder_584648957/panel_0/download_1186887683/file.res/SHC%20Obesity%20Dosing%20Guide.pdf).
47. Wasmann RE, Smit C, van Dongen EPH, Wiezer RMJ, Adler-Moore J, de Beer YM, et al. Fixed Dosing of Liposomal Amphotericin B in Morbidly Obese Individuals. *Clinical Infectious Diseases.* 2019; 70(10):2213-5.
48. Pasipanodya JP, Hall RG, 2nd, Gumbo T. In silico-derived bedside formula for individualized micafungin dosing for obese patients in the age of deterministic chaos. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 97(3):292-7.
49. Oliveira GJ, Barbiero SM, Cesa CC, Pellanda LC. Comparison of NCHS, CDC, and WHO curves in children with cardiovascular risk. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2013; 59(4):375-80.



## บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-009-05-2564

จำนวน 3.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 12 พฤษภาคม 2564

วันที่หมดอายุ: 11 พฤษภาคม 2565

# ความปวดในโรคข้อเข่าเสื่อม: กลไกความปวด และความก้าวหน้าของการรักษาด้วยยา

พงศธร มีสวัสดิ์สม

ภ.บ., M.Sc.in Pharm.(Pharmacology), Ph.D. in Physiology and Pharmacology

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## บทคัดย่อ

โรคข้อเข่าเสื่อมนับเป็นสาเหตุหนึ่งของความปวดเรื้อรังที่เป็นปัญหาทางคลินิก ในปัจจุบันความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของความปวดในโรคข้อเข่าเสื่อมทำให้ทราบว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นซับซ้อน โดยมีการเปลี่ยนแปลงทั้งภายในข้อ ระบบประสาทรอบนอก และระบบประสาทส่วนกลาง และทำให้ทราบเพิ่มเติมว่า nerve growth factor (NGF) มีส่วนสำคัญในการทำให้เกิดความปวด แนวทางการรักษาข้อเข่าเสื่อมในปัจจุบันจาก American College of Rheumatology (ACR) และ Osteoarthritis Research Society International (OARS) ในปี ค.ศ. 2019 มีการให้คำแนะนำให้รักษาด้วยการไม่ใช้ยาเสมอ ส่วนการใช้ยานั้น ยากลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ทั้งแบบยาทาภายนอกและแบบกินยังคงได้รับการแนะนำสูงสุดให้ใช้ในผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่มีความเสี่ยง รองลงมาคือ duloxetine และการฉีด corticosteroid เข้าข้อ และมีการลดระดับคำแนะนำสำหรับการใช้ paracetamol และคัดค้านการใช้ glucosamine และ chondroitin ส่วนการรักษาอื่นๆ นั้น แนวทางทั้งสองฉบับอาจให้คำแนะนำแตกต่างกันไปบ้าง ในปัจจุบันมีการพัฒนายาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ด้านการทำงานของ NGF ซึ่งจากการศึกษาทางคลินิกพบว่ามีประสิทธิภาพ แต่พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อข้อเข่าในผู้ป่วยบางราย จึงทำให้ต้องชะลอการพัฒนา ยา อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้อาจเป็นทางเลือกใหม่ที่น่าสนใจในการรักษาความปวดในโรคข้อเข่าเสื่อมในอนาคต

## คำสำคัญ

ข้อเข่าเสื่อม ความปวด ยาแก้ปวด

## วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายลักษณะความปวด และพยาธิสรีรวิทยาปัจจุบันของความปวดในโรคข้อเข่าเสื่อมได้
2. อธิบายบทบาทของการใช้ยากลุ่มต่างๆ ในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมตามคำแนะนำของ American College of Rheumatology (ACR) และ Osteoarthritis Research Society International (OARSI) ในปี ค.ศ. 2019 ได้
3. อธิบายหลักการใช้ ข้อดีและข้อเสียของการใช้ยากลุ่มต่างๆ ในการรักษาความปวดในโรคข้อเข่าเสื่อมได้

## บทนำ

โรคข้อเข่าเสื่อมนับเป็นสาเหตุหนึ่งของความปวดเรื้อรังที่เป็นปัญหาทางคลินิกที่สำคัญซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและทำให้เกิดความพิการในผู้สูงอายุ โรคนี้มีอุบัติการณ์สัมพันธ์กับอายุ จึงมีความสำคัญมากขึ้นเรื่อยๆ ในประเทศไทยที่อยู่ในสถานะสังคมสูงวัย อาการที่สำคัญได้แก่ ปวดข้อ ข้อฝืด เคลื่อนไหวข้อได้ลดลง และกล้ามเนื้อรอบข้ออ่อนแรง โรคข้อเสื่อมส่งผลในระยะยาวต่อผู้ป่วยได้หลายมิติ เช่น ออกกำลังกายลดลง นอนไม่หลับ อ่อนเพลีย ซึมเศร้า และก่อให้เกิดความพิการ<sup>1</sup>

ในปัจจุบันความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของโรคข้อเข่าเสื่อมทำให้ทราบว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นไม่ได้จำกัดอยู่เฉพาะที่กระดูกอ่อนผิวข้ออีกต่อไป แต่ยังรวมไปถึงเนื้อเยื่อรอบข้อด้วย เช่น ขอบกระดูกในข้อ (subchondral bone) เยื่อซินโนเวียม (synovial membrane) ที่บุภายในข้อ เนื้อเยื่อไขมันรอบข้อ รวมทั้งปลายประสาทรับความรู้สึกที่เลี้ยงบริเวณข้อ โดยพบการเปลี่ยนแปลงในหลายระดับ โดยเริ่มต้นด้วยการเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุล เช่น เมแทบอลิซึมของกระดูกอ่อนผิวข้อและเนื้อเยื่อรอบข้อผิดปกติ ตามด้วยการเปลี่ยนแปลงในระดับกายวิภาคและสรีรวิทยาของข้อ เช่น กระดูกอ่อนผิวข้อเสื่อมสลาย เซลล์กระดูกทำงาน

เปลี่ยนแปลงไป มีปุ่มกระดูกงอก (osteophyte) ข้ออักเสบ และทำให้การทำงานตามปกติของข้อสูญเสียไปในที่สุด<sup>2</sup>

ความปวดเป็นอาการที่สำคัญอาการหนึ่งในโรคข้อเสื่อม เพราะเป็นอาการทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไปพบแพทย์ ยาที่ใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อมในปัจจุบันล้วนมีผลลดความปวดเป็นหลักและอาจรวมถึงลดการอักเสบ ในปัจจุบันยังไม่มียาใดที่มีผลชะลอการรุดหน้าของการเสื่อมในโครงสร้างของข้อลงได้<sup>3</sup> ในบทความนี้จึงจะกล่าวถึงความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกความปวดในโรคข้อเข่าเสื่อมในปัจจุบัน เกศชววิทยาโดยย่อของยา คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาสำหรับรักษาความปวดในโรคข้อเสื่อมตามแนวทางการรักษาล่าสุด และประเด็นในทางปฏิบัติที่สำคัญของยาเหล่านั้น

## ความปวดในโรคข้อเข่าเสื่อม

ความปวดในโรคข้อเสื่อมส่วนใหญ่มีลักษณะปวดตื้อๆ ซึ่งบ่งถึงความปวดแบบ nociceptive pain หรือความปวดที่เกิดจากมีปัจจัยไปกระตุ้นปลายประสาทรับความปวด เมื่อพิจารณาตามระยะเวลา มีทั้งแบบที่เกิดขึ้นตลอดเวลา (background pain) และความปวดที่เกิดขึ้นเป็นช่วงเวลาสั้นๆ ซึ่งโดยมากมักมีความรุนแรง ในระยะแรกของโรคผู้ป่วยอาจมีความปวดเป็นครั้งคราวโดยสัมพันธ์กับการใช้งานข้อ โดยเฉพาะข้อที่รับน้ำหนักมาก เช่น ข้อเข่า ต่อมาความปวดอาจค่อยๆ เปลี่ยนแปลงเป็นปวดตลอดเวลาพร้อมกับมีอาการกำเริบเมื่อลงน้ำหนักที่ข้อ ผู้ป่วยบางราย (ประมาณร้อยละ 14) อาจมีความปวดลักษณะอื่น เช่น ปวดแสบปวดร้อน ชู่ซ่า ชา หรือรู้สึกเหมือนเข็มเล็กทิ่มแทง ซึ่งลักษณะความปวดเหล่านี้ อาจบ่งชี้ถึงความปวดแบบ neuropathic pain หรือเรียกเป็น neuropathic-like knee pain (NKP) ซึ่งเกิดจากระบบประสาทรับความรู้สึกได้รับอันตรายและทำงานผิดปกติไป<sup>4,5</sup>

ประเด็นที่น่าสนใจเกี่ยวกับความปวดในโรคข้อเข่าเสื่อมคือ ความรุนแรงของโรคจากภาพถ่ายรังสีของข้อเข่าเมื่อประเมินตามวิธีของ Kellgren-Lawrence (KL) grading system (grade 0-4) มีความสัมพันธ์ค่อนข้างน้อยกับความรุนแรงของ



ความปวดเมื่อวัดด้วยแบบประเมิน Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)<sup>6</sup> และมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง (ร้อยละ 6-31) ไม่มีอาการปวดแม้จะมีภาพถ่ายรังสีข้อที่มีคะแนน KL grade 4 ซึ่งหมายถึงโรคอยู่ในขั้นรุนแรง (มีปุ่มกระดูกงอกชัดเจน ร่วมกับช่องข้อแคบรุนแรง และมี subchondral sclerosis) แต่ไม่มีอาการปวดเลย<sup>7</sup> จากการศึกษาในผู้ป่วยข้อเสื่อมพบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนน Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ด้านความวิตกกังวลสูงจะมีความสัมพันธ์กับ threshold ของความปวดที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้งในบริเวณขาที่เป็นข้อเสื่อมและบริเวณอื่นของร่างกายที่ห่างออกไป เช่น กระดูกหน้าอก<sup>8</sup> จึงสรุปได้ว่าความรุนแรงของการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของข้อมีความสัมพันธ์น้อยต่อความรุนแรงของความปวด ไม่สามารถใช้พยาธิสภาพของข้อมาทำนายความปวดในผู้ป่วยได้ ผู้ป่วยจึงควรได้รับการประเมินความปวดแยกจากภาพถ่ายรังสี รวมทั้งการประเมินอาการวิตกกังวลหรือซึมเศร้า และจากข้อมูลดังกล่าวยังบ่งชี้ทางอ้อมว่าพยาธิสรีรวิทยาของความปวดบางส่วนอาจไม่ขึ้นกับการอักเสบภายในข้อเท่านั้นแต่มีปัจจัยอื่นที่มีอิทธิพล เช่น การทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง

## กลไกความปวดในโรคข้อเสื่อม

การอักเสบที่เกิดขึ้นภายในข้อที่เป็นโรคข้อเสื่อมสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อระบบประสาทรับความรู้สึก กระบวนการที่สำคัญที่สุดคือการเพิ่มความไวของระบบประสาทรับความปวด (pain pathway sensitization) โดยเกิดได้ทั้งที่ระบบประสาทส่วนปลายและส่วนกลางดังนี้

### การเปลี่ยนแปลงในข้อและระบบประสาทส่วนปลาย

ในโรคข้อเสื่อมมีการเปลี่ยนแปลงของข้อและเนื้อเยื่อรอบๆ ข้อหลายประการ ที่สำคัญที่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับความปวดในโรคข้อเสื่อมได้แก่ การหลั่งสารสื่ออักเสบออกมามากกระตุ้น

หรือเพิ่มความไวปลายประสาทรับความปวด และการเจริญของปลายประสาทรับความปวดในข้ออย่างผิดปกติ<sup>9-12</sup>

### สารสื่ออักเสบที่มีผลส่งเสริมความปวด

แม้การอักเสบในโรคข้อเสื่อมนั้นจัดเป็นระดับต่ำถือว่ามีความรุนแรงน้อยกว่าโรคข้ออักเสบอื่นๆ เช่น ข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือเก๊าท์ แต่ระดับความปวดในโรคข้อเสื่อมยังอาจมีความรุนแรงได้ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะอาจมีสารสื่ออักเสบที่เกี่ยวข้องหลายชนิด บางชนิดทำให้เกิดความปวดได้มากกว่าการอักเสบ แหล่งที่สร้างและหลั่งสารสื่ออักเสบมีหลายแหล่ง ได้แก่ เซลล์เม็ดเลือดขาว เช่น mast cell, macrophage, synovocyte, fibroblast, osteoblast, osteocyte หรือแม้แต่ตัว chondrocyte เอง สารสื่ออักเสบที่หลั่งออกมานั้นมีหลายชนิด เช่น สารในกลุ่ม prostaglandins (PG) เช่น PGE<sub>2</sub> และ PGI<sub>2</sub> ซึ่งสังเคราะห์จาก cyclooxygenase-2, สารกลุ่มไซโตไคน์สื่ออักเสบ, คีโมคัยน, คอสมพลิเมนต์ ซึ่งส่วนใหญ่หลั่งมาจากเซลล์เม็ดเลือดขาว เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีสารประเภท growth factor เช่น vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งหลั่งจาก chondrocyte, osteoblast และ osteoclast และ nerve growth factor (NGF) ซึ่งหลั่งจากเซลล์เม็ดเลือดขาว นอกจากนี้ยังมีการหลั่งสารที่อื่นๆ เช่น H<sup>+</sup> จากการอักเสบที่มีสภาวะเป็นกรด และจาก osteoclast ที่ถูกกระตุ้น สารต่างๆ เหล่านี้ล้วนแล้วแต่มีตัวรับเฉพาะอยู่ที่ปลายประสาทรับความปวดซึ่งในสภาพปกติจะพบได้ในเกือบทุกเนื้อเยื่อของข้อและรอบข้อยกเว้นที่กระดูกอ่อนผิวข้อ เมื่อสารสื่ออักเสบเหล่านี้กระตุ้นตัวรับจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในปลายประสาทรับความปวด เช่น กระตุ้นให้ปลายประสาทรับความปวดสร้างศักย์ไฟฟ้าทำงาน (action potential) โดยตรง หรือเพิ่มความไว (sensitize) ของ ion channel ที่รับความปวด เช่น transient receptor potential V1 (TRPV1) ที่ถูกกระตุ้นด้วยความร้อนและกรด, TRPA1 ที่ถูกกระตุ้นด้วยแรงเชิงกล เช่น การลงน้ำหนักที่ข้อ, acid sensing ion channel 3 (ASIC3) ที่ถูก

กระตุ้นโดย  $H^+$  หรือเพิ่มการทำงานของ voltage-gated sodium channel ( $Na_v$ ) ที่ปลายประสาทรับความปวด ผลในภาพรวมคือทำให้มีการกระตุ้นและขยายสัญญาณความปวดส่งผ่านเส้นประสาทรับความปวดเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางมากขึ้น<sup>9-12</sup>

### บทบาทของ NGF

นอกเหนือจาก  $PGE_2$  ซึ่งเป็นที่ทราบมานานแล้วว่ามีบทบาทสำคัญในพยาธิสรีรวิทยาความปวดในโรคข้อเสื่อม ในปัจจุบันสารสื่อที่ได้รับความสนใจและมีแนวโน้มว่าจะมีความสำคัญทางคลินิกคือ NGF<sup>10,13</sup> ซึ่งจัดเป็นสารในกลุ่ม neurotrophins NGF สามารถกระตุ้นตัวรับที่เชื่อมกับเซลล์ได้สองชนิดคือ tropomyosin receptor kinase A (TrkA) และ p75 neurotrophin receptor p75NTR) โดยมี affinity ต่อ TrkA มากกว่า p75NTR การกระตุ้น TrkA มีผลขยายสัญญาณความปวดทั้งในระยะสั้นและในระยะยาว (รูปที่ 1) ผลในระยะสั้นคือ ทำให้เกิดการกระตุ้นเอนไซม์ kinase หลายชนิดภายในเซลล์ จึงทำให้มีการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ TRPV1, TRPA1, ASIC3 และ  $Na_v$  ทำให้โมเลกุลเหล่านี้ทำงานเพิ่มขึ้น และผลในระยะยาวคือ เมื่อ NGF จับกับ TrkA กลายเป็น NGF-TrkA complex แล้วถูก endocytosis เข้าไปภายในเซลล์ประสาทรับความปวด และถูกขนส่งผ่านแอกซอนกลับไปทั่วเซลล์ประสาทและเพิ่มการสร้าง ion channel ที่รับความปวด, TrkA, p75NTR และโมเลกุลอื่นๆ ทั้งตัวรับความปวด (เช่น bradykinin receptor 2 เป็นต้น), โมเลกุลส่งสัญญาณความปวด (เช่น substance P, calcitonin-gene related peptide, brain-derived neurotrophic factor เป็นต้น) และ ion channels อื่นๆ ที่ส่งเสริมการส่งสัญญาณความปวด เช่น voltage-gated calcium channel เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบ TrkA ที่เซลล์อื่นๆ ด้วย โดยเฉพาะที่เซลล์เม็ดเลือดขาวหลายชนิดซึ่งมีผลเพิ่มการหลั่งสารสื่ออักเสบจากจากเม็ดเลือดขาวได้<sup>13</sup>

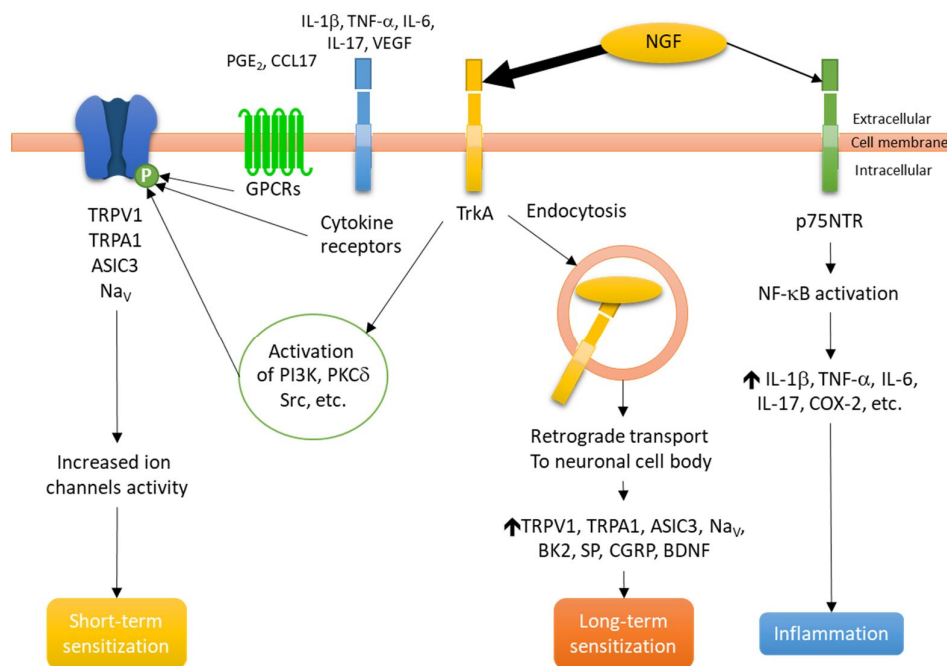
ส่วนการกระตุ้น p75 โดย NGF นั้นมีผลเพิ่มการทำงาน

ของ nuclear factor- $\kappa$ B (รูปที่ 1) ซึ่งทำให้มีการสร้าง COX-2 และไซโตคายน์สื่ออักเสบ แต่อย่างไรก็ตาม NGF มี affinity ต่อ p75 น้อย ผลในภาพรวมคือ NGF เหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบได้แต่มีผลน้อยกว่าความปวด<sup>14</sup>

หน้าที่อื่นๆ ของ NGF ได้แก่ ส่งเสริมการเจริญและมีชีวิตรอดของเซลล์ประสาทบางชนิด เช่น cholinergic neuron ในสมอง และเซลล์ประสาทของเส้นประสาทซิมพาเทติก และในปัจจุบันยังเชื่อว่า NGF มีบทบาทอื่นด้วย เช่น ในปฏิสัมพันธ์ระหว่างกระดูกและระบบประสาท โดย NGF ที่หลั่งจาก osteoblast เมื่อได้รับน้ำหนักรจะไปกระตุ้นใยประสาทรับความรู้สึกให้หลั่งสารที่มีผลส่งเสริมการสร้างกระดูกเมื่อได้รับน้ำหนัก (load-induced bone formation) และ bone remodeling<sup>15</sup>

### การเจริญของปลายประสาทรับความปวดอย่างผิดปกติ

นอกเหนือจากการหลั่งสารสื่ออักเสบแล้วในปัจจุบันยังพบการเจริญของปลายประสาทรับความปวดอย่างผิดปกติในข้อที่เป็นโรคข้อเสื่อมด้วย ในสภาพปกติกระดูกอ่อนผิวข้อจะจัดเป็นเนื้อเยื่อที่ไม่มีระบบประสาทไปเลี้ยง (aneural tissue) ในระยะแรกๆของโรคเมื่อกระดูกอ่อนผิวข้อเสื่อมสลายจึงไม่ได้กระตุ้นให้เกิดความปวดมากนัก ซึ่งแตกต่างจากเนื้อเยื่อเมื่อถูกทำลายแล้วจะกระตุ้นความปวดชัดเจน อย่างไรก็ตามเมื่อเกิดโรคข้อเข้าเสื่อมจะพบการเจริญของใยประสาทรับความรู้สึก และใยประสาทซิมพาเทติกจาก subchondral bone ผ่านช่องหลอดเลือดเข้ามาที่กระดูกอ่อนผิวข้อ<sup>16</sup> ทำให้มีโอกาสถูกกระตุ้นโดยสารสื่ออักเสบในข้อเพิ่มขึ้น การศึกษาในสัตว์ทดลองยังพบว่าในสภาวะที่ข้อเสียสภาพอย่างรุนแรงในระยะท้ายของโรคจะมีการเพิ่มขึ้นของ cAMP-dependent transcription factor ATF-3 (Atf3) ในเซลล์ประสาทรับความรู้สึกที่ไปเลี้ยงบริเวณข้อเข้า Atf3 เป็นตัวชี้วัดที่มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการที่เซลล์ประสาททำงานผิดปกติ (neuropathy) ซึ่งอาจสัมพันธ์กับอาการแบบ NKP<sup>17</sup>



รูปที่ 1 การส่งสัญญาณภายในเซลล์ของ NGF และผลทางชีววิทยา

คำย่อ ASIC3=acid sensing ion channel 3, BDNF=brain-derived neurotrophic factor, BK2=bradykinin receptor 2, CCL17= C-C motif chemokine ligand 17, CGRP= calcitonin- gene related peptide, COX-2= cyclooxygenase-2, GPCRs=G-protein couple receptors, IL-1 $\beta$ =Interleukin-1 $\beta$ , IL-17=Interleukin-17, IL-6=Interleukin-6, Na<sub>v</sub>=voltage-gated sodium channel , NF- $\kappa$ B=nuclear factor- $\kappa$ B, NGF= nerve growth factor, p75NTR=p75 neurotrophin receptor, PGE<sub>2</sub>=prostaglandin E<sub>2</sub>, PI3K=phosphoinositide 3-kinase, PKC $\delta$ =protein kinase C $\delta$ , SP=substance P, Src=SRC proto-oncogene, non-receptor tyrosine kinase, TNF- $\alpha$ =tumor necrosis factor- $\alpha$ , TrkA=tropomyosin receptor kinase A , TRPA1= transient receptor potential A1, TRPV1= transient receptor potential V1, VEGF=vascular endothelial growth factor,  $\uparrow$ =เพิ่มการแสดงออกของยีน

### การเปลี่ยนแปลงในระบบประสาทส่วนกลาง

มีหลักฐานจากการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมหลายชิ้นที่แสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงในระบบประสาทส่วนกลางน่าจะมีส่วนในการทำให้เกิดความปวดในโรคข้อเสื่อม เช่น ความปวดที่แผ่ขยายออกไปมากกว่าขอบเขตของที่เส้นประสาทที่ไปเลี้ยงบริเวณข้อ การรับรู้ความปวดที่ไวขึ้นของบริเวณกระดูกหน้าอกซึ่งอยู่ไกลออกไปจากบริเวณข้อ และจากการทดสอบด้วยเทคนิค heterotopic descending noxious inhibitory control หรือ diffuse noxious inhibitory control

(DNIC) ซึ่งมีหลักการคือกระตุ้นความปวดที่บริเวณหนึ่งของร่างกาย เช่น แขน เพื่อเป็นการกระตุ้นให้มีการทำงานของวิถีประสาทยับยั้งความปวดขาลง (descending inhibitory pain pathway) ที่มีผลยับยั้งความปวดทั่วร่างกาย แล้วจึงวัดความปวดบริเวณเข่า ผลการศึกษาพบว่าวิถีประสาทยับยั้งความปวดขาลงในผู้ป่วยข้อเสื่อมมีการทำงานลดลงจากเดิม<sup>18</sup> ซึ่งอาจทำให้การยับยั้งการส่งสัญญาณความปวดที่ไขสันหลังลดลง จึงส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีความปวดรุนแรงขึ้น และปรากฏการณ์ดังกล่าวยังพบได้ในความปวดเรื้อรังชนิดอื่นๆ ด้วย<sup>19</sup>

## ยารักษาความปวดในโรคข้อเข่าเสื่อม

มีหลายองค์กรที่จัดทำแนวทางการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม ซึ่งระดับคำแนะนำของยาบางชนิดมีความขัดแย้งกันระหว่างองค์กร ในที่นี้จะกล่าวถึงแนวทางการรักษาความปวดในโรคข้อเสื่อมล่าสุดในปี ค.ศ. 2019 โดย American College of Rheumatology (ACR)<sup>20</sup> และ Osteoarthritis Research Society International (OARSI)<sup>21</sup> ซึ่งเป็นองค์กรที่ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางและการจัดแบ่งลักษณะของระดับคำแนะนำคล้ายคลึงกัน แนวทางทั้งสองฉบับได้แนะนำให้ใช้การรักษาที่ไม่ใช่ยาเป็นพื้นฐาน เช่น การให้ความรู้ผู้ป่วย การออกกำลังกาย การควบคุมอาหารและลดน้ำหนัก (ในผู้ที่ดัชนีมวลกายมากกว่า 23 กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup>) เป็นต้น ส่วนคำแนะนำเกี่ยวกับการรักษาด้วยยาตามหลักฐานเชิงประจักษ์ดังสรุปยาที่สำคัญไว้ในตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่าทั้งสองแนวทางมีบางส่วนที่คล้ายคลึงกัน แต่ก็ยังมีบางส่วนที่ขัดแย้งกัน เช่น การใช้ opioids ดังนั้นการพิจารณาคำแนะนำจากแนวทางทั้งสองฉบับอาจช่วยให้เลือกใช้ยาในผู้ป่วยได้หลายมิติขึ้น

### Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

ยาในกลุ่ม NSAIDs ทั้งกลุ่มเก่า (traditional NSAIDs: tNSAIDs) และ กลุ่ม selective COX-2 inhibitors (coxibs) ออกฤทธิ์ยับยั้ง COX-2 และลดการสร้าง PGE<sub>2</sub> จึงมีผลลด pain pathway sensitization และมีผลลดการอักเสบ

ยาในกลุ่มนี้ใช้เป็นยาหลักในการรักษาความปวดในผู้ป่วยข้อเสื่อมมานาน จากการศึกษาประสิทธิภาพ พบว่ามี effect size ขนาดเล็กถึงปานกลาง ทั้ง ACR 2019 และ OARSI 2019 ได้ให้คำแนะนำการใช้ทั้งแบบกินหรือแบบทาไว้ในระดับแนะนำให้ใช้เป็นอย่งยิ่ง ACR 2019 ยังแนะนำให้ใช้ NSAIDs แบบทาทั้งในผู้ป่วยทั่วไปและในผู้ที่มีความเสี่ยง

ของการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร ความเสี่ยงของการเกิดโรกระบบไหลเวียนโลหิต หรือในผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะอ่อนแอ (frailty) แม้จะมีหลักฐานว่าได้ผลน้อยในการศึกษานาน 12 สัปดาห์ แต่หลักฐานมีคุณภาพสูง และพบอาการไม่พึงประสงค์น้อยและไม่รุนแรง ซึ่งเชื่อว่าน่าจะเกิดจากถูกดูดซึมเข้าระบบไหลเวียนโลหิตได้ต่ำ ทั้งนี้ โดยทั่วไปแนะนำให้ใช้แบบทาก่อนพิจารณาการใช้แบบกิน การใช้ NSAIDs หรือ coxibs แบบกินมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน แต่การใช้ในระยะยาวอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่ออวัยวะต่างๆ เช่น ทางเดินอาหาร ระบบไหลเวียนโลหิต ไต และตับ นอกจากนี้การเลือกใช้ NSAIDs หรือ coxibs แบบกิน ต้องคำนึงถึงความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารและความเสี่ยงของโรกระบบไหลเวียนโลหิตด้วย ดังนั้นแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มนี้ในขนาดต่ำที่สุด และ สั้นที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

นอกเหนือจากการประเมินความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร และความเสี่ยงของโรกระบบไหลเวียนโลหิตก่อนการเลือกใช้ NSAIDs หรือ coxibs แล้ว การใช้ NSAIDs แบบกินในการรักษาอาการปวดในโรคข้อเสื่อม โดยเฉพาะยาในกลุ่ม coxibs ควรใช้ในขนาดที่แนะนำสำหรับข้อบ่งชี้ เช่น celecoxib โดยทั่วไปไม่เกิน 200 มิลลิกรัม/วัน (บางรายอาจเพิ่มเป็น 400 มิลลิกรัม/วัน หากไม่ได้ผลใน 2 สัปดาห์ ควรพิจารณาการรักษาอื่น)<sup>22</sup> หรือ etoricoxib โดยทั่วไปไม่เกิน 30 มิลลิกรัม/วัน (บางรายอาจเพิ่มเป็น 60 มิลลิกรัม/วัน)<sup>23</sup> เพราะในบางกรณียาในขนาดดังกล่าวอาจให้ผลระงับปวดไม่เป็นที่น่าพอใจ ทำให้มีการเพิ่มขนาดยาขึ้นจนถึงขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ ซึ่งจะเป็นขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคอื่น และเมื่อใช้ยาในขนาดสูงดังกล่าวเป็นระยะเวลาโดยไม่ได้ตั้งใจ อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคในระบบไหลเวียนโลหิตโดยไม่จำเป็น

**ตารางที่ 1** คำแนะนำการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมด้วยยาที่สำคัญตามหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แนะนำโดย American College of Rheumatology (ACR)<sup>20</sup> และ Osteoarthritis Research Society International (OARSI)<sup>21</sup> ปี ค.ศ. 2019 และ ประสิทธิภาพในการรักษาความปวดและคุณภาพของหลักฐานทางวิชาการ

	ACR 2019 <sup>20</sup>	OARSI 2019 <sup>21</sup>	Standardized mean difference (95%CI)* <sup>21</sup>	คุณภาพหลักฐานทางวิชาการ
NSAIDs ชนิดกิน	■	■ <sup>NC</sup> ■ <sup>WC</sup>	0.28 (0.35-0.22)	ปานกลาง
NSAIDs ชนิดทาภายนอก	■	■ <sup>NC, WC</sup>	0.2 (0.29-0.11)	สูง
Capsaicin ชนิดทาภายนอก	■	■	0.19 (0.34-0.04)	ต่ำ
Paracetamol (เฉพาะการใช้ระยะสั้นเท่านั้น)	■	■	4-12 สัปดาห์ 0.05 (0.21-0.11) >12 สัปดาห์ 0.03 (0.62-0.03)	ต่ำ
Tramadol	■	■	0.2 (0.35-0.05)	ต่ำ
Opioids อื่นๆ ที่ไม่ใช่ tramadol	■			
Duloxetine	■	■	0.39 (0.52-0.25)	ปานกลาง
Glucosamine และ chondroitin	■	■	<b>Glucosamine:</b> 12 สัปดาห์ 0.07 (0.26-0.13) 24-52 สัปดาห์ 0 (0.12-0.12) 2-3 ปี 0.12 (0.44-0.2) <b>Chondroitin:</b> 12 สัปดาห์ 0.39 (0.58-0.2) 24-52 สัปดาห์ 0.21 (0.43-0.01) 2-3 ปี 0.06 (0.17-0.06)	ต่ำมาก
Intraarticular hyaluronic acid	■	■	0.34 (0.261-0.42)	ต่ำ
Intraarticular corticosteroids	■	■	4-6 สัปดาห์ 0.41 (0.61-0.21) 12 สัปดาห์ 0.22 (0.44-0) 26 สัปดาห์ 0.07 (0.25-0.11)	ต่ำมาก

ระดับความมั่นใจของการให้คำแนะนำ ■ แนะนำให้ใช้เป็นอย่างดี, ■ แนะนำให้ใช้แบบมีเงื่อนไข, ■ คัดค้านการใช้แบบมีเงื่อนไข, ■ คัดค้านการใช้เป็นอย่างดี, - ไม่มีคำแนะนำ, WC มีโรคร่วม (with comorbidities), NC ไม่มีโรคร่วม (No comorbidity), \*ค่าขนาดอิทธิพลมาตรฐาน (standardized mean difference: SMD) แสดงค่าขนาดของผล (effect size) ของคะแนนความปวดที่ดีขึ้นของยาเทียบกับคะแนนความปวดที่ดีขึ้นของยาหลอกวัดที่ 12 สัปดาห์ (เว้นแต่จะระบุเพิ่มเติมในตาราง) และปรับฐาน(หาร)ด้วยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานร่วม แนวทางการแปลผลเบื้องต้นคือ เล็ก SMD=0.2; ปานกลาง SMD=0.5 และ ใหญ่ SMD=0.8, 95%CI ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95



## Topical capsaicin

Capsaicin มีฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ TRPV1 บนปลายประสาทรับความปวด จึงทำให้รู้สึกปวดแบบแสบร้อน การทายา capsaicin เมื่อใช้ระยะสั้น มีผลลดความปวดจากการเป็น counter irritant คือ ทำให้เกิดการระคายเคืองเฉพาะที่แล้วมีผลดบังอาการปวด และ เมื่อใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานานทำให้เกิด TRPV1 desensitization และ substance P depletion<sup>24</sup> ซึ่งมีผลลดการส่งสัญญาณความปวดของเซลล์ประสาทที่ถูก capsaicin กระตุ้น นอกจากนี้ capsaicin ที่ความเข้มข้นสูง 0.075% ยังทำให้ epidermal nerve fibers เสื่อมลงชั่วคราว และเชื่อว่าสัมพันธ์กับฤทธิ์แก้ปวด<sup>25</sup>

OARSI 2019 ได้ให้คำแนะนำการใช้ capsaicin แบบยาทาภายนอกสำหรับรักษาความปวดในโรคข้อเข่าเสื่อมไว้ในระดับแนะนำให้แบบมีเงื่อนไข เนื่องจากมี effect size น้อย และมี confidence interval ค่อนข้างกว้าง ในขณะที่ ACR 2019 คัดค้านการใช้แบบมีเงื่อนไข ด้วยเหตุผลเดียวกันซึ่งคำแนะนำนี้เปลี่ยนแปลงจาก ACR ฉบับก่อนหน้าที่แนะนำให้ใช้ได้

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ capsaicin แบบยาทาภายนอกความเข้มข้น 0.025%, NSAIDs แบบยาทาภายนอก และยาหลอก โดยวัดผลที่ระยะเวลาประมาณ 1 เดือน พบว่า capsaicin ความเข้มข้นดังกล่าวที่มีการศึกษามีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ NSAIDs แบบยาทาภายนอก<sup>26</sup> ดังนั้นความเข้มข้นของ capsaicin จึงน่าจะมีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาเป็นอย่างยิ่ง ความเข้มข้นที่ให้ฤทธิ์ระงับปวดในโรคข้อเสื่อมคืออย่างน้อย 0.025% ซึ่งเชื่อว่าเป็นความเข้มข้นที่น้อยที่สุดที่ทำให้เกิด TRPV1 desensitization และ substance P depletion<sup>24,27</sup>

ข้อดีของการใช้ topical capsaicin ในการบรรเทาปวดคือ มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทาง systemic ค่อนข้างต่ำ แต่ข้อเสียคืออาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ได้สูง เช่น รู้สึกแสบร้อน ระคายเคืองผิวหนังบริเวณที่ทา ซึ่งพบได้

ร้อยละ 35-100 ของผู้ป่วยที่ใช้ โดยเฉพาะในสัปดาห์แรก<sup>28</sup> และต้องทาบ่อยวันละ 4 ครั้ง อาจทำให้ไม่สะดวกในการใช้ และควรแนะนำผู้ป่วยให้ทายาโดยไม่ต้องถูจนเกินไปเพื่อให้มือสัมผัสกับตัวยาน้อยที่สุด หลังใช้ควรล้างมือด้วยน้ำปริมาณมากๆ และหลีกเลี่ยงการสัมผัสกับเนื้อเยื่ออ่อนหลังการใช้ยา เช่น ดวงตา ปาก เป็นต้น ในปัจจุบันมีผู้เสนอทฤษฎีว่า topical capsaicin อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมที่มีอาการแบบ NKP<sup>26</sup> แต่ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกยืนยัน

## Paracetamol

Paracetamol มีกลไกหลักในการออกฤทธิ์แก้ปวด 2 กลไก<sup>29</sup> ได้แก่ paracetamol สามารถยับยั้งทั้ง COX-1 และ COX-2 โดยยับยั้ง COX-2 ได้ดีกว่าประมาณ 4 เท่า การยับยั้ง COX-2 และลดการสร้าง PGE<sub>2</sub> ในระบบประสาทส่วนกลางมีผลลดความปวด การยับยั้ง COX-2 โดย paracetamol จะยับยั้งที่ปฏิกิริยา peroxidation ซึ่งต่างจาก NSAIDs และ coxibs ซึ่งยับยั้งปฏิกิริยา cyclooxygenation ดังนั้นแม้จะยับยั้ง COX-2 เช่นเดียวกันแต่สามารถใช้ร่วมกันได้และมีผลเสริมฤทธิ์แก้ปวด อย่างไรก็ตามในบริเวณที่อักเสบมีความเข้มข้นของ arachidonic acid และ ปฏิกิริยา peroxidase สูงมากจน paracetamol ไม่สามารถยับยั้งได้ ทำให้ไม่มีผลลดการอักเสบ<sup>29</sup> อีกกลไกหนึ่งคือ paracetamol ถูกเปลี่ยนแปลงเป็น N-arachidonoylaminophenol (AM404) โดยเอนไซม์ fatty acid amide hydrolase โดยเกิดขึ้นในระบบประสาทส่วนกลางเท่านั้น AM404 มีฤทธิ์หลายอย่าง ได้แก่ เพิ่มระดับ endocannabinoids และเพิ่มการทำงานของ descending inhibitory pain pathway แม้ paracetamol จะมีกลไกการออกฤทธิ์หลายกลไก แต่มีฤทธิ์อ่อน และเนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตในร่างกายสั้น จึงมีฤทธิ์ระงับปวดต่ำกว่า NSAIDs

แม้จะมีการใช้ paracetamol เพื่อรักษาความปวดในโรคข้อเสื่อมมานานอย่างกว้างขวาง แต่ข้อมูลจากงานวิจัยทางคลินิกพบว่า paracetamol มี effect size ในการระงับปวดในโรคข้อเข่าเสื่อมน้อยมากถึงไม่ได้ผลเลย อาจได้ผลเพียง

ในผู้ป่วยบางราย ข้อมูลจากการศึกษาแบบ meta-analysis บ่งชี้ว่าอาจไม่ได้ผลเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษา และเมื่อใช้ในระยะเวลายาว (12 สัปดาห์) ให้ผลไม่แตกต่างจากยาหลอก ACR 2019 จึงแนะนำให้ใช้แบบมีเงื่อนไข โดยเป็นทางเลือก ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อการใช้ หรือมีข้อห้ามใช้ของ NSAIDs นอกจากนี้ paracetamol ถูกแนะนำให้ใช้ในระยะสั้นๆ หรือเป็นครั้งคราว และติดตามการทำงานของตับอย่างสม่ำเสมอ ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำคือ 3 กรัม/วัน ในขณะที่ OARSI 2019 คัดค้านการใช้ paracetamol ซึ่งแตกต่างที่ได้แนะนำให้ไว้ใน OARSI ฉบับก่อนหน้านี้นี้ เพราะประสิทธิภาพต่ำและมีสัญญาณของการเกิดพิษต่อตับ

ในทางปฏิบัติ paracetamol ยังอาจมีประโยชน์ในหลายกรณี เช่น ใช้เสริมเป็นครั้งคราวในกรณีผู้ป่วยได้รับ NSAIDs หรือยาระงับปวดอื่นอยู่เดิม การกินครั้งละ 1 กรัม อาจให้ฤทธิ์ระงับปวดมากกว่าเพราะให้ระดับยาในเลือดที่สามารถยับยั้งการทำงานของ COX-2 ได้ร้อยละ 80 ซึ่งเชื่อว่าทำให้มีฤทธิ์ระงับปวดที่มีนัยสำคัญทางคลินิก<sup>30</sup>

จากกลไกการยับยั้ง COX-1 ทำให้การใช้ paracetamol ในระยะยาวอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารได้ โดยเฉพาะในขนาดมากกว่า 2-3 กรัม/วัน เป็นประจำ และสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ใช้ และความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ NSAIDs<sup>31</sup> ดังนั้นหากมีความจำเป็นต้องใช้เป็นเวลานานควรมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของทางเดินอาหารอย่างสม่ำเสมอทั้งนี้ ควรระมัดระวังการได้รับ paracetamol เกินขนาดจากการใช้ยาตำรับผสม ที่มี paracetamol โดยเฉพาะตำรับที่ใช้ระงับปวด เช่น paracetamol + codeine, paracetamol + tramadol และ paracetamol + orphenadrine ลดขนาดยาต่อวันลงครึ่งหนึ่ง ในผู้ที่มีความเสี่ยงการเกิดพิษต่อตับ เช่น ผู้ที่ดื่มสุรามากกว่า 3 ดิม/วัน หรือใช้ยาที่มีฤทธิ์เป็น CYP2E1 enzyme inducers ร่วมด้วย เช่น phenytoin, rifampin, carbamazepine เป็นต้น ผู้ป่วยที่มี glutathione store ต่ำ เช่น มีภาวะทุพโภชนาการ

หรือสูงอายุ ระวังการโต้ตอบการใช้ร่วมกับ warfarin เพราะมีการศึกษาทางคลินิกขนาดเล็กพบว่าการใช้ paracetamol ในขนาด 2,000-4,000 มิลลิกรัม/วัน สามารถเพิ่มค่า international normalized ratio (INR) ได้อย่างน้อยประมาณ 0.5<sup>32</sup> ดังนั้นหากใช้ paracetamol ในขนาดดังกล่าวอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยที่ใช้ warfarin จึงควรเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก warfarin

## Opioids

ยาในกลุ่ม opioids มีฤทธิ์กระตุ้น mu opioid receptor และมีผลเหนี่ยวนำให้เกิด hyperpolarization ของเซลล์ประสาทใน pain pathway และให้ฤทธิ์แก้ปวด opioids บางชนิดเช่น tramadol ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาทนอร์เอพิเนพรีนและซีโรโทนิน ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญใน descending inhibitory pain pathway จึงมีผลเสริมการทำงานของ pathway ดังกล่าวและให้ฤทธิ์แก้ปวด อย่างไรก็ตาม opioids ที่นิยมใช้ในการรักษาความปวดจากข้อเสื่อมมักเป็น opioids ที่มีฤทธิ์อ่อน เช่น codeine และ tramadol เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวจะใช้ในการรักษาความปวดขั้นน้อยถึงปานกลางเท่านั้น

ข้อมูลทั้งจาก randomized controlled trial และ meta-analysis<sup>33,34</sup> ล่าสุดพบว่ายาในกลุ่ม opioids ให้ผลในการรักษาความปวดเมื่อวัดด้วย WOMAC pain ใกล้เคียงกับยาในกลุ่ม non-opioids โดยวัดผลหลังจากใช้ยาในระยะ 8-52 สัปดาห์ แต่พบอาการไม่พึงประสงค์ได้บ่อยกว่าด้วยเหตุนี้ OARSI 2019 จึงคัดค้านการใช้เป็นอย่างยิ่ง ในขณะที่ ACR 2019 ยังคงแนะนำ tramadol ให้ใช้แบบมีเงื่อนไข โดยเป็นทางเลือกในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ของยาในกลุ่ม NSAIDs ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น หรือไม่สามารถเข้ารับการผ่าตัดได้ ทั้งนี้ควรคำนึงถึงความเสี่ยงของการติดยาเมื่อใช้ในระยะเวลาส่วน opioids อื่นๆ คัดค้านการใช้แบบมีเงื่อนไข เพราะมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษและการติดยาสูง หากจำเป็นแนะนำให้ใช้ในขนาดต่ำและระยะสั้นที่สุดเท่าที่จะทำได้



ประเด็นทางคลินิกที่สำคัญในการใช้ tramadol คือ เนื่องจากยา opioids ที่มีฤทธิ์อ่อน จึงไม่ควรใช้เกินขนาดสูงสุดที่แนะนำ ขนาดยาโดยทั่วไป คือ 50-100 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง โดยไม่เกิน 400 มิลลิกรัม/วัน ในผู้สูงอายุทั่วไปคือ ไม่เกิน 300 มิลลิกรัม/วัน ควรปรับขนาดยาตามการทำงานของไต ยาถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP2D6 ซึ่งประชากรไทยมากกว่าร้อยละ 30 มีระดับการทำงานของ CYP2D6 จัดอยู่ในระดับกลาง (intermediate metabolizer)<sup>35</sup> จึงมักพบอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้บ่อยกว่าประชากรตะวันตก จึงควรเริ่มใช้ในขนาดต่ำและปรับขนาดยาซ้ำๆ ผู้ป่วยบางส่วนอาจไม่สามารถทนต่อ tramadol ได้ในขนาดสูงได้ถึง 400 มิลลิกรัม/วัน

เนื่องจาก tramadol มีผลเพิ่มระดับซีโรโทนิน จึงมีอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ คลื่นไส้ อาเจียน ควรค่อยๆ เพิ่มขนาดยาขึ้นทีละน้อยจนผู้ป่วยทนยาได้ หรืออาจให้ยาแก้ อาเจียนร่วมด้วย การใช้ tramadol ร่วมกับยาอื่นที่มีผลเพิ่มระดับซีโรโทนิน เช่น tricyclic antidepressants (TCAs) (เช่น amitriptyline, clomipramine เป็นต้น), serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) (เช่น duloxetine, venlafaxine เป็นต้น), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (เช่น fluoxetine, sertraline, escitalopram เป็นต้น) อาจส่งเสริมการเกิด serotonin syndrome ได้จึงไม่ควรใช้ร่วมกัน การใช้ยาร่วมกันรูปแบบดังกล่าวนี้มีโอกาสพบได้ในทางปฏิบัติในผู้ป่วยข้อเสื่อมที่มีโรคซึมเศร้าหรือวิตกกังวลร่วมด้วย หรือพยายามใช้ยาแก้ปวดหลายตัวร่วมกันโดยไม่ตั้งใจ

### Glucosamine และ chondroitin

Glucosamine และ chondroitin จัดเป็นสารตั้งต้นที่สำคัญในการสร้าง proteoglycans ใน extracellular matrix ที่เป็นองค์ประกอบของกระดูกอ่อนผิวข้อ ฤทธิ์แก้ปวดของยาเชื่อว่าเกิดจากมีผลลดการแสดงออกของสารสื่ออักเสบและเอนไซม์บางชนิด เช่น IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  และ microsomal PGE synthase-1 (mPGES-1) ซึ่งสร้าง PGE<sub>2</sub><sup>36,37</sup> glucosamine

และ chondroitin จัดเป็นยาในกลุ่ม symptomatic slow-acting drugs for OA (SYSADOAs) ซึ่งออกฤทธิ์ลดปวดช้ามาก

ทั้ง ACR2019 และ OARSI 2019 ต่างก็คัดค้านการใช้ glucosamine หรือ chondroitin หรือแบบผสม แม้จะเป็นผลิตภัณฑ์ที่มีคุณภาพระดับเป็นยา เนื่องจากประสิทธิภาพยังเป็นที่ยกเถียง แม้มีการศึกษาจำนวนมาก แต่ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาที่มีคุณภาพต่ำ และมีความเสี่ยงของอคติสูง ทั้งนี้ การศึกษาที่มีความเสี่ยงของอคติต่ำ พบว่ามีประสิทธิภาพไม่ต่างจากยาหลอก นอกจากนี้ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่า เพราะเหตุใดรูปเกลือซัลเฟตและเกลือไฮโดรคลอไรด์ จึงให้ผลทางคลินิกต่างกัน

อย่างไรก็ตามมีแนวทางการรักษาจากบางองค์กร เช่น European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) ที่ยังคงแนะนำ prescription crystalline glucosamine sulfate (pCGS) และ chondroitin sulfate ในระดับให้ใช้เป็นอย่างยิ่งในการรักษาอันดับแรกในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อม<sup>38</sup> เพราะแม้จะมี effect size น้อย แต่ก็มากกว่า paracetamol อย่างมีนัยสำคัญ และแม้จะไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่มีคุณภาพสูงเลย แต่หลายการศึกษาที่ใช้ pCGS หรือ chondroitin sulfate ที่มีคุณภาพระดับเป็นยา หรือ แพทย์สั่งใช้ แสดงให้เห็นว่ามีผลลดปวด และเพิ่ม function ของผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมได้เป็นไปในทางเดียวกัน และมีความปลอดภัยไม่ต่างจากยาหลอก<sup>38</sup>

ผู้ป่วยจำนวนมากที่ใช้ glucosamine และ chondroitin ทั้งในรูปแบบยา และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร หากจำเป็นต้องใช้ เกสเซอร์จึงควรให้คำแนะนำการใช้ pCGS ขนาด 1,500 มิลลิกรัม/วัน หรือ chondroitin sulfate ขนาด 1,200 มิลลิกรัม/วัน และมีคุณภาพระดับเป็นยาไม่ใช่ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร โดยแนะนำให้ผู้ป่วยพิจารณาถึงประโยชน์และความคุ้มค่า ยาออกฤทธิ์ช้าต้องใช้เวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์กว่าจะเริ่มเห็นผลลดปวด<sup>39</sup> และควรหยุดยาหากอาการไม่ดีขึ้นภายใน 3 เดือน รมัถระวังการใช้ในผู้ป่วย

โรคเบาหวานเพราะมีรายงานว่าสามารถเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดได้เล็กน้อย

## Duloxetine

Duloxetine จัดเป็นยาต้านซึมเศร้าในกลุ่ม SNRIs ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับสารสื่อประสาทนอร์เอพิเนพริน และซีโรโทนินที่ presynaptic terminal ของไซแนปส์ ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญใน descending inhibitory pain pathway ที่ทำงานบกพร่องไปในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมระดับนอร์เอพิเนพรินและซีโรโทนินที่เพิ่มขึ้น จะช่วยยับยั้งการส่งผ่านสัญญาณความปวดในระดับไขสันหลัง และสัมพันธ์กับฤทธิ์แก้ปวด<sup>40</sup>

ทั้ง ACR 2019 และ OARSI2019 แนะนำ duloxetine ให้ใช้แบบมีเงื่อนไข โดยมีหลักฐานสนับสนุนการใช้ทั้งแบบยาเดี่ยวและใช้ร่วมกับ NSAIDs โดยอาจเลือกใช้ในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อมที่มีโรคซึมเศร้า หรือมีอาการปวดทั่วร่างกายร่วมด้วย duloxetine มี effect size ขนาดปานกลางในการรักษาความปวด (ตารางที่ 1) ในการใช้อาจมีปัญหาเรื่องความทนต่อยาและอาการไม่พึงประสงค์ได้ แนวทางการรักษาทั้งสองฉบับไม่ได้ให้คำแนะนำสำหรับการใช้ยาต้านซึมเศร้าอื่นๆ เช่น TCAs, SSRIs หรือ SNRIs อื่น เพราะไม่มีการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อม

Duloxetine ได้รับการรับรองข้อบ่งใช้ในการรักษา diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia และ ความปวดกล้ามเนื้อและกระดูกเรื้อรัง เช่น ปวดหลังส่วนล่างเรื้อรังหรือโรคข้อเสื่อม โดยใช้ขนาด 30-60 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ซึ่งขนาดยาดังกล่าวอยู่ในช่วงเดียวกับขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคซึมเศร้าและโรควิตกกังวล (30-120 มิลลิกรัม/วัน) จึงอาจเลือกใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีโรคซึมเศร้า วิตกกังวล หรือมีความปวดอื่นนอกจากข้อเข่าเสื่อมร่วมด้วย และอาจรวมถึงผู้ป่วยที่ปวดแบบ NKP ฤทธิ์แก้ปวดจะเริ่มเห็นได้ใน 1 สัปดาห์ แต่ใช้เวลาอย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ในการปรับขนาดยา และอาจรอสังเกตผลการรักษาในระยะหนึ่งก่อนประเมินผลการรักษา อาการไม่พึงประสงค์ที่มักเป็นปัญหา

ในการรักษาได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว ท้องเสีย นอนไม่หลับ กระวนกระวาย เป็นต้น ซึ่งจัดการได้โดยการกินหลังอาหารเช้า เริ่มใช้ในขนาดต่ำเช่น 30 มิลลิกรัม และปรับขนาดยาช้าๆ โดยเว้นช่วงอย่างน้อย 1 สัปดาห์ โดยมากอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้จะค่อยๆ ดีขึ้นเองภายใน 1-2 สัปดาห์ และให้คำแนะนำผู้ป่วยว่าต้องอาศัยเวลากว่าที่จะให้ผลเต็มที่ รวมถึงให้ความมั่นใจในกรณีที่ผู้ป่วยที่อาจสงสัยว่าได้รับยาผิดหรือไม่เพราะไม่ได้เป็นโรคซึมเศร้าด้วยการให้คำแนะนำว่าสารสื่อประสาทที่ควบคุมความปวดบางชนิดก็เป็นสารสื่อประสาทตัวเดียวกันกับในโรคซึมเศร้า ยา นี้จึงมีฤทธิ์แก้ปวดด้วย

ไม่ควรใช้ duloxetine ร่วมกับยาอื่น ที่สามารถเพิ่มระดับซีโรโทนิน โดยเฉพาะ tramadol และ SSRIs ซึ่งมีโอกาสใช้ร่วมกันได้บ่อย เพราะเพิ่มความเสี่ยงการเกิด serotonin syndrome duloxetine มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2D6 ได้ปานกลาง ควรหลีกเลี่ยงในการให้ร่วมกับยาอื่นที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาแล้วมีผลร้ายแรง เช่น ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ใช้ tamoxifen duloxetine จะยับยั้งการเปลี่ยน tamoxifen เป็น endoxifen ซึ่งเป็น active metabolite การใช้ร่วมกันจึงอาจเพิ่มความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม

## Intraarticular corticosteroids (IACs)

IACs ที่นิยมใช้ในการรักษาความปวดจากข้อเข่าเสื่อม ได้แก่ triamcinolone hexacetonide และ methylprednisolone acetate ยาในกลุ่มนี้เมื่อจับกับ glucocorticoid receptor- $\alpha$  (GR- $\alpha$ ) ซึ่งจัดเป็น nuclear receptor แล้วจะทำให้เกิด drug-GR $\alpha$  complex และ เข้าสู่นิวเคลียสไปจับกับดีเอ็นเอส่วนจำเพาะเรียกว่า glucocorticoid response elements (GREs) ส่งผลเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของโปรตีนบางชนิด เช่น ลดการแสดงออกของไซโตไคน์สื่ออักเสบ (เช่น TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 เป็นต้น) ลดการแสดงออกของ COX-2 เพิ่มการแสดงออกของไซโตไคน์ต้านอักเสบ (เช่น IL-10) นอกจากนี้ยังมีผลการ

ทำงานของ nuclear factor-**KB** (NF-**KB**) ซึ่งถือเป็น transcription factor สำคัญในการทำให้เกิดการอักเสบ โดย glucocorticoids มีผลทั้งยับยั้ง NF-**KB** โดยตรง และเพิ่มการแสดงออกของ inhibitor of NF-**KB** (IKB- $\alpha$ ) เมื่อ glucocorticoids ออกฤทธิ์ในเซลล์เม็ดเลือดขาวที่เข้ามาชุมนุมในข้อรวมถึงเซลล์อื่นๆ เช่น chondrocyte, synoviocyte และ adipocyte จึงมีผลการลดการหลั่งสารสื่ออักเสบ เซลล์เหล่านี้ และให้ผลลดความปวด อย่างไรก็ตามการฉีด glucocorticoid เข้าข้อยังทำให้ยาสามารถมีผลอื่นๆ ต่อข้อ ที่สำคัญคือ เพิ่มการสร้าง receptor activator of NF-**KB** ligand (RANKL) และลดการสร้าง osteoprotegerin (OPG) โดยโปรตีนทั้งสองมีผลในการกระตุ้น และยับยั้งการทำงานของ osteoclast ตามลำดับ ผลในภาพรวมคือเพิ่มการสลายกระดูกและทำให้ bone remodeling ผิดปกติไป และในความเข้มข้นสูงอาจมีผลทำให้ chondrocyte เกิด apoptosis ได้

ทั้ง ACR 2019 และ OARSI2019 แนะนำให้ใช้ IACs ในการรักษาอาการของข้อเข่าเสื่อมได้ โดย ACR2019 ให้ระดับคำแนะนำไว้ค่อนข้างสูงคือแนะนำให้ใช้เป็นอย่างยิ่ง ในขณะที่ OARSI 2019 แนะนำให้ใช้อย่างมีเงื่อนไข โดยอาจใช้เป็นทางเลือกในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเลือดออกในทางเดินอาหาร หรือโรคของระบบไหลเวียนโลหิต จากข้อมูลประสิทธิภาพพบว่า มี effect size ปานกลาง (ตารางที่ 1) และมีผลลดความปวดในช่วง 1-6 สัปดาห์แรกดีกว่า intraarticular hyaluronan ในปัจจุบันยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะระบุได้ว่ายาแต่ละชนิด หรือเกลือแต่ละรูปให้ผลแตกต่างกันหรือไม่

ไม่ควรให้ IACs ถี่กว่าทุก 3 เดือน ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่าขนาดและระยะเวลาการใช้มีความสัมพันธ์มากน้อยอย่างไรกับการดำเนินโรค และอาการไม่พึงประสงค์ เช่น เลือดออกในข้อ กระดูกอ่อนผิวข้อฝ่อจากสเตียรอยด์ (steroid articular cartilage atrophy) เนื้อกระดูกตาย (osteonecrosis) เนื้อเยื่อไขมันตายเฉพาะส่วน (fat necrosis) และเนื้อเยื่อรอบข้อฝ่อ (para-articular tissue atrophy) ด้วย

และอาจมีอาการทางระบบทั่วร่างกาย เช่น สารน้ำคั่ง ควรหลีกเลี่ยงในผู้ที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตสูงและเบาหวานได้เพราะอาจทำให้อาการกำเริบ

### Intraarticular hyaluronic acid (IAHA)

Hyaluronic acid เป็นสารในกลุ่ม glycosaminoglycan ที่สำคัญที่เป็นองค์ประกอบของน้ำไขข้อซึ่งมีคุณสมบัติทำให้เกิดความหยุ่นเหนียว (viscoelasticity) ของน้ำไขข้อ เมื่อเกิดพยาธิสภาพข้อเข่าเสื่อม จะมีการสร้างเอนไซม์หลายชนิดที่มีผลย่อยกระดูกอ่อนผิวข้อและองค์ประกอบของน้ำไขข้อ สารผลิตภัณฑ์การย่อยสลาย hyaluronic acid ในน้ำไขข้อ มีผลกระตุ้น toll-like receptors (TLR) และส่งเสริมกระบวนการอักเสบภายในข้อ เช่น เพิ่มระดับ IL-1 และไซโตไคน์สื่ออักเสบอื่น รวมทั้งเพิ่มการหลั่ง matrix metalloproteinases (MMPs) เอง การให้ hyaluronic acid ซึ่งลดความเข้มข้นของสารผลิตภัณฑ์การย่อย hyaluronic acid จึงมีผลการอักเสบและความปวดได้<sup>41</sup> อย่างไรก็ตาม hyaluronic acid ไม่ได้มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งกระบวนการอักเสบโดยตรงจึงออกฤทธิ์ลดปวดได้ช้า ซึ่งอาจต้องรอระยะเวลาให้ pain pathway sensitization ลดลงก่อนกว่าจะเริ่มมีฤทธิ์แก้ปวดจึงใช้เวลาอย่างน้อย 3-4 สัปดาห์<sup>42</sup>

ACR 2019 ให้คำแนะนำคัดค้านการใช้แบบมีเงื่อนไข เพราะการศึกษาทางคลินิกของ IAHA หลายการศึกษา มีความเสี่ยงอคติสูง การศึกษาที่มีความเสี่ยงอคติต่ำพบว่า ให้ผลไม่แตกต่างยาหลอก แต่ในทางปฏิบัติอาจใช้เป็นทางเลือกในผู้ป่วยที่การรักษาอื่นรวมทั้ง IACs ให้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจและให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการตัดสินใจ ส่วน OARSI 2019 แนะนำให้ใช้แบบมีเงื่อนไข คือ เป็นทางเลือกในผู้ที่มีความเสี่ยงเลือดออกในทางเดินอาหาร หรือโรคของระบบไหลเวียนโลหิต และเชื่อว่าอาจมีความปลอดภัยมากกว่า IACs

ยาในกลุ่มนี้ช่วยลดอาการปวดในเดือนที่ 2-3 หลังฉีดเข้าข้อ ทุก 1 สัปดาห์จำนวน 3-5 ครั้ง และฉีดซ้ำได้โดยต้องเว้นระยะเวลามากกว่า 6 เดือน อาการไม่พึงประสงค์

ส่วนใหญ่มักไม่รุนแรงเช่น ปวดบริเวณที่ฉีด แต่ควรฉีดโดยแพทย์เฉพาะทางเท่านั้น เพราะอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ หากฉีดผิดได้ เช่น การเกิดเนื้องอกเทียม (pseudo tumor) และการติดเชื้อในข้อ

## ยาที่ถูกคัดค้านการใช้ในการรักษาข้อเข่าเสื่อม

มียาหรือผลิตภัณฑ์สุขภาพอีกหลายชนิดที่ทั้ง ACR2019 และ OARS 2019 คัดค้านการใช้ โดยมีหลักฐานทางวิชาการ (ไม่รวมที่มีคุณภาพต่ำมาก) พบว่ามีความเสี่ยงและออกดีสูง ได้แก่ colchicine, fish oil, vitamin D, platelet-rich plasma, stem cell injection, ผลิตภัณฑ์จาก *Boswellia serrata* (กำยาน), ผลิตภัณฑ์จาก curcumin (ขนาดยา curcuminoid 1,500 มิลลิกรัม/วัน) ยาหรือผลิตภัณฑ์สุขภาพที่มีหลักฐานว่าไม่มีประสิทธิภาพ ได้แก่ hydroxychloroquine, methotrexate, bisphosphonates, anakinra (IL-1 receptor antagonist), avocado soybean unsaponifiables (ASU), Pycnogenol (อาหารเสริมส่วนประกอบซึ่งสกัดจากเปลือกสนมารีโอมฝรั่งเศส) เป็นต้น

ในจำนวนนี้ผลิตภัณฑ์สุขภาพหลายชนิดที่ผู้ป่วยอาจหาซื้อมาใช้เอง จึงควรให้คำปรึกษากับผู้ป่วยอย่างชัดเจนว่า ชนิดใดที่มีข้อมูลแล้วว่าไม่ได้ประโยชน์ และเนื่องจากส่วนใหญ่มีราคาแพง ส่วนผลิตภัณฑ์ชนิดที่ข้อมูลยังไม่น่าเชื่อถือในขณะนี้ควรแนะนำให้พิจารณาความคุ้มค่าด้วย

## ยาใหม่ที่มีแนวโน้มจะใช้ทางคลินิกในอนาคต

จากองค์ความรู้เกี่ยวกับบทบาทของ NGF ที่มีผลทำให้เกิดการเพิ่มความไวของปลายประสาทรับความปวดในโรคข้อเข่าเสื่อมทำให้มีการพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ NGF ที่มีการศึกษาทางคลินิก ได้แก่ NGF monoclonal antibody ชื่อ tanezumab และ fulranumab โดย tanezumab มีการศึกษามายาวนานตั้งแต่ประมาณปี ค.ศ. 2004 และพบว่ามี effect size ในการลดความปวดมากกว่ายาที่เคยมีมา (SMD 0.51, 95% CI 0.34-0.69)<sup>43</sup>

แต่อย่างไรก็ตามพบว่ามีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 27.3 มีภาวะข้อเข่าเสื่อมรุดหน้ารวดเร็ว (rapid progressive osteoarthritis; RPOA) ร้อยละ 8 มีภาวะกระดูกงอก และต้องได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเร็วขึ้น โดยเฉพาะในผู้ที่ใช้ยาในขนาดสูงหรือใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม NSAIDs<sup>13</sup> จนทำให้องค์กรอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาบับยังการศึกษาทางคลินิกของยานี้ชั่วคราวในปีค.ศ. 2010-2015 และให้ทางบริษัท Pfizer ผู้พัฒนาศึกษาถึงลักษณะความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวและเสนอวิธีการในการลดความเสี่ยง หลังจากนั้นจึงได้เริ่มมีการศึกษาทางคลินิกใหม่โดยใช้ในขนาดที่ต่ำลง (เหลือเพียง 2.5-5 มิลลิกรัม ฉีดใต้ผิวหนังทุก 8 สัปดาห์)

กลไกการเกิด RPOA จากการใช้ tanezumab นั้นเชื่อว่าเกิดจากหลายกลไก และยังไม่เป็นที่ชัดเจนนัก โดยยาอาจมีผลรบกวนการทำงานของ NGF ในการควบคุม load-induced bone formation และ bone remodeling และการใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม NSAIDs อาจเพิ่มการเกิด analgesic arthropathy เพราะเมื่อความปวดลดลงผู้ป่วยอาจใช้งานข้อมากขึ้นจนเกิดความเสียหาย และการใช้ยาทั้งสองอาจมีผลรบกวนสมดุล bone remodeling มากเกินไป หรือผู้ป่วยอาจมีลักษณะของกระดูกข้อที่ไม่แข็งแรงอยู่เดิม<sup>13</sup>

อาการไม่พึงประสงค์ด้านอื่นๆของ tanezumab พบได้น้อย ส่วนใหญ่ไม่รุนแรง เช่น ปวดบริเวณที่ฉีด ปวดหัว ปวดรยางค์ และบวมหน้า พบการรับความรู้สึกสัมผัสผิดปกติ (paresthesia) และรับความรู้สึกลดลง (hypoesthesia) ได้บ้างประมาณร้อยละ 1-11 แต่ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับระบบประสาทซิมพาเทติกบกพร่อง เช่น ความดันโลหิตต่ำ หรือหัวใจเต้นผิดปกติ tanezumab ไม่ได้มีผลเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางสรีรวิทยาไฟฟ้าของเส้นประสาทรอบนอกในมนุษย์<sup>13</sup>

ในเดือนมีนาคมปี ค.ศ.2021 Arthritis Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee ขององค์การอาหารและยาของ

สหรัฐอเมริกาได้พิจารณาข้อมูลของ tanezumab ที่ทางบริษัท Pfizer ยื่นเพื่อขึ้นทะเบียนอีกครั้ง แต่สุดท้ายได้ปฏิเสธการรับรองข้อบ่งใช้อีกครั้ง ในปัจจุบันจึงยังไม่มียาในกลุ่มนี้ใช้ในทางคลินิก อย่างไรก็ตามเนื่องจากเชื่อว่า NGF เป็นโมเลกุลที่สำคัญในการทำให้เกิดความปวดในข้อเข่าเสื่อมรวมถึงความปวดเรื้อรังอีกหลายชนิด เช่น ปวดหลังส่วนล่าง ปวดจากมะเร็ง จึงเป็นที่น่าติดตามต่อไปว่าจะมีวิธีการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ NGF ในโรคข้อเข่าเสื่อมให้ปลอดภัยได้อย่างไร และจะมีประสิทธิภาพในการรักษาความปวดเรื้อรังอื่นๆ หรือไม่

## สรุป

ความปวดในโรคข้อเข่าเสื่อมเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทั้งในข้อ ระบบประสาทรับความรู้สึกที่มาเลี้ยงบริเวณข้อ และระบบประสาทส่วนกลาง และมีปัจจัยอื่นที่มีผล เช่น ความวิตกกังวล ความรุนแรงของความปวดไม่สัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของรอยโรค และมีลักษณะความปวดหลายแบบ จึงควรประเมินความปวดของผู้ป่วยเป็นอย่างดี และแยกจากการประเมินพยาธิสภาพของข้อเข่า

ยาที่ทั้ง ACR 2019 และ OARSI 2019 ให้คำแนะนำให้ใช้ไปในทางเดียวกันได้แก่ NSAIDs ชนิดทาภายนอก และชนิดกิน ซึ่งอาจใช้เป็นยาอันดับแรก แต่การใช้ NSAIDs ชนิดกินต้องคำนึงถึงข้อควรระวังและข้อห้ามใช้ต่างๆ รวมทั้งความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารและโรคระบบไหลเวียนโลหิต, duloxetine แนะนำให้ใช้ในผู้ที่มีโรคซึมเศร้าหรือมีความปวดทั่วร่างกายร่วมด้วย ส่วน paracetamol มีการเปลี่ยนแปลงคำแนะนำในเชิงลดบทบาทลง และให้ใช้ระยะสั้นเท่านั้น ส่วน opioids และ glucosamine/chondroitin มีคำแนะนำที่แตกต่างกัน ดังนั้นในการใช้จึงควรพิจารณาอย่างถี่ถ้วน เพราะยาบางชนิดแนะนำให้ในผู้ป่วยเพียงบางกลุ่มเท่านั้น ส่วนการฉีดยาเข้าข้อ ทั้งสองแนวทางแนะนำ IACs ก่อน IAHA นอกจากนี้ยังมีผลิตภัณฑ์อื่นๆ ที่มีข้อมูลไม่เพียงพอหรือไม่ได้ผลการรักษา ซึ่งบางชนิดเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่

นิยมใช้อย่างแพร่หลาย การทราบข้อมูลที่ชัดเจนจะเป็นแนวทางในการแนะนำผู้ป่วยเพื่อช่วยให้คาดหวังผลการรักษาได้ตรงตามทางวิชาการมากขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Sharma L. Osteoarthritis of the Knee. *New England Journal of Medicine* 2021; 384(1):51-9.
2. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nature reviews Disease primers* 2016; 2:16072.
3. Lohmander LS, Roos EM. Disease modification in OA - will we ever get there? *Nature reviews Rheumatology* 2019; 15(3):133-5.
4. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage/ OARS, Osteoarthritis Research Society* 2013; 21(9):1145-53.
5. Fernandes GS, Valdes AM, Walsh DA, Zhang W, Doherty M. Neuropathic-like knee pain and associated risk factors: a cross-sectional study in a UK community sample. *Arthritis research & therapy* 2018; 20(1):215.
6. Cubukcu D, Sarsan A, Alkan H. Relationships between Pain, Function and Radiographic Findings in Osteoarthritis of the Knee: A Cross-Sectional Study. *Arthritis* 2012; 2012:984060.
7. Son KM, Hong JI, Kim DH, Jang DG, Crema MD, Kim HA. Absence of pain in subjects with advanced radiographic knee osteoarthritis. *BMC musculoskeletal disorders* 2020; 21(1):640.
8. Burston JJ, Valdes AM, Woodhams SG, et al. The impact of anxiety on chronic musculoskeletal pain and the role of astrocyte activation. *Pain* 2019; 160(3): 658-69.
9. Hamilton JL, Nagao M, Levine BR, Chen D, Olsen BR, Im HJ. Targeting VEGF and Its Receptors for the Treatment of Osteoarthritis and Associated Pain. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2016; 31(5):911-24.



10. Wise BL, Seidel MF, Lane NE. The evolution of nerve growth factor inhibition in clinical medicine. *Nature reviews Rheumatology* 2021; 17(1):34-46.
11. Latourte A, Kloppenburg M, Richette P. Emerging pharmaceutical therapies for osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 2020; 16(12):673-88.
12. Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, Tak PP. Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain. *Nature Reviews Rheumatology* 2019; 15(6):355-63.
13. Schmelz M, Mantyh P, Malfait AM, et al. Nerve growth factor antibody for the treatment of osteoarthritis pain and chronic low-back pain: mechanism of action in the context of efficacy and safety. *Pain* 2019; 160(10):2210-20.
14. Mizumura K, Murase S. Role of nerve growth factor in pain. *Handbook of experimental pharmacology* 2015; 227:57-77.
15. Tomlinson RE, Christiansen BA, Giannone AA, Genetos DC. The Role of Nerves in Skeletal Development, Adaptation, and Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11:646.
16. Grassel SG. The role of peripheral nerve fibers and their neurotransmitters in cartilage and bone physiology and pathophysiology. *Arthritis research & therapy* 2014; 16(6):485.
17. Thakur M, Dickenson AH, Baron R. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic? *Nature reviews Rheumatology* 2014.
18. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain* 2010; 149(3):573-81.
19. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Current opinion in anaesthesiology* 2010; 23(5):611-5.
20. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis care & research* 2020; 72(2):149-62.
21. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2019; 27(11):1578-89.
22. Upjohn UK Limited. Celebrex 200 mg capsule Summary of Product Characteristics. 04/2021 2021. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2945/smpc> (accessed 29 April 2021).
23. Merck Sharp & Dohme Limited. Arcoxia 30 mg Film-coated Tablets Summary of Product Characteristics. 9 September 2019 2019. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3302/smpc> (accessed 29 April 2021).
24. Fattori V, Hohmann MS, Rossaneis AC, Pinho-Ribeiro FA, Verri WA. Capsaicin: Current Understanding of Its Mechanisms and Therapy of Pain and Other Pre-Clinical and Clinical Uses. *Molecules (Basel, Switzerland)* 2016; 21(7).
25. Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain* 1999; 81(1-2):135-45.
26. Persson MSM, Stocks J, Walsh DA, Doherty M, Zhang W. The relative efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and capsaicin in osteoarthritis: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage/OARS, Osteoarthritis Research Society* 2018; 26(12):1575-82.
27. Winter J, Bevan S, Campbell EA. Capsaicin and pain mechanisms. *British journal of anaesthesia* 1995; 75(2): 157-68.
28. Laslett L, Jones G. Capsaicin treatment for osteoarthritis pain: a meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2014; 22:S422.

29. Ohashi N, Kohno T. Analgesic Effect of Acetaminophen: A Review of Known and Novel Mechanisms of Action. *Frontiers in pharmacology* 2020; 11:580289.
30. Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L, Sacchetti A, Sciulli MG, Patrignani P. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins & other lipid mediators* 2007; 82(1-4):85-94.
31. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol - a review. *British journal of clinical pharmacology* 2018; 84(10):2218-30.
32. Caldeira D, Costa J, Barra M, Pinto FJ, Ferreira JJ. How safe is acetaminophen use in patients treated with vitamin K antagonists? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2015; 135(1):58-61.
33. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018; 319(9):872-82.
34. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 2016; 24(6):962-72.
35. Chamnanphon M, Gaedigk A, Vanwong N, et al. CYP2D6 genotype analysis of a Thai population: platform comparison. *Pharmacogenomics* 2018; 19(12):947-60.
36. Kapoor M, Mineau F, Fahmi H, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Glucosamine sulfate reduces prostaglandin E(2) production in osteoarthritic chondrocytes through inhibition of microsomal PGE synthase-1. *The Journal of rheumatology* 2012; 39(3):635-44.
37. Chiusaroli R, Piepoli T, Zanelli T, et al. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int J Rheumatol* 2011; 2011:939265.
38. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism* 2019; 49(3): 337-50.
39. Richey F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163(13):1514-22.
40. Urits I, Peck J, Orhurhu MS, et al. Off-label Antidepressant Use for Treatment and Management of Chronic Pain: Evolving Understanding and Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep* 2019; 23(9):66.
41. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC musculoskeletal disorders* 2015; 16:321.
42. Reid MC. Viscosupplementation for osteoarthritis: a primer for primary care physicians. *Adv Ther* 2013; 30(11):967-86.
43. Kan SL, Li Y, Ning GZ, et al. Tanezumab for Patients with Osteoarthritis of the Knee: A Meta-Analysis. *PLoS one* 2016; 11(6):e0157105.





บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-010-06-2564

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 11 มิถุนายน 2564

วันที่หมดอายุ: 10 มิถุนายน 2565

## Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for cancer therapy

กฤษฎา ศักดิ์ชัยศรี

ภ.บ., ปร.ด.(เภสัชวิทยา)

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

### บทคัดย่อ

Poly (ADP-ribose) polymerases (PARPs) มีบทบาทสำคัญในการซ่อมแซม DNA โดย PARP ทำหน้าที่ตรวจจับและเริ่มกระบวนการซ่อมแซมสาย DNA ที่มีการแตกหัก ในปัจจุบัน PARP inhibitors ที่ได้รับการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐ (U.S. FDA) คือ olaparib, rucaparib, niraparib และ talazoparib การยับยั้งการทำงานของ PARPs จะทำให้เกิดความไม่เสถียรของจีโนม (genomic instability) ส่งผลให้เกิดการเหนี่ยวนำการตายของเซลล์ในที่สุด ซึ่งผลดังกล่าวจะเห็นได้ชัดเจนในเซลล์ที่มีความบกพร่องในกระบวนการซ่อมแซม DNA แบบ homologous recombinant repair (homologous recombinant deficiency, HRD) เช่น การที่มียีน *BRCA1* และ *BRCA2* ผิดปกติ นอกจากนี้การใช้ PARP inhibitors ในการรักษาโรคมะเร็งยังสามารถเพิ่มความไวต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัด (chemotherapy) หรือการรักษาด้วยรังสี (radiation therapy) อีกด้วย ในบทความนี้จะกล่าวถึงความสำคัญของการยับยั้ง PARPs ในการรักษาโรคมะเร็ง, กลไกการออกฤทธิ์ของ PARP inhibitors และ ประสิทธิภาพของการใช้ PARP inhibitors ในทางคลินิก

### คำสำคัญ

Poly (ADP-ribose) polymerase, DNA damage, BRCA, homologous recombinant repair, synthetic lethality

## วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายบทบาทของ PARPs ในกระบวนการตอบสนองต่อความเสียหายที่เกิดกับ DNA ได้
2. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ และเภสัชจลนศาสตร์ของ PARP inhibitors ได้
3. อธิบายถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ PARP inhibitors ในการรักษาโรคมะเร็งได้

## Poly(ADP-ribose) polymerase<sup>1-4</sup>

Poly(ADP-ribose) polymerases หรือ PARPs เป็นกลุ่มของโปรตีนแฟมิลีที่มีบทบาทหลากหลายตั้งแต่ การซ่อมแซม DNA (DNA repair) การถอดรหัสพันธุกรรม (transcription), การส่งสัญญาณของเซลล์, การตายของเซลล์แบบ apoptosis, การอักเสบ, และการควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ PARP แฟมิลีในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมประกอบด้วยโปรตีน 17 ชนิด ได้แก่ DNA damage-dependent PARPs (PARP1, PARP2 และ PARP3), tankyrases (tankyrase1/PARP5a และ tankyrase2/PARP5b), CCCH-type PARPs (PARP7, PARP12 และ PARP13), macro-PARPs [B-aggressive lymphoma 1 (BAL1)/PARP9, BAL2/PARP14 และ BAL3/PARP15], และ PARPs อื่นๆ (PARP4, PARP6, PARP8, PARP10, PARP11 และ PARP16) ในจำนวนนี้ PARP1, PARP2, PARP3, tankyrase 1 (PARP5a) และ tankyrase 2 (PARP5b) จะถูกพบได้ในนิวเคลียส และเป็นส่วนประกอบหลักของกระบวนการตอบสนองต่อความเสียหายที่เกิดขึ้นกับ DNA (DNA Damage Response, DDS) ในบรรดา PARPs โปรตีนแฟมิลีนั้น PARP1 เป็นโปรตีนตัวแรกที่ถูกพบและมีการศึกษา มากที่สุดโดยเฉพาะอย่างยิ่งเกี่ยวกับบทบาทของ PARP1 ในกระบวนการซ่อมแซม DNA เมื่อเกิดการแตกหักของสาย DNA ดังนั้นในบทความนี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะ PARP1

## โครงสร้างของ PARP1<sup>1-4</sup>

โครงสร้างของ PARP1 (รูปที่ 1) ประกอบด้วย (1) DNA-binding domain, (2) auto-modification domain และ (3) catalytic domain

1. DNA-binding domain ของ PARP1 อยู่ที่บริเวณ N-terminus โดยส่วนนี้ประกอบด้วย zinc finger domain (ZnFI, ZnFII, และ ZnFIII) ซึ่งมีหน้าที่ในการจับกับ DNA นอกจากนี้ในส่วนของ N-terminal นี้ยังมีส่วนของ nuclear localization sequence (NLS) ได้แก่ KRK-X(11)-KKKSKK ซึ่งเป็นลำดับกรดอะมิโนที่ทำให้ PARP1 สามารถเข้าไปในนิวเคลียสได้ โดยที่ K คือ ไลซีน (lysine), R คือ อาร์จินีน (arginine), S คือ ซีรีน (serine), และ X คือกรดอะมิโนตัวใดก็ได้

2. Auto-modification domain ของ PARP1 อยู่ระหว่าง DNA-binding domain และ catalytic domain โดยที่ domain นี้ประกอบด้วย breast cancer-susceptibility protein (BRCA) C-terminus-like (BRCT) motifs และ WGR (tryptophan-glycine-arginine) domain ซึ่ง domain นี้เป็นส่วนที่เกิด auto-PARylation และการจับกันของโปรตีน (protein-protein interaction)

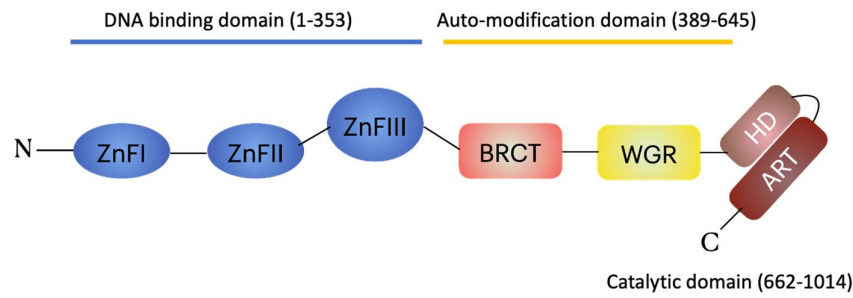
3. Catalytic domain อยู่ที่ c-terminus ของ PARP1 โดยที่บริเวณนี้ประกอบด้วย (ADP-Ribosyl) transferase (ART) domain ซึ่งเป็นส่วนที่มีการอนุรักษ์ใน PARPs โปรตีนแฟมิลี นอกจากนี้ PARP1 ยังมีส่วนของ helical subdomain (HD) ซึ่งเป็น auto-inhibitory domain ซึ่งมีหน้าที่ในการยับยั้งไม่ให้ PARP1 จับกับ nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) ในกรณีที่ PARP1 ยังไม่ได้จับกับ DNA

## PARP1 กับการซ่อมแซม DNA<sup>4-8</sup>

ความเสียหายที่เกิดขึ้นกับ DNA (DNA damage) ไม่ว่าจะเกิดจากการเข้าคู่เบสของสาย DNA ผิด, การเชื่อมต่อ

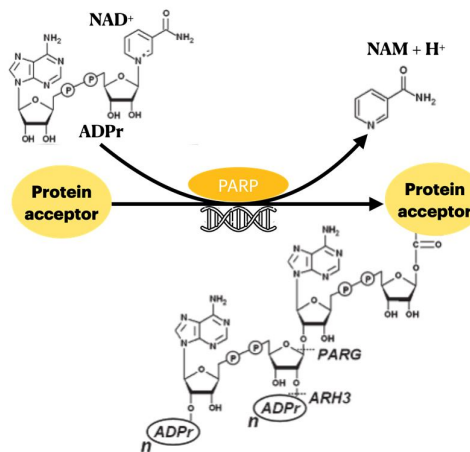
ระหว่างสาย DNA, การแตกหักของสาย DNA ทั้งสายใดสายหนึ่ง (single-strand break) หรือทั้งสองสาย (double-strand break) จะส่งผลให้เกิดความไม่เสถียรของจีโนม (genetic instability) ดังนั้นในเซลล์จึงมีกระบวนการตอบสนองต่อการเกิดความเสียหายต่อ DNA โดยอาศัยกลไกต่างๆ เพื่อมาช่วยเพื่อให้เกิดความเสถียรต่อจีโนม จากที่กล่าวไปข้างต้น PARP1 มีบทบาทสำคัญในการตอบสนองต่อความเสียหายที่เกิดขึ้นกับ DNA เมื่อสาย DNA มีการแตกหัก PARP1 จะเข้าไปจับกับ DNA ที่มีความเสียหาย PARP1 จะทำหน้าที่เติม ADP-ribose ซึ่งได้มาจาก  $NAD^+$  ให้กับกรดอะมิโนกลูตาเมต (glutamate) และไลซีน (lysine) บนโปรตีนเป้าหมาย จากนั้น

PARP1 จะเติม ADP-ribose บนโปรตีนเป้าหมายต่อจนได้เป็นสายของ ADP-ribose หรือเรียกว่า poly (ADP-ribose) (PAR) ซึ่งจะทำให้โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการซ่อมแซม DNA เข้ามาที่บริเวณที่มีการแตกหักของ DNA และช่วยซ่อมแซม DNA ให้กลับมาเป็นปกติได้ กระบวนการเติม ADP-ribose ไปยังโปรตีนเป้าหมายนี้เรียกว่า poly (ADP-ribosyl) ation หรือ PARylation นอกจากนี้ PARP1 ยังสามารถเติม poly (ADP-ribose) ที่บริเวณ BRCT motif ของตัวเองได้ เรียกว่า autoPARylation เมื่อสาย ADP-ribose ยาวขึ้นจะทำให้ความสามารถในการจับกับ DNA ลดลงและในที่สุด PARP1 จะแยกตัวออกจาก DNA ที่ได้รับการซ่อมแซมแล้ว (รูปที่ 2 และ 3)



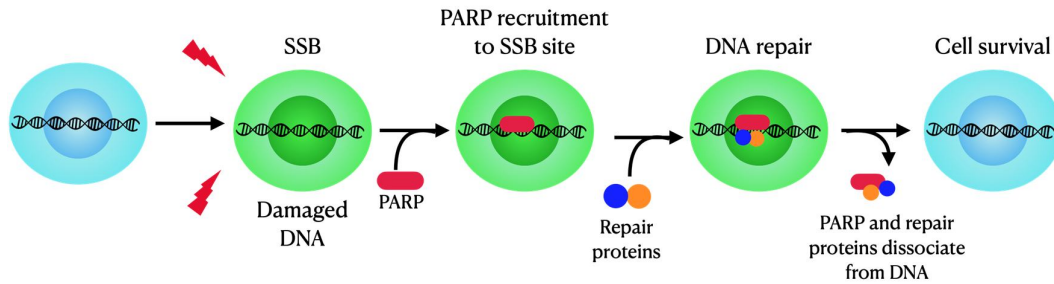
รูปที่ 1 โครงสร้างของ PARP1<sup>3</sup>

PARP1 ประกอบด้วย (1) zinc finger domains (ZnFI, ZnFII และ ZnFIII) ในส่วนของ DNA-binding domain ซึ่งอยู่ที่ N-terminus, (2) BRCA C-terminus-like (BRCT) motifs และ WGR domain ในส่วนของ auto-modification domain และ (3) helical subdomain (HD) และ (ADP-Ribosyl) transferase (ART) domain ในส่วนของ catalytic domain ซึ่งอยู่ที่ c-terminus



รูปที่ 2 PARylation<sup>4</sup>

PARP ไฮโดรไลซ์ nicotinamide adenine diphosphate ( $NAD^+$ ) ได้ ADP-ribose (ADPr), nicotinamide (NAM) และ โปรตอน ( $H^+$ ) จากนั้น PARP จะทำหน้าที่ในการเติม ADP-ribose (ADPr) ให้กับโปรตีนเป้าหมายจนได้เป็นสายโพลีเมอร์ของ ADP-ribose หรือ Poly (ADP-ribose) บนโปรตีนเป้าหมาย สายโพลีเมอร์ของ ADP-ribose สามารถถูกตัดโดยเอนไซม์ poly (ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) และ poly (ADP-ribose) hydrolase 3 (ARH3)



รูปที่ 3 บทบาทของ PARP1 ในกระบวนการซ่อมแซม DNA<sup>6</sup>

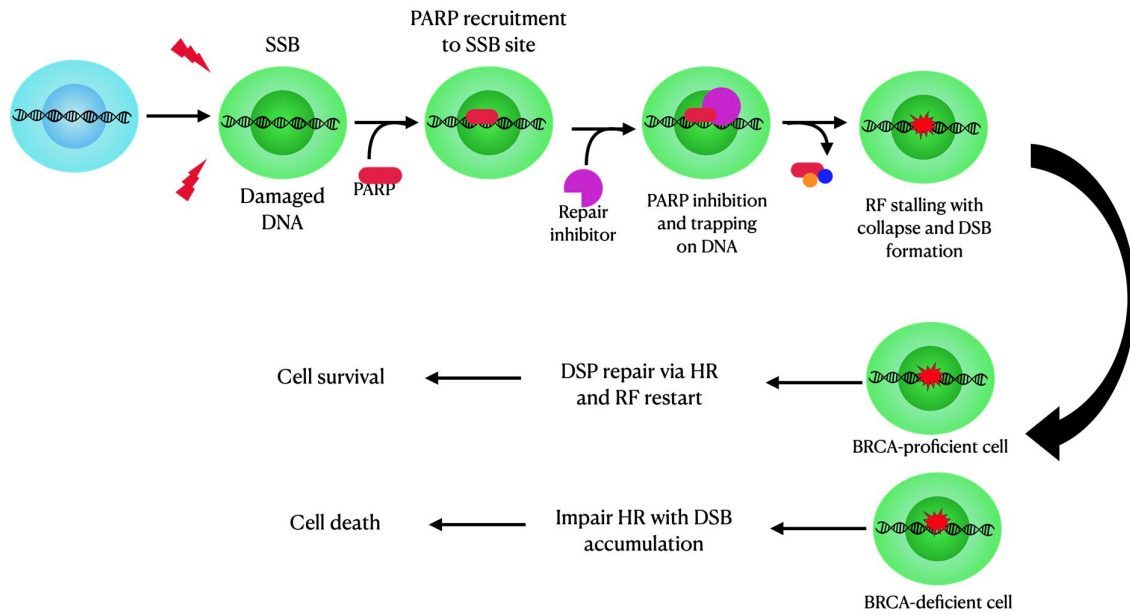
เมื่อมีการแตกหักของ DNA สายเดี่ยว (single-strand break, SSB) PARPs จะเข้ามาจับที่บริเวณดังกล่าวและเติม poly (ADP-ribose) บนโปรตีนเป้าหมายทำให้โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซม DNA เข้ามาในบริเวณนั้นเพื่อช่วยซ่อมแซม DNA และในที่สุดเมื่อเกิด autoPARylation จะทำให้ PARP1 แยกตัวออกมาจาก DNA ที่ได้รับการซ่อมแซมแล้ว

### Synthetic lethality ระหว่าง PARP1 และ BRCA<sup>6,9-11</sup>

ในเซลล์ที่ไม่มีการแสดงออกของยีนที่สร้าง PARP1 พบว่าเซลล์จะสูญเสียความสามารถในการซ่อมแซม DNA จากการแตกหักของ DNA สายเดี่ยว ทำให้เกิดการแตกหักของ DNA ทั้งสองสาย แต่เซลล์ยังสามารถซ่อมแซม DNA ได้โดยกระบวนการซ่อมแซม DNA แบบ homologous recombination repair (HR) นอกจากนี้การยับยั้งการทำงานของ PARP1 ในเซลล์ที่ไม่มีการแสดงออกของยีนที่สร้าง BRCA (BRCA1 และ BRCA2) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่สำคัญในกระบวนการซ่อมแซม DNA แบบ HR ทำให้เกิดภาวะที่มีจำนวนโครมาติดผิดปกติ (numbers of chromatid aberration) ส่งผลทำให้เซลล์ตายได้ (รูปที่ 4) เนื่องจากในเซลล์ดังกล่าวไม่สามารถใช้กระบวนการซ่อมแซม DNA ที่เกี่ยวข้องกับ PARP1 และ BRCA ได้ จึงต้องใช้กระบวนการซ่อมแซม DNA แบบ non-homologous end-joining (NHEJ) และ single-strand annealing ที่เป็นกระบวนการย่อยของ HR แต่กระบวนการทั้งคู่นี้มักจะทำให้เกิดความผิดปกติของ DNA และเกิดความ

ไม่เสถียรของโครโมโซมส่งผลให้เซลล์ตายได้ในที่สุด

ผลของการยับยั้ง PARP1 ในเซลล์ที่ไม่มีการแสดงออกของยีนที่สร้าง BRCA สอดคล้องกับแนวคิดที่เรียกว่า synthetic lethality ซึ่งใช้อธิบายความเกี่ยวข้องกันของยีน 2 ชนิด โดยเซลล์มีความผิดปกติของยีนใดยีนหนึ่งจะไม่ส่งผลกระทบต่อเซลล์ แต่ถ้าเซลล์มีความผิดปกติของยีนทั้ง 2 ชนิดจะทำให้เซลล์ตายได้ จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่าเซลล์ที่ไวต่อการตอบสนองต่อการยับยั้งการทำงานของ PARP1 ได้แก่ เซลล์ที่ไม่มีการแสดงออกของยีน BRCA หรือมียีน BRAC ที่ผิดปกติ นอกจากนี้ยังพบว่าเซลล์ที่มีความผิดปกติในการทำงานของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการซ่อมแซม DNA แบบ homologous recombinant repair ก็ไวต่อการตอบสนองต่อการยับยั้งการทำงานของ PARP1 ด้วยเช่นกัน ดังนั้นการยับยั้งการทำงานของ PARP1 น่าจะให้ผลดีในการรักษาโรคมะเร็งที่มีความผิดปกติของยีน BRCA หรือในโรคมะเร็งกลุ่ม BRCAness ซึ่งหมายถึงโรคมะเร็งที่มีความบกพร่องของยีนอื่นในกระบวนการซ่อมแซม DNA แบบ homologous recombinant repair ซึ่งให้ผลแบบเดียวกับการมียีน BRCA ผิดปกติ



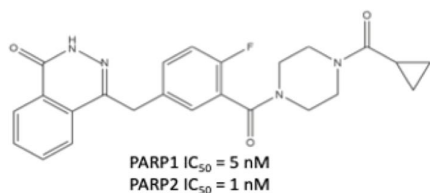
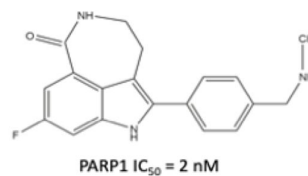
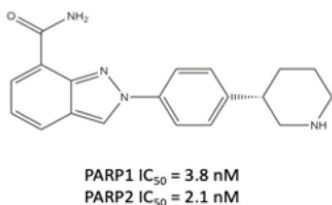
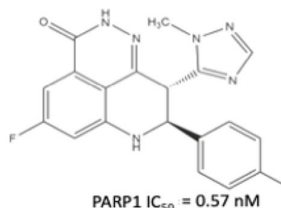
รูปที่ 4 Synthetic lethality ระหว่าง PARP และ BRCA<sup>6</sup>

เมื่อมีการแตกหักของสาย DNA สายเดียวในเซลล์ที่มีการยับยั้งการทำงานของ PARP1 เซลล์จะไม่สามารถซ่อมแซม DNA โดยผ่านการทำงานของ PARP1 ได้และในที่สุดจะทำให้เกิดการแตกหักของ DNA ทั้งสองสายที่ replication fork (RF) ในกรณีที่เกิดขึ้นในเซลล์ที่มีการแสดงออกของยีนที่สร้าง BRCA เซลล์จะยังสามารถซ่อมแซม DNA ได้ด้วยกระบวนการซ่อมแซมแบบ homologous recombination repair แต่ในเซลล์ที่ไม่มีการแสดงออกของยีนที่สร้าง BRCA เซลล์นั้นจะไม่สามารถใช้กระบวนการซ่อมแซมแบบ homologous recombination repair ได้ต้องเปลี่ยนไปใช้กระบวนการซ่อมแซมแบบ non-homologous end-joining (NHEJ) และ single-strand annealing ซึ่งเป็นกระบวนการซ่อมแซม DNA ที่มีโอกาสทำให้เกิดความผิดปกติของโครโมโซมที่ส่งผลทำให้เกิดความไม่เสถียรของโครโมโซมและเหนี่ยวนำให้เซลล์ตายได้ (SSB, single-strand break; DSB, double-strand)

### PARP1 inhibitors<sup>1,3,7,11</sup>

PARP inhibitors ถูกพัฒนามาจากอนุพันธ์ของ nicotinamide เนื่องจาก nicotinamide ซึ่งเป็นสารที่ได้จากการไฮโดรไลซิสของ NAD<sup>+</sup> สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ PARP1 ได้อย่างอ่อน (weak inhibition) โดยการแย่ง NAD<sup>+</sup> จับที่ binding site บน PARP1 ต่อมาการค้นหา PARP inhibitor มาจาก chemical library screening ทำให้ได้ PARP inhibitors ที่มีความแรงมากขึ้นและทำให้เข้าใจเกี่ยวกับ structure-activity relationship มากขึ้น นอกเหนือจากการ

ยับยั้ง catalytic activity ของ PARP1 แล้ว PARP inhibitors ยังทำให้ PARP1 จับแน่นกับ DNA หรือเรียกว่า PARP1-DNA trapping ซึ่งการที่ PARP1 จะหลุดออกจาก DNA หลังจากที่จับกันแล้วนั้นต้องอาศัย catalytic activity ของ PARP1 เพื่อทำให้เกิด auto-PARylation ในปัจจุบัน PARP inhibitors ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) มี 4 ตัว ได้แก่ olaparib, niraparib, rucaparib และ talazoparib (โครงสร้างและเภสัชจลนศาสตร์ของยาทั้ง 4 ตัวแสดงในรูปที่ 5 และ ตารางที่ 1)

**Olaparib****Rucaparib****Niraparib****Talazoparib**รูปที่ 5 โครงสร้างและ IC<sub>50</sub> ของ PARP inhibitors<sup>1</sup>**การศึกษาทางคลินิกของ****PARP inhibitors**<sup>1,3,8,11,17-27</sup>

จากกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้ ทำให้ PARP inhibitors ถูกนำไปใช้ในการรักษาโรคมะเร็งโดยใช้เป็นยาเดี่ยวในโรคมะเร็งที่ไม่มีการแสดงออกของยีนหรือมีความผิดปกติของยีน *BRCA1/BRCA2* หรือในโรคมะเร็งกลุ่ม BRCAness เนื่องจากโรคมะเร็งทั้ง 2 กลุ่มนี้จะค่อนข้างไวต่อ PARP inhibitors นอกจากนี้ PARP inhibitors ยังสามารถใช้ร่วมกับการฉายรังสี หรือยาอื่นที่ออกฤทธิ์ทำให้เกิดความเสียหายที่ DNA ซึ่งเป็นการเสริมฤทธิ์กับวิธีการรักษาดังกล่าว โดยทำให้เซลล์มะเร็งมีการซ่อมแซม DNA ที่เสียหายได้ช้าลง และเพิ่มอัตราการตายของเซลล์มะเร็ง โดยอาการไม่พึงประสงค์ของ PARP inhibitors ที่พบได้บ่อยได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เหนื่อย โลหิตจาง และปวดท้อง สำหรับข้อบ่งชี้และการศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องแสดงไว้ในตารางที่ 2 ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ของยาทั้ง 4 ตัวแสดงไว้ในตารางที่ 3

การศึกษาทางคลินิกของ olaparib ใน SOLO-2 trial พบว่า olaparib เพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตอยู่โดยไม่มีโรค (progress free survival, PFS) จาก 5.5 เดือน เป็น 19.1 เดือน

ในผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ที่มียีน *BRCA1/BRCA2* ผิดปกติ ส่วนใน OlympiAD trial เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของ olaparib ทางคลินิกเฟส 3 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (metastatic breast cancer) ที่มียีน *BRCA1* หรือ *BRCA2* ผิดปกติตั้งแต่กำเนิด (germline mutation) พบว่า olaparib สามารถเพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตอยู่โดยไม่มีโรคจาก 2.8 เดือน เป็น 7.0 เดือน จากการศึกษาทางคลินิกใน STUDY-19 ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ที่กลับเป็นซ้ำที่ยังตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร platinum based (platinum-sensitive relapse ovarian cancer) โดยที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้มียีน *BRCA* ปกติ พบว่า olaparib สามารถที่จะเพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตอยู่โดยไม่มีโรคจาก 4.8 เดือน เป็น 8.4 เดือน นอกจากนี้ยังพบว่า olaparib สามารถใช้ในการรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมากและโรคมะเร็งตับอ่อนได้ด้วย โดยในการศึกษาทางคลินิก TOPAR-A trial ซึ่งเป็นการศึกษาประสิทธิภาพของ olaparib ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากระยะแพร่กระจายแบบ castrate-resistant (metastatic castrate-resistant prostate cancer, mCRPC) ที่มียีน *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* หรือ *PALB2* ผิดปกติ พบว่า olaparib สามารถเพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตอยู่โดยไม่มีโรคจาก 2.7 เดือน



เป็น 9.8 เดือน และสามารถเพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตอยู่ จาก 7.5 เดือน เป็น 13.8 เดือน สำหรับ POLO trial ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับอ่อนระยะแพร่กระจายที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร platinum based และมียีน *BRCA* ผิดปกติตั้งแต่กำเนิด พบว่า olaparib สามารถเพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตอยู่โดยไม่มีโรคจาก 3.8 เดือน เป็น 7.4 เดือน ยิ่งกว่านั้นการศึกษา PAOLO-1 trial ที่ใช้ olaparib ร่วมกับ bevacizumab ในการรักษาโรคมะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม (advanced ovarian cancer) ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร platinum based พบว่าในผู้ป่วยที่มียีน *BRCA* ผิดปกติ olaparib และ bevacizumab สามารถเพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตอยู่โดยไม่มีโรคจาก 17.7 เดือน เป็น 37.2 เดือน

การศึกษาทางคลินิกของ rucaparib ใน ARIEL trial พบว่า rucaparib สามารถเพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตโดยไม่มีโรคในผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ที่กลับเป็นซ้ำที่ยังตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร platinum based ที่มียีน *BRCA* ผิดปกติจาก 5.2 เดือน เป็น 12.8 เดือน และจาก ARIEL3 trial ในผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ที่กลับเป็นซ้ำที่ยังตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร platinum based พบว่า rucaparib สามารถเพิ่มระยะเวลาของการมีชีวิตโดยไม่มีโรค

ในผู้ป่วยที่มียีน *BRCA* ผิดปกติ จาก 5.4 เดือน เป็น 16.6 เดือน และสามารถเพิ่มระยะเวลาของการมีชีวิตอยู่โดยไม่มีโรคในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของการซ่อมแซม DNA แบบ homologous recombination repair (homologous recombination deficiency, HRD) จาก 5.4 เดือน เป็น 13.6 เดือน

ใน ENGOT-OV16/NOVA trial ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ที่กลับเป็นซ้ำที่ยังตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร platinum based พบว่า niraparib สามารถเพิ่มระยะเวลาของการมีชีวิตโดยไม่มีโรคในผู้ป่วยที่มียีน *BRCA* ผิดปกติตั้งแต่กำเนิด ส่วนใน QUADRA trial พบว่า niraparib มีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร platinum based และมีความบกพร่องของการซ่อมแซม DNA แบบ homologous recombination repair

สำหรับ talazoparib นั้นได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาให้ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายแบบ HER2-negative และมียีน *BRCA1* และ *BRCA2* ผิดปกติตั้งแต่กำเนิด โดยในการศึกษาใน EMBRACA trial นี้ พบว่า talazoparib สามารถเพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตโดยไม่มีโรคจาก 5.6 เดือน เป็น 8.6 เดือน

ตารางที่ 1 เภสัชจลนศาสตร์ของ PARP inhibitors<sup>12-16</sup>

	Olaparib (Lynparza®)	Rucaparib (Rubraca®)	Niraparib (Zejula®)	Talazoparib (Talzenna®)
Bioavailability	Tablet > capsule	30-45%	73%	ไม่มีข้อมูล
Peak plasma time	1.5 ชม. (tablet) 1-3 ชม. (capsule)	1.9 ชม.	3 ชม.	1-2 ชม.
High-fat meal	Peak plasma time ช้า ลงประมาณ 2 ชม, mean AUC เพิ่มขึ้น ประมาณ 8% (tablet) และ ประมาณ 20% (capsule)	Peak plasma concentration เพิ่มขึ้นประมาณ 20%, AUC เพิ่มขึ้น 38%	ไม่มีข้อมูล	Peak plasma concentration ลดลง 46%, median peak plasma time ช้าลง 1-4 ชม. แต่ไม่มีผลต่อ AUC
Volume of distribution (Vd)	158 ลิตร (tablet) 167 ลิตร (capsule)	113-262 ลิตร	1,200 ลิตร	420 ลิตร
Protein bound	82%	70%	83%	74%
Metabolism	CYP3A4/5	CYP2D6	Carboxylesterase	Minimal hepatic metabolism
Half-life	14.9 ชม. (tablet) 11.9 ชม. (capsule)	17-19 ชม.	36 ชม.	90 ชม.
Excretion	Urine 44%, Feces 42%	Urine 7.6% unchanged, Feces 63.9% unchanged	Urine 47.5%, Feces 38.8%	Urine 68.7% (54.6% unchanged), Feces 19.7% (13.6% unchanged)

ตารางที่ 2 ข้อบ่งใช้ของ PARP inhibitors<sup>3,17-27</sup>

Agents	Target	Dosage	Clinical trial based on FDA approval	Approved indication	PARP trapping potency (relative to olaparib)
Olaparib	PARP1 PARP2 PARP3	300 mg BID	Study 42 (NCT01078662)	Maintenance treatment of germline BRCA-mutated advanced ovarian cancer	1
			SOLO-2 (NCT01874353) Study 19 (NCT00753545)	Maintenance treatment of recurrent serous ovarian cancer regardless of BRCA mutations	
			OlympiAD (NCT02000622)	Treatment of germline BRCA-mutated HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancers	
			POLO trial (NCT02184195)	First-line maintenance treatment of germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer	
Rucaparib	PARP1 PARP2 PARP3	600 mg BID	ARIEL2 (NCT01891344) Study 10 (NCT01482715)	Treatment of germline and/or somatic BRCA-mutated advanced ovarian cancer	1
			ARIEL3 (NCT01968213)	Maintenance treatment in a platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer	
Niraparib	PARP1 PARP2	300 mg QD	ENGOT-OV16/NOVA (NCT01847274)	Maintenance treatment of platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer	2
			QUADRA (NCT02354586)	Treatment of homologous recombination deficiency (HRD) positive advanced ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer	
Talazoparib	PARP1 PARP2	1 mg QD	EMBRACA (NCT01945775)	Treatment of germline BRCA-mutated HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancers	100

ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์จาก PARP inhibitors<sup>11</sup>

Agents	Olaparib	Rucaparib	Niraparib	Talazoparib
<b>Adverse effects (most frequent)</b>	Nausea (58%–76%) fatigue (29%–66%) vomiting (30%–37%) diarrhea (21%–33%) dysgeusia (27%) headache (20%–25%)	Nausea (75%) fatigue (69%) vomiting (37%) diarrhea (32%) dysgeusia (39%) LFT elevation (34%)	Nausea (74%) fatigue (59%) LFT elevation (36%) vomiting (34%) headache (26%) insomnia (24%) hypertension (19%)	Nausea (49%) fatigue (50%) headache (33%) vomiting (25%) alopecia (25%) diarrhea (22%)
<b>Serious hematologic toxicities (Grade <math>\geq</math> 3 in <math>\geq</math> 5% of study population)</b>	Anemia (16%–19%) neutropenia (5%–9%)	Anemia (19%) neutropenia (7%)	Thrombocytopenia (34%) anemia (25%) neutropenia (20%)	Anemia (39%) neutropenia (21%) thrombocytopenia (15%)

## สรุป

หนึ่งในกลยุทธ์ที่จะเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาโรคมะเร็งได้แก่การเพิ่มความเป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic enhancement) ซึ่งสามารถทำได้โดยการควบคุมการทำงานของกระบวนการซ่อมแซม DNA หนึ่งในเป้าหมายที่สำคัญคือ PARPs เนื่องจาก PARPs มีบทบาทสำคัญในกระบวนการซ่อมแซม DNA จึงได้มีการพัฒนายาเพื่อที่จะยับยั้งการทำงานของ PARPs ซึ่งจะส่งผลให้เซลล์ไม่สามารถกระตุ้นกระบวนการซ่อมแซม DNA ที่ต้องใช้ PARPs ได้ PARP inhibitors มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเซลล์มะเร็งได้เป็นอย่างดี โดยเฉพาะในเซลล์ที่มีความบกพร่องในการซ่อมแซม DNA แบบ homologous recombinant repair เช่น เซลล์ที่มียีน BRCA ผิดปกติ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จาก PARP inhibitors นั้นพบว่าไม่ได้แตกต่างจากยาเคมีบำบัดทั่วไป นอกจากนี้ PARP inhibitors ยังสามารถใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด เช่น alkylating agents และ topoisomerase I inhibitors อย่างไรก็ตามการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ PARP inhibitors เช่น การหา biomarkers ที่เหมาะสม, การเลือกยาที่จะใช้ร่วมกัน และการเก็บข้อมูลระยะยาวเกี่ยวกับความปลอดภัย ยังคงมีความจำเป็นเพื่อที่จะได้ใช้ PARP inhibitors ได้อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด

## เอกสารอ้างอิง

- Slade D. PARP and PARP inhibitors in cancer treatment. *Genes Dev.* 2020; 34(5-6):360-394.
- Jubin T, Kadam A, Jariwala M, Bhatt S, Sutariya S, Gani AR, et al. The PARP family: insights into functional aspects of poly (ADP-ribose) polymerase-1 in cell growth and survival. *Cell Prolif.* 2016; 49(4):421-437.
- Min A, Im SA. PARP Inhibitors as Therapeutics: Beyond Modulation of PARylation. *Cancers (Basel)* 2020; 12(2):394.
- Sousa FG, Matuo R, Soares DG, Escargueil AE, Henriques JA, Larsen AK. PARPs and the DNA damage response. *Carcinogenesis.* 2012; 33(8):1433-40.
- Rodon J, Iniesta MD, Papadopoulos K. Development of PARP inhibitors in oncology. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009; 18(1):31-43.
- Dziadkowiec KN, Gąsiorowska E, Nowak-Markwitz E, Jankowska A. PARP inhibitors: review of mechanisms of action and BRCA1/2 mutation targeting. *Menopause Rev.* 2016; 15(4):215-219.
- Underhill C, Toulmonde M, Bonnefoi H. A review of PARP inhibitors: from bench to bedside. *Ann Oncol.* 2011; 22(2):268-79.

8. Keung MYT, Wu Y, Vadgama JV. PARP Inhibitors as a Therapeutic Agent for Homologous Recombination Deficiency in Breast Cancers. *J Clin Med*. 2019; 8(4):435.
9. Dobzhansky T. Genetics of natural populations; recombination and variability in populations of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics*. 1946; 31(3):269-90.
10. Lord CJ, Ashworth A. PARP Inhibitors: The First Synthetic Lethal Targeted Therapy. *Science*. 2017; 355(6330): 1152-1158.
11. Pilié PG, Gay CM, Byers LA, O'Connor MJ, Yap TA. PARP Inhibitors: Extending Benefit Beyond BRCA- Mutant Cancers. *Clin Cancer Res*. 2019; 25(13):3759-3771.
12. LYNPARZA® (olaparib). Package insert. Astra Zeneca. 2018.
13. RUBRACA™ (rucaparib). Package insert. Clovis Oncology. 2016.
14. ZEJULA™ (niraparib). Package insert. Tesaro. 2017.
15. TALZENNA™ (talazoparib). Package insert. Pfizer. 2017.
16. Liao M, Watkins S, Nash E, Isaacson J, Etter J, Beltman J, et al. Evaluation of absorption, distribution, metabolism, and excretion of [<sup>14</sup>C]-rucaparib, a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*. 2020; 38(3):765-775.
17. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015; 33(3): 244-50.
18. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(9):1274-1284.
19. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: A preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(8):852-61.
20. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017; 377(6):523-533.
21. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(4):317-327.
22. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): An international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(1):75-87.
23. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, Oza AM, LoRusso P, Patel MR, et al. A Phase I–II Study of the Oral PARP Inhibitor Rucaparib in Patients with Germline BRCA1/2-Mutated Ovarian Carcinoma or Other Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(15):4095-4106.
24. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390:1949-1961.
25. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(22):2154-2164.
26. Moore KN, Secord AA, Geller MA, Miller DS, Cloven N, Fleming GF, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): A multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(5):636-648.
27. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018; 379(8):753-763.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-011-07-2564

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 9 กรกฎาคม 2564

วันที่หมดอายุ: 8 กรกฎาคม 2565

## ผลของโรคร่วม เภสัชวิทยา และอันตรกิริยาระหว่างยา ในผู้ป่วยโรคไวรัสโคโรนา 2019

### (Comorbidities, pharmacology and drug-drug interactions in patients with COVID-19)

วิลาสินี หิรัญพานิช ชาโตะ

ภ.บ., M.Sc.in Pharmacy (Pharmacology), Ph.D. (Pharmaceutical Sciences)

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

#### บทคัดย่อ

โรคไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) เกิดจากการติดเชื้อไวรัส severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ที่กระตุ้นให้ร่างกายตอบสนองโดยการสร้างสารกระตุ้นการอักเสบและไซโตไคน์ (cytokine) ที่เกี่ยวกับกระบวนการอักเสบรุนแรงต่อปอดและอวัยวะอื่นๆ จนอาจทำให้ผู้ติดเชื้อเสียชีวิตได้ ตามแนวทางการรักษาโรค COVID-19 ประเทศไทย ข้อมูลทางวิชาการในปัจจุบันไม่แนะนำการใช้ยา chloroquine หรือ hydroxychloroquine ร่วมกับ azithromycin แล้ว เนื่องจากขาดหลักฐานสนับสนุนประสิทธิผลการรักษา ยารักษาที่แนะนำ ได้แก่ favipiravir, remdesivir, lopinavir/ritonavir และยากลุ่ม corticosteroids ซึ่งใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและต้องให้ออกซิเจนเสริมเท่านั้น นอกจากนี้ผลการศึกษามาก พบว่าผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการรุนแรงและเสียชีวิตมักมีโรคอื่นร่วมด้วย โดยโรคร่วมที่ทำให้มีอัตราการเสียชีวิตสูงสุดคือ โรคความดันโลหิตสูง รองลงมาคือโรคเบาหวาน และโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ ตามลำดับ แม้ยังไม่สามารถอธิบายกลไกที่ชัดเจนของแต่ละโรคร่วมต่อการส่งเสริมความรุนแรงของโรค COVID-19 อย่างไรก็ตามผลของโรคร่วมทำให้ผู้ป่วยต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกันซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรกิริยาซึ่งอาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อผู้ป่วย หรือเพิ่มโอกาสการเสียชีวิต ดังนั้น การทราบเภสัชวิทยาของยา กลไกการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา และผลที่คาดว่าจะเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาหลายชนิดร่วมกันจะช่วยลดโอกาสเกิดความเสี่ยงการเกิดอาการแสดงรุนแรงและอันตรายต่อผู้ป่วยโรค COVID-19 ได้

#### คำสำคัญ

COVID-19, drug-drug interaction, comorbidity, favipiravir, remdesivir



## วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายเภสัชวิทยาของยาและแนวทางการรักษาโรค COVID-19 ปัจจุบันได้
2. อธิบายผลของโรคร่วมต่อความรุนแรงของโรค COVID-19 ได้
3. อธิบายการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของร่างกายขณะเกิดภาวะอักเสบเฉียบพลันจากการติดเชื้อ
4. อธิบายกลไกการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยารักษาโรค COVID-19 และยาชนิดอื่นได้

### 1. โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือ coronavirus disease 2019 (COVID-19) เกิดจากการติดเชื้อไวรัสก่อโรคชื่อ severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ซึ่งเป็นอาร์เอ็นเอไวรัส (RNA virus) ที่เริ่มแพร่ระบาดจากคนสู่คนตั้งแต่ปลายปี ค.ศ. 2019 ติดต่อกันคนสู่คนโดยการสูดละอองฝอยของสารคัดหลั่งจากระบบทางเดินหายใจ (respiratory droplets) อาการแสดง เช่น ไข้สูง ไอ หายใจลำบาก อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ท้องเสีย สูญเสียการรับกลิ่นและรส ท้องเสีย เป็นต้น ขณะที่บางรายไม่มีอาการแสดง (asymptomatic case) ในรายที่รุนแรงไวรัสจะทำลายเซลล์ในหลอดลมและปอดที่กระตุ้นให้ร่างกายตอบสนองโดยการสร้างสารกระตุ้นการอักเสบและไซโตไคน์ (cytokine) ซึ่งการตอบสนองที่มากเกินไปจากการเกิดพายุไซโตไคน์ (cytokine storm) จะกระตุ้นกระบวนการอักเสบของร่างกาย ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ลายระบบทางเดินหายใจและอวัยวะอื่นๆ จนอาจทำให้ผู้ติดเชื้อเสียชีวิตได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยรายที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันของร่างกายต่ำ ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคปอดและระบบทางเดินหายใจ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง และผู้ป่วยอ้วน เป็นต้น<sup>1</sup> ในเดือนมีนาคม ค.ศ. 2020 องค์การอนามัยโลกได้ประกาศ

ให้โรค COVID-19 เป็นการระบาดของโรคชนิดใหม่ที่กระจายวงกว้างทั่วโลก (pandemic) ก่อให้เกิดการติดเชื้อทั่วโลกมากกว่า 181 ล้านคน และเสียชีวิตกว่า 3.9 ล้านคน (ข้อมูล ณ วันที่ 30 มิถุนายน 2564) แม้ปัจจุบันเริ่มมีการฉีดวัคซีนป้องกันโรค COVID-19 ไปบ้างแล้ว อย่างไรก็ตามเนื่องจากเชื้อเกิดการกลายพันธุ์ได้ง่าย จึงทำให้จำนวนผู้ติดเชื้อและผู้เสียชีวิตยังมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง<sup>2</sup>

โรค COVID-19 เป็นโรคอุบัติใหม่ซึ่งยังไม่มียาที่ออกฤทธิ์จำเพาะในการรักษา การรักษาจึงเป็นแบบการประคับประคองตามอาการ ร่วมกับการช่วยการหายใจ การรักษาด้วยยาจึงใช้ยาที่ใช้การรักษาโรคอื่นไปก่อน (repurposed drugs) เช่น SARS-CoV และ Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) เป็นต้น มาใช้รักษาโรค COVID-19 ไปก่อน<sup>1,2</sup> อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการรุนแรงมักมีโรคอื่นร่วม (comorbidities) ซึ่งมีผลเพิ่มความเสี่ยงของความรุนแรงของโรค นอกจากนั้นยาที่ใช้ร่วมกันหลายชนิดอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug-drug interaction) ที่อาจก่อให้เกิดอันตรายกับผู้ป่วยโรค COVID-19 ได้ ดังนั้นในบทความนี้จึงได้รวบรวมกลไกและผลของโรคร่วมที่สำคัญต่อความรุนแรงของโรค COVID-19 และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่สำคัญในการรักษาโรค COVID-19 ทั้งนี้เพื่อให้เภสัชกรและบุคลากรทางการแพทย์ซึ่งเป็นผู้ที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ป่วยได้เข้าใจซึ่งช่วยป้องกัน และเฝ้าระวังการเกิดอันตรกิริยาที่อาจเกิดขึ้นได้

### 2. วงจรชีวิตเชื้อ SARS-CoV-2 เป้าหมายการออกฤทธิ์ยา และแนวทางการรักษาโรค COVID-19 ของประเทศไทย

2.1 ชีวิตเชื้อ SARS-วงจรCoV-2 หลังจากร่างกายได้รับเชื้อ SARS-CoV-2 ไวรัสจะเข้าสู่เซลล์โดยใช้ส่วน S-protein จับกับ angiotensin converting enzyme (ACE) 2 receptor ที่ผิวเซลล์ จากนั้นเอนไซม์ type 2 transmembrane serine protease (TMPSS2) ของร่างกายจะแยก (cleavage)

S-protein เป็น 2 ส่วนย่อย คือ S1-protein และ S2-protein ทำหน้าที่จับกับ ACE2 receptor และนำไวรัสเข้าสู่เซลล์ ผ่านกระบวนการ receptor-mediated endocytosis โดยเมื่อไวรัสเข้าสู่เซลล์แล้วจะปล่อยจีโนมสายบวกของไวรัส (viral genomic RNA (+)) ในไซโตพลาสซึม และจะใช้เซลล์ในร่างกายนำการแปลรหัสเป็นโปรตีนสายยาวซึ่งจะถูกตัดเป็นสายย่อย โดยเอนไซม์ proteases 3CLpro และ PLpro รวมทั้งเอนไซม์ RNA dependent RNA polymerase (RdRp) สำหรับกระบวนการ replication ซึ่งทำหน้าที่สร้าง antisense viral genomic RNA (-) ที่เป็นต้นแบบในการสังเคราะห์ viral genomic RNA (+) สายใหม่ และสร้างส่วนโปรตีนที่เป็นโครงสร้างไวรัส (viral structural protein) ได้แก่ S, M, E และโปรตีนที่จำเป็นชนิดอื่น แล้วจึงรวมตัว (assembly) เกิดเป็นไวรัสตัวใหม่ที่สมบูรณ์ส่งออกนอกเซลล์ จากนั้นร่างกายนจะสร้างปฏิกิริยาการตอบสนองเพื่อกำจัดไวรัส SARS-CoV-2 โดยสร้างไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ (inflammatory cytokines) จำนวนมากซึ่งเรียกภาวะนี้ว่า พายุไซโตไคน์ (cytokine storm) และซึ่งอาจก่อให้เกิดพยาธิสภาพที่รุนแรง เช่น ภาวะทางเดินหายใจล้มเหลวเฉียบพลันรุนแรง (acute respiratory distress syndrome; ARDS) ภาวะความล้มเหลวของการทำงานของอวัยวะหลายชนิด (multi-organ dysfunctions) ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตเฉียบพลันได้

**2.2 เป้าหมายการออกฤทธิ์** ปัจจุบันยังไม่มียาซึ่งออกฤทธิ์โดยตรงในการกำจัดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ได้ แต่การที่ทราบวงจรชีวิตเชื้อจึงนำยาที่ใช้รักษาโรคอื่นที่คาดว่าสามารถยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 ได้ (repurposed drugs) มาใช้รักษา แบ่งกลุ่มยาหลักที่ใช้รักษาตามกลไกการออกฤทธิ์และมีหลักฐานการรักษาทางคลินิกในมนุษย์ตามแสดงในตารางที่ 1<sup>3,4</sup>

**2.3 แนวทางการรักษาโรค COVID-19** ตามแนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ประเทศไทย (ฉบับปรับปรุง วันที่ 25 มิถุนายน พ.ศ. 2564)<sup>5</sup> ซึ่งแนะนำพิจารณาใช้ยาต้านไวรัสรักษาเฉพาะในผู้ที่ได้รับการ

ยืนยันการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่มีอาการรุนแรง ได้แก่ ปอดอักเสบที่มีภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) โดยมีปริมาณออกซิเจนอิ่มตัวขณะพักต่ำกว่าร้อยละ 96 (resting O<sub>2</sub> saturation <96 %) หรือมีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคไตเรื้อรัง โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง เบาหวานที่ควบคุมไม่ได้ ภาวะอ้วน (หรือน้ำหนักตัวมากกว่า 90 กก.) ภาวะตับแข็ง ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ และระดับลิมโฟไซต์ (lymphocyte) ต่ำกว่า 1,000 เซลล์/ลบ.มม. เป็นต้น ปัจจุบันนี้แนวทางการรักษาของประเทศไทยไม่แนะนำการใช้ยา chloroquine หรือ hydroxychloroquine ร่วมและ azithromycin ในการรักษา เนื่องจากขาดหลักฐานการสนับสนุนประสิทธิภาพการรักษา และยาที่หลักฐานการรักษาโรค COVID-19 ในประเทศไทย ได้แก่ favipiravir หรือ remdesivir และยากลุ่ม corticosteroids (เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและต้องให้ออกซิเจนเสริมเท่านั้น) ขณะที่การใช้ยาสูตรผสม lopinavir/ritonavir (LPV/r) กลุ่มยาด้านการอักเสบ (IL-6 receptor antagonists) เช่น tocilizumab และพลาสมาสกัดจากผู้ป่วยที่หายจากโรค COVID-19 (convalescent plasma) ยังมีหลักฐานจากงานวิจัยยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน โดยหากจะใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงให้เป็นไปตามวิจยารณญาณของแพทย์ผู้รักษาผู้ป่วยแต่ละราย<sup>5</sup>

สำหรับการรักษา COVID-19 ในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี และไม่มีอาการ ทำการรักษาตามอาการ สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง ไม่มีปอดอักเสบ และไม่มีปัจจัยเสี่ยง ควรให้รักษาตามอาการ โดยแพทย์อาจพิจารณาให้ favipiravir เป็นเวลา 5 วัน และอาจให้นานกว่านี้ได้หากอาการไม่ดีขึ้นตามความเหมาะสม ขณะที่ผู้ป่วยยืนยันที่มีอาการปอดอักเสบ หรือมีการหายใจเร็วกว่าอัตราการหายใจตามกำหนดอายุ (60 ครั้ง/นาที ในเด็กอายุต่ำกว่า 2 เดือน 50 ครั้ง/นาที ในเด็กอายุ 2-12 เดือน 40 ครั้ง/นาที ในเด็กอายุ 1-5 ปี 30 ครั้ง/นาที ในเด็กอายุมากกว่า 5 ปี) รักษาโดยให้ favipiravir เป็นเวลา 5-10 วัน และอาจพิจารณาให้ร่วมกับยาสูตรผสม LPV/r เป็นเวลา 5-10 วัน<sup>5</sup>

ตารางที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาที่ใช้รักษาโรค COVID-19 ที่มีหลักฐานการรักษาทางคลินิก<sup>3,4</sup>

กลไกการออกฤทธิ์	ตัวอย่างยาที่สำคัญ	บทบาทการใช้รักษาโรค COVID-19
1. ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งไวรัส SARS-CoV-2 เข้าเซลล์ โดยการยับยั้งการจับกับ ACE2 receptor หรือยับยั้งกระบวนการ endocytosis	chloroquine, hydroxychloroquine (HCQ)	ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ในการรักษาแล้ว เนื่องจากไม่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อและเพิ่มโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา
2. ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์ (Disruption of SARS-CoV-2 replication)		
2.1 ยับยั้งเอนไซม์ protease	lopinavir/ritonavir (LPV/r)	พิจารณาใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น เช่น favipiravir เป็นต้น (รายละเอียดแสดงข้อ 2.3)
2.2 ยับยั้งเอนไซม์ RNA-dependent-RNA polymerase (RdRp)	favipiravir, remdesivir	เป็นยากลุ่มหลักที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือเกิดภาวะปอดอักเสบรุนแรง
3. ยับยั้งกระบวนการอักเสบ (Suppression of excessive inflammatory response)	IL-6 inhibitors เช่น tocilizumab เป็นต้น	ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพการรักษายังไม่แน่ชัด การพิจารณาใช้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา
4. การรักษาอื่นๆ		
4.1 ยากลุ่ม corticosteroids ซึ่งมีรายงานการช่วยลดอัตราการตายใน 28 วัน (28-day mortality)	Dexamethasone, prednisolone, methylprednisolone	ใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับออกซิเจนร่วมด้วย ใช้โดยการฉีดขนาด 6 มก. นาน 10 วัน โดยไม่ควรใช้ยาติดต่อกันนานเนื่องจากอาจเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียทุติยภูมิ (secondary bacterial infection) ได้
4.2 การได้รับภูมิคุ้มกันโดยตรง (Passive immunization)	convalescent plasma treatment	ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพการรักษายังไม่แน่ชัด การใช้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

## ข้อเสนอแนะที่สำคัญในการใช้ยารักษาผู้ป่วยโรค COVID-19<sup>5</sup> ได้แก่

1. จากการวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วย 744 รายในประเทศไทย พบว่าปัจจัยสำคัญที่ลดความเสี่ยงของภาวะรุนแรง ได้แก่ การใช้ high flow oxygenation การใส่ท่อช่วยหายใจ การเข้าหอผู้ป่วยวิกฤต หรือเสียชีวิต คือการได้รับการรักษาด้วย favipiravir เร็ว ภายใน 4 วัน ตั้งแต่เริ่มมีอาการ นอกจากนี้ การศึกษาหลายการศึกษารายงานว่า favipiravir ช่วยลดปริมาณไวรัสได้ดี ดังนั้นควรให้ยาเร็วก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการหนัก และพิจารณาควรเริ่มให้ยาเร็วที่สุดให้ผู้ป่วยที่มีอาการหนักและกลุ่มที่มีโรคร่วม

2. การใช้ favipiravir ในหญิงตั้งครรภ์อาจมีโอกาสเกิดผลกระทบต่อทารกในครรภ์ (teratogenic effect) ดังนั้นในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นหญิงวัยเจริญพันธุ์ ควรพิจารณาตรวจการตั้งครรภ์ก่อนเริ่มยา ในหญิงตั้งครรภ์ตั้งแต่ไตรมาสที่ 1 ที่อาการไม่รุนแรงและไม่มียาปอดอักเสบ ให้รักษาตามอาการ โดยไม่จำเป็นต้องใช้ยาต้านไวรัส ขณะที่ในหญิงตั้งครรภ์ตั้งแต่ไตรมาสที่ 1 ที่มีปอดอักเสบ จะพิจารณาใช้ remdesivir แทน เนื่องจากมีข้อมูลความปลอดภัยของการใช้ remdesivir และไม่มีรายงานผลกระทบต่อทารกในครรภ์ โดยในหญิงตั้งครรภ์ตั้งแต่ไตรมาสที่ 2 และ 3 หากพิจารณาว่าจะได้ประโยชน์จาก favipiravir มากกว่าความเสี่ยงสามารถใช้ได้โดยมีการตัดสินใจร่วมกับผู้ป่วยและญาติ

3. การศึกษาขององค์การอนามัยโลก แม้พบว่า remdesivir ไม่ช่วยลดอัตราเสียชีวิต แต่การศึกษาพบว่ายาอาจมีประโยชน์ จึงพิจารณาให้ remdesivir กรณีในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 1 ที่มีปอดอักเสบ หรือในผู้ป่วยมีข้อห้ามบริหารยาทางปากหรือมีปัญหาการดูดซึม ทั้งนี้ให้เลือกใช้ favipiravir หรือ remdesivir อย่างใดอย่างหนึ่ง ไม่ใช้ร่วมกัน เนื่องจากยาออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งเดียวกัน

4. การใช้ยากลุ่ม corticosteroid แนะนำให้ใช้เฉพาะในรายที่มีอาการรุนแรง (ต้องให้ออกซิเจนเสริม) หรือมีอาการปอดอักเสบเท่านั้น ไม่ควรใช้ในรายที่มีอาการไม่รุนแรง

5. การใช้ยาต้านแบคทีเรียในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อน สามารถใช้เมื่อมีข้อมูลชี้ว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อแบคทีเรียเท่านั้น โดยควรตรวจเพาะเชื้อจากเสมหะเพื่อจะได้เลือกยาปฏิชีวนะที่ตรงกับเชื้อก่อโรคมมากที่สุด

6. ในแนวทางการรักษาระดับนี้มีเพิ่มการพิจารณาใช้ยาฟ้าทะลายโจรในการรักษา COVID-19 ในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง และไม่มีข้อห้ามต่อการใช้ฟ้าทะลายโจร เนื่องจากผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่าฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ SARS-CoV-2 และต้านอักเสบในหลอดทดลอง และอาจช่วยลดโอกาสการดำเนินโรคไปเป็นปอดอักเสบได้ ทั้งนี้ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาผลการใช้ฟ้าทะลายโจรร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่น และไม่แนะนำให้ใช้ฟ้าทะลายโจรเพื่อป้องกันการติดเชื้อ SARS-CoV-2

## 3. ภาวะโรคร่วมกับอาการรุนแรงของโรค COVID-19

การศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ซึ่งวิเคราะห์ผลการศึกษามาจากการศึกษาจำนวน 14 การศึกษา ในผู้ป่วยจำนวน 29,909 คน และมีผู้เสียชีวิตจำนวน 1,445 คน พบว่าผู้ป่วยโรค COVID-19 ผู้สูงอายุ (มากกว่า 65 ปี) เสี่ยงพบอาการรุนแรงและการเสียชีวิตสูงกว่าวัยอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (pooled odd ratio (ORs)=4.59, 95% CIs=2.61-8.04, p<0.001)<sup>6</sup> โดยผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการรุนแรงเหล่านี้มักมีโรคอื่นร่วมด้วย เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) โรคอ้วน โรคมะเร็ง โรคไตเรื้อรัง และโรคเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น<sup>6-8</sup> หลายการศึกษาให้ผลสอดคล้องกันว่าผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีโรคอื่นร่วมด้วย พบอัตราการเสียชีวิตที่สุดคือ ผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูง รองลงมาคือโรคเบาหวาน และโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ ตามลำดับ<sup>6-11</sup> สาเหตุและกลไกที่คาดว่าเกี่ยวข้องของการมีโรคร่วมที่สำคัญซึ่งส่งเสริมความรุนแรงของโรค COVID-19 ได้แก่

**3.1 โรคความดันโลหิตสูง:** การศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วยมีความเสี่ยงอัตราการเสียชีวิตมากกว่าคนปกติ ประมาณมากกว่า 2 เท่า (ORs=2.70, 95%CI =1.40-5.24, p =0.003)<sup>9</sup> สมมติฐานของผลของโรคความดันโลหิตสูงที่ส่งเสริมความรุนแรงจากโรค COVID-19 ยังไม่ทราบชัด แต่คาดว่าอาจจะเกี่ยวข้องกับยาที่ใช้บ่อยในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ได้แก่ ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) และ angiotensin-receptor blockers (ARBs) เป็นต้น

**3.1.1 บทบาทของ angiotensin converting enzyme 2 (ACE2):** ACE2 เกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบ renin angiotensin aldosterone system (RAS) โดย ACE2 เป็นเอนไซม์ในรูปละลายได้ (soluble ACE2) ภายในเลือด ปัสสาวะ และของเหลวอื่นๆ ในร่างกาย และเป็นตัวรับ

(receptor) ที่อยู่บริเวณผิวเซลล์ของอวัยวะต่างๆ โดยพบมากที่หัวใจ ปอด และไต<sup>10</sup> ดังแสดงในรูปที่ 1 (A) ACE2 ทำหน้าที่เปลี่ยน angiotensin I (Ang I) เป็น angiotensin-(1-9) (Ang 1-9) และเปลี่ยน angiotensin II (Ang II) เป็น angiotensin-(1-7) (Ang 1-7) ซึ่งกระตุ้น Mas receptor ทำให้เกิดฤทธิ์ปกป้องเซลล์ (cell protection) หลอดเลือดขยายตัว (vasodilation) และต้านอักเสบ (anti-inflammatory) ขณะเดียวกันเอนไซม์ ACE เปลี่ยน Ang I เป็น Ang II ซึ่งจับกับ angiotensin II receptor type 1 และ 2 (AT1 และ AT2 receptor) ซึ่งแม้ให้ผลตรงข้ามกัน แต่ผลโดยรวมของการกระตุ้นที่ AT1 receptor คือทำให้เซลล์ตาย (cell death) เกิดพังผืด (fibrosis) การบาดเจ็บของเยื่อเนื้อเยื่อ (endothelial injury) หลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) หลอดเลือดอุดตัน (thrombosis) และความดันโลหิตสูง เป็นต้น<sup>11</sup>

## ดูรูปภาพผ่านระบบสมาชิก

รูปที่ 1 บทบาทของ angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) ในภาวะปกติ (A) การเปลี่ยนแปลงเมื่อเกิดการติดเชื้อ SARS-CoV-2 (B)<sup>11</sup>



### 3.1.2 ผลการติดเชื้อ SARS-CoV-2 กับการทำงานของ

**ACE2:** ดังแสดงในรูปที่ 1 (B) เมื่อไวรัสเข้าสู่ร่างกายโดยใช้ spike (S)-protein จับกับ ACE2 receptor บนผิวเซลล์แล้วเกิด endocytosis เข้าสู่เซลล์เพื่อสร้างเซลล์ใหม่ ซึ่งส่งผลทำให้ ACE2 บริเวณผิวเซลล์มีจำนวนลดลง นอกจากนั้นพบว่าเชื้อไวรัสอาจจับกับ soluble ACE2 ส่งผลให้ Ang I และ Ang II ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น Ang 1-9 และ Ang 1-7 ได้ ทำให้ฤทธิ์เกี่ยวกับกระบวนการต้านอักเสบจากการกระตุ้น MAS receptor ลดลง นอกจากนั้นผลจากการเพิ่มขึ้นของ Ang II ทำให้มีโอกาสการจับ AT1 receptor ซึ่งส่งผลเกิดหลอดเลือดหดตัว กระตุ้นกระบวนการอักเสบ ความดันโลหิตที่สูง และการแข็งตัวของเลือด เป็นต้น<sup>10-12</sup>

**3.1.3 ผลของการใช้ยาในกลุ่ม ACEIs และ ARBs ต่อการติดเชื้อ SARS-CoV-2:** ข้อมูล ณ เวลาปัจจุบันเกี่ยวกับการใช้ยาในกลุ่ม ACEIs และ ARBs ต่อผลการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ยังไม่เป็นที่แน่ชัด<sup>10-12</sup> บางสมมติฐานเชื่อว่าการใช้ยาทั้งสองกลุ่มอาจส่งผลเพิ่มการแสดงออก (expression) ของ ACE2 receptor ที่ผิวเซลล์ ทำให้ไวรัสเข้าเซลล์ได้ง่ายและมากขึ้น ส่งผลให้การติดเชื้อมีความรุนแรงขึ้น ในทางตรงกันข้าม บางสมมติฐานเชื่อว่าผลการใช้ยาในกลุ่ม ACEIs มีผลลดการเปลี่ยนจาก Ang I เป็น Ang II จึงลดการจับของ Ang II กับ AT1 receptor ช่วยลดกระบวนการอักเสบและทำให้หลอดเลือดคลายตัว นอกจากนั้นยาในกลุ่ม ARBs ซึ่งยับยั้งจำเพาะที่ AT1 receptor มีผลทำให้ Ang II เปลี่ยนเป็น Ang1-7 กระตุ้น MAS receptor ช่วยลดการเกิดกระบวนการอักเสบ ซึ่งส่งผลดีในการปกป้องเซลล์จากเชื้อไวรัส ผลการศึกษาแบบ meta-analysis วิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยโรค COVID-19 จำนวน 7,410 คน จาก 15 การศึกษา พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม ARBs และ ACEIs ไม่สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต (OR: 0.73, 95%CI: 0.38-1.40, p=0.34) และความรุนแรงของโรค COVID-19 (OR: 1.03, 95%CI: 0.73-1.45, p=0.87)<sup>12</sup> แม้ข้อมูลใน

ขณะนี้ยังไม่สามารถสรุปผลการใช้ยาในกลุ่ม ACEIs และ ARBs ในการรักษาการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ได้ อย่างไรก็ตามผู้เชี่ยวชาญแนะนำว่าในกรณีผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงหรือผู้ที่ใช้ยาในกลุ่มนี้รักษาอยู่แล้ว ควรใช้ยาในขนาดเดิมต่อไปโดยไม่ต้องควรหยุดยาหรือเปลี่ยนยาเอง สำหรับผู้ที่ไม่มีความจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่มนี้ไม่ควรใช้ยาเองเพื่อรักษาการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ทั้งนี้การใช้ยาต้องอยู่ภายใต้การดูแลอย่างใกล้ชิดจากแพทย์ผู้รักษาเท่านั้น<sup>10</sup>

**3.2 โรคเบาหวาน:** ผู้ป่วยโรค COVID-19 ประมาณร้อยละ 11-58 ป่วยเป็นโรคเบาหวานร่วมด้วย โดยมีอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 8 และอัตราการต้องเข้ารับรักษาในห้องฉุกเฉินสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานร้อยละ 14.2<sup>7</sup> ผลการศึกษาแบบ meta-analysis รวบรวมผลการศึกษาทางคลินิก จาก 14 การศึกษา จำนวนผู้ป่วยโรค COVID ทั้งหมด 29,909 คน และมีผู้เสียชีวิตจำนวน 1,445 คน พบว่าผู้ป่วยเบาหวานมีความเสี่ยงการเสียชีวิตมากกว่าคนปกติมากกว่า 2 เท่า (OR=2.41, 95%CI: 1.05-5.51, p=0.037)<sup>6</sup>

**กลไกที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวานที่ส่งเสริมอาการรุนแรงจากการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2:** ได้แก่ 1) เชื้อไวรัส SARS-CoV-2 จับและเข้าเซลล์ได้ง่ายขึ้น เพราะมีงานวิจัยพบว่าที่ผิวเซลล์ปอดมีการเพิ่มการแสดงออกของ ACE2 receptor และเอนไซม์ฟูริน (furin) ซึ่งเป็น membrane-bound protease enzyme กระตุ้นการแยก S-protein ของเชื้อไวรัสเป็น S1 และ S2 ที่จำเป็นในการจับกับ ACE2 receptor มากขึ้นในผู้ป่วยเบาหวาน ส่งผลทำให้ไวรัส SARS-CoV-2 เข้าสู่เซลล์ได้มากขึ้น 2) ประสิทธิภาพการกำจัดไวรัสลดลง 3) การทำงานของ T-cell และระบบภูมิคุ้มกันลดลง 4) มีความไวต่อการเกิดกระบวนการอักเสบมากกว่าปกติ (hyperinflammation)<sup>14</sup> นอกจากนั้นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดหลายชนิดพบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับโรค COVID-19 ด้วย ดังแสดงในตารางที่ 2<sup>13</sup>



ตารางที่ 2 ผลของยารักษาโรคเบาหวานต่อโรค COVID-19<sup>13,14</sup>

ยา	ผลต่อการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2	คำแนะนำการรักษาในผู้ป่วยวิกฤต
Metformin	การศึกษาในสัตว์ทดลองพบฤทธิ์ต้านอักเสบโดย การลดการหลั่งไซโตไคน์ชนิด tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) และ interleukin (IL)-6 และช่วยยับยั้งการแบ่งตัวไวรัส	อาจเกิดภาวะ lactic acidosis จึงควร หลีกเลี่ยงในผู้ป่วยภาวะวิกฤตหรือ ผู้ป่วยตับและไตวาย เป็นต้น
Insulin	ทำให้ปริมาณ ACE2 receptors ลดลง (ACE2 receptors downregulation)	เป็นยาที่ควรพิจารณาเลือกใช้ในผู้ป่วย วิกฤตเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP4-inhibitors)	การศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีแนวโน้มส่งเสริมการ ติดเชื้อที่ปอดในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MERS-CoV อย่างไรก็ดีตามยังไม่มียการศึกษาที่แสดงว่ายา มีผลต่อการติดเชื้อ SARS-CoV-2	ผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่รับประทานยา ชนิดนี้อยู่เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลใน เลือด สามารถใช้ต่อเนื่องได้
Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 receptor agonist)	การศึกษาในสัตว์ทดลองพบฤทธิ์ต้านการ อักเสบ ลดการสร้างไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับ กระบวนการอักเสบ	ผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่รับประทานยา ชนิดนี้อยู่เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลใน เลือด สามารถใช้ต่อเนื่องได้
Thiazolidinediones	อาจมีผลเพิ่มการแสดงออกและการทำหน้าที่ของ ACE2 (ACE2 upregulation) อย่างไรก็ดีตามต้อง ติดตามผลการศึกษาที่ต่อไป	ควรพิจารณาหยุดยาในผู้ป่วยวิกฤต เนื่องจากอาจก่อให้เกิดอาการบวมน้ำ (fluid retention)
Sulfonylureas/meglitinides	ผลต่อโรค COVID-19 ยังไม่แน่ชัด	ควรหยุดยาเพราะยาอาจทำให้เกิดความ เสี่ยงภาวะ hypoglycemia
SGLT-2 inhibitors	ผลต่อโรค COVID-19 ยังไม่แน่ชัด	ควรหยุดยาเพราะยาอาจทำให้เกิดภาวะเสี่ยง dehydration และ euglycemic diabetic ketoacidosis (DKA)

นอกจากนั้นยาที่ใช้รักษาโรค COVID-19 หลายชนิด อาจส่งผลกระทบต่อระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานได้ เช่นกัน เช่น lopinavir/ritonavir มีผลยับยั้งการนำกลูโคส เข้าเซลล์ (glucose uptake) ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือด สูงขึ้นได้ และยากกลุ่ม IL-6 receptor antagonists เช่น tocilizumab มีผลการศึกษาในสัตว์ทดลองพบการต่อต้าน อินซูลินที่ตับ (hepatic insulin resistance) เป็นต้น<sup>13</sup>

**แนวทางรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2:** การศึกษาทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยเบาหวานที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 ที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้จะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและต้องนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น มากกว่า 5 เท่า<sup>3</sup> วิธีการสำคัญที่สุดคือต้องทำการควบคุมระดับ น้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับมาตรฐาน ร่วมกับการรักษาอาการ แสดงอื่นๆ ตามอาการแสดงจากโรค และให้ความระมัดระวังการเกิด อันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจจะเกิดขึ้นได้

3.3 โรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจอุดกั้นเรื้อรัง (COPD): ผลการศึกษาแบบ meta-analysis จาก 14 การศึกษา ผู้ป่วยจำนวน 29,909 คน และมีผู้เสียชีวิตจำนวน 1,445 คน พบว่าผู้ป่วยโรค COPD มีความเสี่ยงต่ออัตราการตายสูงกว่าคนปกติประมาณมากกว่า 3 เท่า (OR: 3.53, 95%CI: 1.79-6.96,  $p < 0.001$ )<sup>6</sup> และพบว่าผู้ป่วยโรค COPD ประมาณร้อยละ 50-52.3 เสียชีวิตเนื่องจากการผลิตสารคัดหลั่งในระบบทางเดินหายใจปริมาณมาก ซึ่งทำให้อุดกั้นทางเดินหายใจ<sup>7</sup>

**กลไกการเกิดโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจอุดกั้นเรื้อรังและโรค COVID-19:** การศึกษาพบการเพิ่มการแสดงออกของ ACE-2 receptor (upregulation ACE-2 receptor expression) ซึ่งส่งผลทำให้ไวรัสเข้าสู่เซลล์ง่ายขึ้น<sup>7,8,15</sup> โดยส่วนมากผู้ป่วยมักจะมีปัญหาเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจอยู่แล้ว เช่น เซลล์ปอดมีความเสียหาย ร่างกายมีภูมิคุ้มกันต่ำ ผลิตสารคัดหลั่งในระบบทางเดินหายใจมากกว่าปกติ (hyper mucous secretion) และพบว่าร้อยละ 15-20 จะมีความเสี่ยงต่อภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxemia) ที่รุนแรง<sup>7,8</sup> นอกจากนี้ผลจากการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูด (inhaled corticosteroids: ICS) อยู่แล้ว แม้ยามีฤทธิ์ช่วยต้านการอักเสบโดยการยับยั้งการหลั่งสารอีโอซิโนฟิล (eosinophil) และ IFN-1 อย่างไรก็ตามผลการลดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันจากการใช้ยาในกลุ่ม ICS อาจมีผลส่งเสริมการติดเชื้อแบคทีเรียแบบทุติยภูมิ (secondary bacterial infection) ในระบบทางเดินหายใจได้<sup>7,8,15</sup>

นอกจากนั้นภาวะอื่น เช่น โรคไตเรื้อรัง โรคอ้วน (body mass index (BMI)  $\geq 30$  กก./ม.<sup>2</sup>) โรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด โรคเบาหวาน โรคตับ การติดเชื้อไวรัส HIV ล้วนมีผลส่งเสริมความรุนแรงของโรค COVID-19 ด้วย โดยเกี่ยวข้องกับกลไกการกดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้ต่ำลง และกระตุ้นการแสดงออกของ ACE2 receptor ที่ผิวเซลล์ เป็นต้น<sup>6,7</sup>

## 4. เกสัชวิทยาและอันตรกิริยาของยารักษาโรค COVID-19 ที่สำคัญในประเทศไทย

ขณะเกิดการติดเชื้อจะเกิดการเปลี่ยนแปลงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย นอกจากนั้นผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการรุนแรงมักจะมีโรคอื่นร่วมด้วย ส่งผลทำให้จำเป็นต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกันและอาจก่อให้เกิดอันตรกิริยาและอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้ การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่กับยารักษาโรค COVID-19 (drug-drug interaction) อาจเกิดได้จากทั้งกลไกชนิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic interaction) และอันตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic interaction) ซึ่งอาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อผู้ป่วย ทำให้อาการแสดงมีความรุนแรงขึ้นและเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตได้

**4.1 การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของร่างกายขณะเกิดภาวะอักเสบเฉียบพลันจากการติดเชื้อ SARS-CoV-2 (acute inflammatory response in SARS-CoV-2)** ขณะเกิดการอักเสบจะมีการหลั่งไซโตไคน์ออกมาในปริมาณมาก ได้แก่ IL-1, IL-6 และ TNF- $\alpha$  เป็นต้น การศึกษาพบว่าขณะเกิดการอักเสบจากการติดเชื้อ SARS-CoV-2 นั้นจะพบปริมาณ IL-6 ในเลือดสูงขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคร่วม ได้แก่ โรคอ้วน และโรคตับอักเสบ เป็นต้น ซึ่งพบว่าการเพิ่มขึ้นของ IL-6 สัมพันธ์มากที่สุดกับการเปลี่ยนแปลงขณะเกิดกระบวนการอักเสบกับปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยเฉพาะกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาในร่างกาย ได้แก่

- **การเปลี่ยนแปลงโปรตีนนำส่งยา (drug transporters)** ได้แก่ IL-6 และ IFN- $\gamma$  มีผลลดการแสดงออกของ mRNA และโปรตีนของ P-glycoprotein (P-gp) และ breast cancer resistance protein (BCRP) ศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงและใน

สัตว์ทดลอง การศึกษาในเซลล์สมองที่เพาะเลี้ยงพบว่า IL- $\beta$ , IL-6 และ TNF- $\alpha$  มีผลลดการแสดงออกของโปรตีนและ mRNA ของ BCRP และ Multidrug Resistance Associated Protein 2 (MRP2) เป็นต้น<sup>16,17</sup>

- การเปลี่ยนแปลงต่อเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเมแทบอลิซึมยา (drug metabolizing enzymes) สารไซโตไคน์หลายชนิด เช่น IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  และ IFN- $\gamma$  มีผลลดการแสดงออกและการทำหน้าที่ของเอนไซม์ CYPs โดย IL-6 มีบทบาทชัดเจนที่สุดในการยับยั้งการแสดงออกของ mRNA ของ CYP หลายชนิด ได้แก่ CYP1A1, CYP1A2 และ CYP3A3 เป็นต้น<sup>16,17</sup>

ดังแสดงในรูปที่ 2<sup>16</sup> ผลการเปลี่ยนแปลงระดับ P-gp และ CYP ที่ลดลงขณะเกิดกระบวนการอักเสบจากการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 นั้น ส่งผลต่อกระบวนการเภสัชจลนศาสตร์ โดยเฉพาะยาที่ถูกเมแทบอลิต์โดย CYP และ P-gp โดยการที่ P-gp โดยเฉพาะที่ตำแหน่งลำไส้เล็กซึ่งปกติทำหน้าที่ผลักยา (efflux) ที่เป็น substrate ออก มีปริมาณลดลง จะทำให้ยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดในปริมาณมากขึ้น มีการกระจายตัวได้ดี สามารถผ่านเข้าสู่สมองได้ง่ายขึ้น และการที่มีปริมาณเอนไซม์ CYP และ P-gp transporter ลดลงจะทำให้ยาถูกเปลี่ยนแปลงได้ลดลง ส่งผลให้ยาอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น ค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น และอาจก่อให้เกิดพิษจากยามากขึ้นตามมา

## ดูรูปภาพผ่านระบบสมาชิก

**รูปที่ 2** การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์หลายชนิดซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการดูดซึม กระจายยา เมแทบอลิซึม และการกำจัดยาในร่างกายอันเนื่องมาจากภาวะอักเสบเฉียบพลันจากการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2<sup>16</sup>

คำย่อ: CYP: cytochrome P; IFN: interferon; IL: interleukin; P-gp: P-glycoprotein; PKPD: pharmacokinetics pharmacodynamic; TNF: tumor necrosis factor

## 4.2 เกล็ดชีวิตยาและอันตรกิริยาที่สำคัญของยาที่ใช้รักษาโรค COVID-19 ที่สำคัญ ได้แก่

### 4.2.1 Favipiravir (T-705)

**กลไกการออกฤทธิ์** favipiravir เป็นยากลุ่ม purine nucleic acid analog ซึ่งเป็น prodrug ต้องถูกเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์คือ favipiravir ribofuranosyl-5'-triphosphate (favipiravir-RTP) ก่อน เดิมได้รับการรับรองใช้รักษาโรคไข้หวัดใหญ่ในประเทศญี่ปุ่นและเคยใช้รักษาการติดเชื้อไวรัส Ebola มีกลไกการออกฤทธิ์ คือ เมื่อยาเข้าไปในร่างกายแล้วจะเปลี่ยนเป็นรูปออกฤทธิ์ คือ favipiravir-RTP ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase (RdRp inhibitors) ของเชื้อไวรัส ซึ่งขัดขวางการรวมตัวของนิวคลีโอไทด์สำหรับกระบวนการเพิ่มจำนวนอาร์เอ็นเอ (RNA replication) ของไวรัส การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า favipiravir สามารถฆ่าเชื้อไข้หวัดใหญ่ได้ โดยมีค่า half-maximal effective concentration (EC<sub>50</sub>) เป็น 61.88 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ในการยับยั้ง SARS-CoV-2 ใน Vero E6 cells โดยไม่มีผลต่อเอนไซม์ DNA polymerase ของเซลล์ของมนุษย์<sup>3,4</sup>

**เภสัชจลนศาสตร์** จากการศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครสุขภาพดีชาวญี่ปุ่น ยาถูกดูดซึมได้ดีในระบบทางเดินอาหาร ระดับยาสูงสุดในเลือดพบภายใน 2 ชั่วโมง ยามีค่าครึ่งชีวิตสั้นเพียง 2.5-5 ชั่วโมง จับพลาสมาโปรตีนได้ร้อยละ 54 และส่วนใหญ่ถูกทำลายในตับโดยเอนไซม์ aldehyde oxidase (AO) และบางส่วนโดยเอนไซม์ xanthine oxidase (XO) เกิดเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ชนิด T-705M1 และประมาณร้อยละ 82-92 ถูกขับออกทางไต<sup>3,8</sup> ยา favipiravir ไม่ได้ถูกกำจัดผ่านเอนไซม์ CYPs และ transport pathways และมีผลเพียงเล็กน้อยในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2C8 และส่งผลให้ยาที่ถูกทำลายโดยเอนไซม์นี้มีระดับสูงขึ้นในเลือด นอกจากนี้ยามีผลยับยั้ง OAT1/3 transporters ที่ท่อไต จึงส่งผลยับยั้งการขับออกของกรดยูริกในท่อไต ทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้น<sup>8</sup>

**ขนาดยา** favipiravir (200 มก./เม็ด) ที่แนะนำให้ใช้รักษาโรค COVID-19 ในประเทศไทย คือ รับประทานขนาด 1,800 มก. ทุก 12 ชม. ในวันแรก จากนั้นในวันที่ 2-5 รับประทานขนาด 800 มก. วันละ 2 ครั้ง โดยหากน้ำหนักตัวมากกว่า 90 กิโลกรัม ใช้ขนาดยาวันแรกขนาด 2,400 มก. (12 เม็ด) วันละ 2 ครั้ง และวันต่อมาลดขนาดเหลือ 1,000 มก. (5 เม็ด) วันละ 2 ครั้ง สำหรับขนาดยาในเด็ก วันแรกเริ่มขนาด 60 มก./กก./วัน วันละ 2 ครั้ง แล้วลดขนาดในวันถัดไปเป็น 20 มก./กก./วัน วันละ 2 ครั้ง<sup>5</sup>

**อาการไม่พึงประสงค์** จัดว่าเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูงและก่อให้เกิดอาการข้างเคียงต่ำ อาการที่พบบ่อย ได้แก่ อาการท้องเสียเล็กน้อยถึงปานกลาง ระดับกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) เอนไซม์ตับชนิด transaminase ในเลือดสูงขึ้น และจำนวนเม็ดเลือดขาวลดลง เป็นต้น นอกจากนี้ อาจมีโอกาสเกิดอาการพิษต่อทารกในครรภ์ จึงควรระวังการใช้ในหญิงมีครรภ์หรือผู้ที่อาจตั้งครรภ์ในช่วงเวลาที่ต้องใช้ยา โดยทั่วไปยาไม่ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงการเกิด QT prolongation อย่างไรก็ตามหากใช้ยาร่วมกับยาชนิดอื่นที่มีผลทำให้เกิดอาการข้างเคียงนี้ ต้องมีการติดตามอาการอย่างต่อเนื่องขณะใช้ยา<sup>3,4</sup>

**อันตรกิริยาระหว่างยา** เนื่องจากยาไม่ถูกเมแทบอลิซึมโดย CYP และไม่ใช่ substrate ของ P-gp ข้อมูลในเวลาปัจจุบันจึงไม่พบอันตรกิริยาที่ส่งผลทางคลินิก อย่างไรก็ตาม การใช้ favipiravir ขนาด 1,200 หรือ 800 มก. วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ paracetamol ขนาด 650 มก./วัน ทำให้ระดับ C<sub>max</sub> และ AUC ของยา paracetamol ในเลือดเพิ่มขึ้นประมาณ 3-20% ดังนั้นจึงมีคำแนะนำให้ควบคุมขนาดยา paracetamol ให้ไม่เกินวันละ 3,000 มก. ต่อวัน<sup>19</sup> นอกจากนี้ การใช้ยาร่วมกับยาที่มีผลเพิ่มระดับกรดยูริกในเลือดเช่น pyrazinamide อาจทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้น

#### 4.2.2 Remdesivir (GS-5734)

**กลไกการออกฤทธิ์** เป็นอนุพันธ์ของ adenosine triphosphate อยู่ในรูป monophosphate prodrug ต้องถูกเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์ คือ GS-441524 ก่อน เดิมใช้รักษาการติดเชื้อไวรัส Ebola มีกลไกการออกฤทธิ์เหมือน favipiravir คือ ยับยั้งเอนไซม์ RdRp ส่งผลยับยั้งกระบวนการ replication ของเชื้อไวรัส ยามีฤทธิ์แรงในการยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 ใน Vero E6 cells โดยมี EC<sub>50</sub> และ EC<sub>90</sub> เท่ากับ 0.77 และ 1.76 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ<sup>3</sup> เมื่อวันที่ 2 พฤษภาคม พ.ศ. 2563 คณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (US-FDA) ได้ทำการรับรองแบบฉุกเฉิน (emergency use authorization) ในการใช้ยา remdesivir ในการรักษาผู้ป่วยโรค COVID-19 ผู้ใหญ่และเด็กที่รักษาอยู่ในโรงพยาบาล<sup>22,23</sup>

**เภสัชจลนศาสตร์** มีค่า oral bioavailability ต่ำ จึงใช้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ มีค่าครึ่งชีวิตสั้นเพียง 1 ชั่วโมง แต่เมื่อเปลี่ยนเป็น active compound ชนิด GS-704277 และ GS-441524 จะมีค่าครึ่งชีวิตยาวประมาณ 35 ชั่วโมง โดยพบระดับยาสูงสุดหลังการฉีดยานาน 3 และ 0.75 ชั่วโมง ตามลำดับ มีความสามารถในการจับโปรตีนในพลาสมาปานกลาง (8-93.6%)<sup>23</sup> ยาถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ hydrolase เป็นหลัก และมีรายงานหลักถูกเมแทบอลิซึมได้โดย CYP3A4, 2C8, 2D6 และมีฤทธิ์เป็นยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 เล็กน้อย (weak CYP3A4 inhibitor)<sup>20,23</sup> ยาในรูปแบบของ GS-441524 จะถูกขับออกทางไตเป็นหลัก และไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับและไต อย่างไรก็ตามก็ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่การทำงานของไตบกพร่องซึ่งมีค่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) ต่ำกว่า 30 มล./นาที<sup>3,23</sup>

**ขนาดที่ใช้รักษา** ใช้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ วันแรกขนาด 200 มก. วันละครั้ง และลดขนาดลงเหลือ 100 มก. วันละครั้ง ในเด็กใช้โดยการหยดยาซ้ำๆ เข้าหลอดเลือดดำ (นานกว่า 30 นาที แต่ไม่เกิน 120 นาที เพื่อป้องกันปฏิกิริยาจากอาการแพ้ยา) โดยวันแรกใช้ขนาด 5 มก./

กก./วัน วันละครั้ง แล้วลดขนาดลงเหลือ 2.5 มก./กก./วัน วันละครั้ง ติดต่อกัน นาน 5-10 วัน สำหรับขนาดที่ใช้ในเด็กคือ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 5 มก./กก./วัน วันละครั้ง ในวันแรก และวันต่อมา ลดขนาดเหลือ 2.5 มก./กก./วัน นาน 5-10 วัน<sup>3,5</sup>

**อาการไม่พึงประสงค์** ได้แก่ ท้องผูก ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) น้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) โลหิตจาง (anemia) เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) พิษต่อตับ (hepatotoxicity) ทำให้เอนไซม์ตับชนิด alanine transaminase และ aspartate transaminase สูงขึ้น (หายได้เมื่อหยุดยา) และอาจรบกวนการทำงานของไต เป็นต้น<sup>3,5</sup>

**อันตรกิริยาระหว่างยา** ไม่มีรายงานในหลอดทดลองว่าอาจมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4, 2C8, 2D6<sup>23</sup> ซึ่งในทางทฤษฎีอาจก่อให้เกิดอันตรกิริยากับยาที่ถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์เหล่านี้ แต่จากการศึกษาทางคลินิกเมื่อใช้ในขนาดรักษาโรค COVID-19 ไม่พบอันตรกิริยากับชนิดอื่น และจัดว่าเป็นยาที่มีความปลอดภัย<sup>16,23</sup>

#### 4.2.3 Lopinavir/ ritonavir (LPV/r)

**กลไกการออกฤทธิ์** ยาสูตรผสมชนิดนี้ US-FDA ให้การรับรองในการรักษาการติดเชื้อไวรัส HIV และเชื้อ coronavirus ชนิดอื่นๆ โดย lopinavir/ritonavir มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ 3-chymotrypsin-like (3CL) protease (protease inhibitors) ยาใช้เป็นสูตรผสม โดยอาศัยหลักของการส่งเสริมการออกฤทธิ์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic booster) ยา ritonavir มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ในตับ การใช้ร่วมกันจะทำให้ระดับยา lopinavir ในเลือดให้สูงขึ้นและมีค่าครึ่งชีวิตยาวนานขึ้น<sup>3</sup> รูปแบบยาเม็ดมีขนาด 200/50 มก./เม็ด และรูปแบบยาน้ำขนาด 80/20 มก./มล.รับประทานครั้งละ 2 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง นาน 14 วัน<sup>5</sup>

**เภสัชจลนศาสตร์** ยา lopinavir จับกับพลาสมาโปรตีนได้ร้อยละ 85-95 ถูกเมแทบอลิซึมในตับโดยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก ซึ่งการให้ร่วมกับ ritonavir ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรง (potent CYP3A4 inhibitor) จะช่วยลด



การถูกทำลายยาและทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยานานขึ้น นอกจากนั้น lopinavir ยังเป็น substrate ของ transporters ชนิด P-gp, BCRP และ OATP1B1 ด้วยเหตุผลนี้ทำให้การใช้ยาสูตรผสม LPV/r ร่วมกับยาชนิดอื่นที่มีฤทธิ์ยับยั้งหรือกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและมีโอกาสก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้อย่างมาก<sup>22,25</sup>

ผลการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่ชื่อ RECOVER ซึ่งทำการศึกษาแบบไม่ปกปิดดำเนินการสุ่มกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา LPV/r เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (randomized controlled, open-label, platform trial) จำนวน 3,424 คน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา LPV/r ร่วมด้วยมีระยะเวลาการรักษาจนหายเฉลี่ย 11 วัน ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน โดยมีอัตราการเสียชีวิตใน 28 วัน (28-day mortality) ไม่แตกต่างกัน (rate ratio (RR) 1.03, 95% CI: 0.91-1.17; p=0.6)<sup>24</sup> และข้อมูลการศึกษาส่วนใหญ่ยังให้ผลสอดคล้องกันว่าการใช้สูตรผสมยา LPV/r ร่วมกับยาชนิดอื่นในการรักษาโรค COVID-19 มีประโยชน์ไม่ชัดเจนในการลดอัตราการเสียชีวิต แต่อาจช่วยลดระยะเวลาที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤตได้<sup>5</sup>

**อาการไม่พึงประสงค์** อาการเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย คลื่นไส้อาเจียน หัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ QT prolongation ตับอักเสบ (2-10%) หรือตับอ่อนอักเสบ การให้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่ทำให้เกิด QT prolongation นานกว่า 5 วัน ให้พิจารณาทำ EKG และหากถ้ามี QTc มากกว่า 480 หนึ่งในพันของหนึ่งวินาที (msec) ควรพิจารณาหยุดใช้ยา<sup>3,5</sup>

**อันตรกิริยาระหว่างยา** เนื่องจาก Lopinavir เป็น substrate ของ transporters หลายชนิด ได้แก่ P-gp, BCRP และ OATP1B1 และ ritonavir มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 จึงก่อให้เกิดอันตรกิริยาทั้งแบบ pharmacokinetics interaction เมื่อใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่ถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP3A ที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรค COVID-19 มีระดับยาเลือดสูงขึ้น เช่น atorvastatin, midazolam, apixaban,

erlotinib, alprazolam, dexamethasone, prednisolone, rosuvastatin, fentanyl, quetiapine, digoxin, oxycodone, tamsulosin เป็นต้น จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน<sup>20,23,25</sup> และ pharmacodynamic interaction เช่น ทำให้เกิดอาการ QT prolongation และ torsades de pointes (TdP) เมื่อใช้ร่วมกับยาที่มีความเสี่ยงการเกิดอาการข้างเคียงเดียวกัน เช่น chloroquine, flecainide เป็นต้น

นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัส HIV จะมีการทำหน้าที่เอนไซม์ CYP3A ที่มีประสิทธิภาพลดลงประมาณร้อยละ 50 เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ สอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่าในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการรุนแรงจะมีระดับยา lopinavir ในพลาสมาสูงกว่าปกติ<sup>15</sup> โดยสรุปเนื่องจากเกิดการเปลี่ยนแปลงร่างกายขณะติดเชื้อซึ่งลดการทำลายยา ดังนั้นการใช้ยา lopinavir ในผู้ป่วยติดเชื้อ COVID-19 จึงควรให้ความระมัดระวังเป็นพิเศษ โดยเฉพาะการเกิดอันตรกิริยาเมื่อต้องให้ร่วมกับยาชนิดอื่น

#### 4.2.4 Corticosteroids

ผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการรุนแรงมักมีปฏิกิริยาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในร่างกายมากกว่าปกติ ทำให้เกิดการล้มเหลวของการทำงานของอวัยวะภายในร่างกายหลายชนิด ซึ่งผลจากการศึกษาชื่อ Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) ซึ่งการศึกษาในหลายแห่งแบบเปิด (multicenter, randomized, open-label trial) ศึกษาโดยการสุ่มผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่รักษาตัวในโรงพยาบาล พบว่าการใช้ dexamethasone ขนาด 6 มก. ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน นาน 10 วัน ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องให้ออกซิเจนหรือใช้เครื่องช่วยหายใจในการรักษาจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตใน 28 วันได้<sup>26</sup>

ตามแนวทางการรักษาของ National Institutes of Health (NIH)<sup>26</sup> แนะนำว่าในกรณีที่ไม่สามารถใช้ dexamethasone ขนาด 6 มก. ได้ สามารถใช้ยาชนิดอื่นที่มีประสิทธิภาพเทียบเท่าแทน ได้แก่ prednisone ขนาด 40 มก. methylprednisolone ขนาด 32 มก. hydrocortisone



ขนาด 160 มก. สำหรับการรักษาในหญิงมีครรภ์แม้ยา dexamethasone สามารถผ่านรกได้ แต่เมื่อเทียบประโยชน์และความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของแม่และทารกแล้วผู้เชี่ยวชาญทางการแพทย์แนะนำว่าสามารถใช้ dexamethasone รักษาในระยะสั้นได้ในหญิงตั้งครรภ์ที่จำเป็นต้องได้ออกซิเจนเสริมหรือต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ<sup>26</sup>

**อาการไม่พึงประสงค์** โดยเฉพาะจากการใช้ยา dexamethasone ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง การติดเชื้อแบบทุติยภูมิ และการใช้ยาในระยะเวลานานอาจเสี่ยงต่อการติดเชื้อชนิดอื่น เช่น ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสก่อโรคมุสวิต และเชื้อไมโครแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดวัณโรค เป็นต้น

**อันตรกิริยาระหว่างยา** dexamethasone มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 ระดับปานกลางซึ่งการใช้ร่วมกับยาที่เป็นซับสเตรตของเอนไซม์เช่น simvastatin อาจทำให้ระดับยาในเลือดลดลงได้ สำหรับการเกิดอันตรกิริยากับยา remdesivir ยังไม่มีข้อมูลแน่ชัด

## สรุป

โรค COVID-19 ก่อให้เกิดพยาธิสภาพที่รุนแรงต่อปอดและอวัยวะอื่นๆ จนอาจทำให้ผู้ติดเชื้อเสียชีวิตได้ง่ายโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคอื่นร่วมด้วย โดยเฉพาะโรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ เป็นต้น ปัจจุบันยาด้านไวรัสที่ใช้รักษาในผู้ป่วยที่มีอาการปอดอักเสบรุนแรงในขณะนี้ ได้แก่ favipiravir นอกจากนั้นยังมีการใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่มีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนผลการรักษาลดอัตราการตาย ได้แก่ remdesivir ซึ่งใช้แทน favipiravir ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ นอกจากนั้นอาจมีการใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น เช่น lopinavir/ritonavir, dexamethasone เป็นต้น แม้ยังไม่ทราบสาเหตุและกลไกที่แน่ชัดของภาวะโรคร่วมแต่ละชนิดต่อความรุนแรงของโรค COVID-19 อย่างไรก็ตามผลการมีโรคร่วมจะทำให้ผู้ป่วยจำเป็นต้องมีการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงต่อผู้ป่วยได้ เกสซักร

และบุคลากรทางการแพทย์จึงควรให้ความสำคัญและเพิ่มความระวัง เพื่อช่วยป้องกันและลดโอกาสเสี่ยงจากอันตรกิริยาที่อาจเกิดขึ้น เพื่อส่งเสริมผลการรักษาด้วยยาให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข available on: <https://ddc.moph.go.th/viralpneumonia/> accessed on May 15, 2021.
2. องค์การอนามัยโลก available on: <https://covid19.who.int/> accessed on May 15, 2021
3. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. JAMA. 2020; 323(18):1824-36.
4. Poduri R, Joshi G, Jagadeesh G. Drugs targeting various stages of the SARS-CoV-2 life cycle: exploring promising drugs for the treatment of Covid-19. Cellular signalling. 2020;1; 74:109721.
5. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ฉบับปรับปรุง วันที่ 25 มิถุนายน พ.ศ. 2564): available on: [https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content\\_File/Covid\\_Health/Attach/25640625085440AM\\_CPG\\_COVID\\_v.15\\_n%2020210625.pdf](https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_File/Covid_Health/Attach/25640625085440AM_CPG_COVID_v.15_n%2020210625.pdf) accessed on June 29, 2021.
6. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Aging Male. 2021; 23(5):1416-24.
7. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. J Infect Public Health. 2020; 13(12):1833-1839
8. Gasmi A, Peana M, Pivina L, Srinath S, Benahmed AG, Semenova Y, et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders. Clin Immunol. 2021; 224:108651.

9. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130(4):304-9.
10. Edmonston DL, South AM, Sparks MA, Cohen JB. Coronavirus disease 2019 and hypertension: the role of angiotensin-converting enzyme 2 and the renin-angiotensin system. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020; 27(5):404-11.
11. Samavati L, Uhal BD. ACE2, much more than just a receptor for SARS-COV-2. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10:317.
12. Pranata R, Permana H, Huang I, Lim MA, Soetedjo NN, Supriyadi R, et al. The use of renin angiotensin system inhibitor on mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(5):983-990.
13. Chee YJ, Tan SK, Yeoh E. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. *Journal of diabetes investigation.* 2020; 11(5):1104-14.
14. Muniyappa R, Gubbi S. COVID- 19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2020; 318(5):E736-41.
15. Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev.* 2020; 29(158): 200199.
16. Reddy VP, Elkhateeb E, Jo H, Natalie N, Lythgoe E, Tang W, et al. Pharmacokinetics under the COVID-19 storm!. *Br J Clin Pharmacol.* 2020; 10.1111/bcp.14668. doi: 10.1111/bcp.14668.
17. Kumar D, Trivedi N. Disease-drug and drug-drug interaction in COVID-19: risk and assessment. *Authorea Preprints;* 2020. DOI: 10.22541/au.160861357.70823937/v1.
18. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr 4. doi: 10.1002/cpt.1844.
19. Liverpool COVID- 19 Interactions - COVID- 19 Drug Interactions available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker> accessed on June 29,2021.
20. Charles A, Ingolf C. Meta-analysis on outcome-worsening comorbidities of COVID-19 and related potential drug-drug interactions. *Pharmacological research.* 2020; 105250.
21. Hodge C, Marra F, Marzolini C, Boyle A, Gibbons S, Siccardi M, et al. Drug interactions: a review of the unseen danger of experimental COVID-19 therapies. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75(12):3417-3424.
22. Lemaitre F, Solas C, Grégoire M, Lagarce L, Elens L, Polard E, et al. Potential drug–drug interactions associated with drugs currently proposed for COVID-19 treatment in patients receiving other treatments. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2020; 34(5):530-47
23. Humeniuk R, Mathias A, Kirby BJ, Lutz JD, Cao H, Osinusi A, et al. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of Remdesivir, a SARS-CoV- 2 Replication Inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2021: <https://doi.org/10.1007/s40262-021-00984-5>.
24. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID- 19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet.* 2020; 396(10259):1345-52.
25. Mahboobipour AA, Baniyasi S. Clinically important drug– drug interactions in patients admitted to hospital with COVID- 19: drug pairs, risk factors, and management. *Drug Metab Pers Ther.* 2020 Dec 21. doi: 10.1515/dmpt-2020-0145.
26. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Available from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/the-rapies/immunomodulators/corticosteroids/> accessed on June 24, 2021.



## บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-013-08-2564

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 5 สิงหาคม 2564

วันที่หมดอายุ: 4 สิงหาคม 2565

# โพรไบโอติก จุลินทรีย์กับสุขภาพ

ปิยทิพย์ ชันตยาภรณ์

ภ.บ., Ph.D. (Biopharmaceutical sciences)

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## บทคัดย่อ

ในปัจจุบันผู้บริโภคมีความตื่นตัวในการเสริมสร้างสุขภาพมากกว่าการซ่อมสร้างสุขภาพ ซึ่งจากค่านิยมดังกล่าวทำให้ อาหารเพื่อสุขภาพต่างๆ เป็นที่นิยมมากขึ้น หนึ่งในอาหารสุขภาพที่เป็นที่นิยมคืออาหารที่มีจุลินทรีย์โพรไบโอติกเป็นส่วนประกอบ ปัจจุบันรูปแบบของอาหารที่มีโพรไบโอติกเป็นส่วนผสมมีความหลากหลายมากขึ้น จากรูปแบบเดิมซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์จากการหมักนมได้แก่ โยเกิร์ต ซีส ได้ปรับเปลี่ยนเป็นผงขงละลายน้ำ หรือกระทั่งในรูปแบบของแคปซูลเป็นต้น อย่างไรก็ตามผลิตภัณฑ์ที่จะสามารถจัดเป็นผลิตภัณฑ์โพรไบโอติกจำเป็นต้องผ่านตามเกณฑ์ข้อกำหนดตามประกาศของกระทรวงสาธารณสุข ยิ่งไปกว่านั้นการกล่าวอ้างผลการส่งเสริมสุขภาพหรือ health claim ของผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ควรมีข้อมูลการวิจัยรองรับที่เพียงพอเนื่องจากประโยชน์ต่อสุขภาพของโพรไบโอติกจะแตกต่างกันได้ตามสายพันธุ์ของจุลินทรีย์ ในบทความนี้ จึงจะกล่าวถึงชนิดของจุลินทรีย์โพรไบโอติก ความหมายและคุณสมบัติของโพรไบโอติก คุณสมบัติของผลิตภัณฑ์โพรไบโอติกและประโยชน์ที่สำคัญต่อสุขภาพ เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ได้มีความเข้าใจถึงผลิตภัณฑ์จากเชื้อโพรไบโอติกชนิดต่างๆ

## คำสำคัญ

โพรไบโอติก, แบคทีเรียสร้างกรดแลคติก, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*

## วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. เพื่อให้ทราบข้อมูลเกี่ยวกับข้อมูลทั่วไปของจุลินทรีย์โพรไบโอติก
2. เพื่อให้ทราบข้อมูลจำเพาะที่สำคัญของจุลินทรีย์โพรไบโอติกชนิดต่างๆ
3. เพื่อให้ทราบข้อกำหนด และคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ที่ใช้จุลินทรีย์โพรไบโอติกเป็นส่วนประกอบ

## บทนำ

ปัจจุบันแนวทางการอุปโภคและบริโภคของประชาชนมีการเปลี่ยนแปลงไปในแนวทางเพื่อการเสริมสร้างสุขภาพมากกว่าการซ่อมสร้างสุขภาพ ซึ่งทำให้ความนิยมในการบริโภคอาหารของที่มีโพรไบโอติกเป็นส่วนประกอบเพิ่มสูงขึ้น เนื่องจากมีการให้ข้อมูลทางด้านประโยชน์ของโพรไบโอติกต่อสุขภาพของผู้บริโภคหลายอย่างเช่น ช่วยเรื่องระบบทางเดินอาหาร ช่วยเสริมสร้างระบบภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้แล้วรูปแบบของผลิตภัณฑ์โพรไบโอติกได้ปรับให้มีความหลากหลายมากขึ้น ไม่ว่าจะเป็นรูปแบบดั้งเดิมในลักษณะโยเกิร์ต หรือเป็นผงขงละลายน้ำ หรือแม้กระทั่งในรูปแบบเม็ด เป็นต้น โดยส่วนมากแล้วในความเข้าใจของคนทั่วไป โพรไบโอติกเป็นเชื้อแบคทีเรียที่สามารถสร้างกรดแลคติกได้จากกระบวนการหมักน้ำตาล และเป็นแบคทีเรียที่มีความสำคัญในหลายอุตสาหกรรม โดยเฉพาะอุตสาหกรรมอาหาร ซึ่งความเป็นจริงแล้วยังจำเป็นต้องมีคุณสมบัติจำเพาะอีกหลายประการจึงจะสามารถจัดเป็นโพรไบโอติกได้ตามกฎหมายที่เกี่ยวข้อง

## แบคทีเรียที่สร้างกรดแลคติก (Lactic acid bacteria)

แบคทีเรียที่สร้างกรดแลคติก (Lactic acid bacteria) จัดเป็นแบคทีเรียแกรมบวก ไม่สร้างสปอร์ (non-spore forming) ไม่สร้างเอนไซม์แคตาเลส (catalase negative) ส่วนใหญ่เคลื่อนที่ไม่ได้ (non-motile) มีทั้งที่เป็นรูปร่างกลม (cocci) และรูปแท่ง (bacilli) ต้องการออกซิเจนในการเจริญเพียงเล็กน้อย (microaerophile) แบคทีเรียกลุ่มนี้สามารถสร้างกรดแลคติกได้ผ่านกระบวนการหมักน้ำตาล การเจริญเติบโตของแบคทีเรียกลุ่มนี้จะใช้น้ำตาลเป็นพลังงานหลัก แต่จำเป็นต้องมีสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมและสารอาหารอื่นๆ ที่จำเป็น เช่น กรดอะมิโน เปปไทด์ กรดไขมัน กรดนิวคลีอิก และวิตามิน ร่วมด้วย<sup>1</sup> ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการหมักสามารถใช้ในการช่วยจำแนกแบคทีเรียกลุ่มนี้ โดยการหมักเพื่อทำให้เกิดกรดแลคติกมี 2 รูปแบบคือ homofermentative ซึ่งจะได้ผลิตภัณฑ์จากการหมักส่วนมากเป็นกรดแลคติก และอีกรูปแบบหนึ่งคือ heterofermentative ซึ่งนอกจากจะได้กรดแลคติกแล้วจะได้สารอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น เอทานอล กรดอะซิติก เป็นต้น<sup>2</sup>

การจัดจำแนกแบคทีเรียที่สร้างกรดแลคติกอาศัยลักษณะเฉพาะตัวของแบคทีเรีย ได้แก่ ลักษณะทางสัณฐานวิทยา (morphology; รูปร่าง รูปแท่ง หรือการเรียงตัวของเซลล์ติดกันแบบ tetrad) ลักษณะของการหมักน้ำตาล (homofermentative, heterofermentative) การเจริญเติบโตที่อุณหภูมิจำเพาะ (เช่น 10 และ 45 องศาเซลเซียส) และประเภทของกรดแลคติกที่ผลิตได้ (ชนิด L(+) หรือ D(-)) ต่อมาจึงได้มีการนำคุณสมบัติอื่นๆ เช่น การเจริญในเกลือที่มีความเข้มข้นสูง ความทนต่อกรดหรือด่าง ลักษณะทางด้านต่างๆ

ของเซลล์ เช่น ชนิดและปริมาณของกรดไขมันภายในเซลล์ และองค์ประกอบของผนังเซลล์ รวมไปถึงการนำเทคนิคทางอณูชีววิทยา ได้แก่ PCR (polymerase chain reaction) การใช้โอลิโกนิวคลีโอไทด์โพรบ (oligonucleotide probes) และการหาลำดับยีน 16S rRNA มาช่วยในการจำแนกเพิ่มเติม ทำให้สามารถจัดจำแนกแบคทีเรียที่สร้างกรดแลคติกออกมาได้เป็น 12 ยีนส์ คือ *Streptococcus*, *Vagococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Carnobacterium*, *Aerococcus*, *Tetragenococcus*, *Oenococcus* และ *Weissella*<sup>3</sup>

## โพรไบโอติกคืออะไร

ตามนิยามของประกาศกระทรวงสาธารณสุข โพรไบโอติก (probiotic) หมายถึง จุลินทรีย์ที่มีชีวิต ซึ่งเมื่อร่างกายได้รับในปริมาณที่เพียงพอจะทำให้เกิดผลที่เป็นประโยชน์ต่อสุขภาพ ซึ่งมีความสอดคล้องกับคำนิยามในระดับสากล<sup>4</sup> โพรไบโอติกเมื่อรับประทานเข้าร่างกายจะมีชีวิตอยู่ในทางเดินอาหารของมนุษย์ งานวิจัยมักกล่าวถึงประโยชน์ของโพรไบโอติกในการส่งเสริมสุขภาพโดยการเสริมสร้างระบบภูมิคุ้มกัน ช่วยปรับสมดุลบริเวณลำไส้ โดยมีผลต่อ microbiota ในลำไส้ และทำลายเชื้อก่อโรคในระบบทางเดินอาหาร<sup>5</sup>

โพรไบโอติกเป็นจุลินทรีย์ที่สามารถพบได้มากในระบบทางเดินอาหารโดยสามารถพบได้ตั้งแต่แรกคลอดจนถึงผู้ใหญ่ ในเด็กจุลชีพในลำไส้เด็กทารกแรกคลอดจะเกิดขึ้นทันทีหลังคลอด และจะเพิ่มมากขึ้นใน 2-3 วันแรก ซึ่งชนิดของจุลินทรีย์ที่พบจะมีความแตกต่างกันตามลักษณะ

วิธีการคลอด เช่น การผ่าตัดคลอดหรือการคลอดด้วยวิธีธรรมชาติ นอกจากนี้ลักษณะของน้ำนมที่ทารกได้รับก็ส่งผลต่อชนิดของโพรไบโอติกเช่นกัน<sup>6</sup> โดยจุลินทรีย์โพรไบโอติกพบได้มากในช่วงแรกของชีวิต และจะเปลี่ยนแปลงไปตามลักษณะของอาหารที่บริโภค

นอกเหนือจากการที่โพรไบโอติกส่งผลให้เกิดประโยชน์ต่อร่างกายเมื่อได้รับเข้าไปในปริมาณที่พอเหมาะดังที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว โดยมากเชื้อโพรไบโอติกมีคุณสมบัติในการสร้างกรดและเป็นส่วนหนึ่งของเชื้อกลุ่มที่สามารถสร้างกรดแลคติก (lactic acid bacteria) ซึ่งเชื้อกลุ่มนี้ได้ถูกนำไปใช้ในอุตสาหกรรมหลายประเภท โดยอุตสาหกรรมที่มีการนำจุลินทรีย์สร้างกรดแลคติกไปใช้มากที่สุด ได้แก่ อุตสาหกรรมอาหาร โดยเฉพาะผลิตภัณฑ์โยเกิร์ตและนมเปรี้ยว นอกจากนี้ยังมีการนำไปประยุกต์ใช้ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร หรือนำไปพัฒนาในเชิงการแพทย์ และการดูแลสุขภาพได้

ในงานวิจัยต่างๆ ได้มีการจัดกลุ่มของเชื้อหลายยีนส์เป็นโพรไบโอติกได้แก่ *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* และ *Aerococcus*<sup>7,8</sup> แต่อย่างไรก็ตามในประเทศไทย หากผลิตภัณฑ์อาหารจะมีการกล่าวอ้างความเป็นโพรไบโอติกได้จะต้องผ่านตามเกณฑ์ข้อกำหนดกระทรวงสาธารณสุขโดยจะต้องมีรายชื่ออยู่ในประกาศรายชื่อเชื้อจุลินทรีย์ที่เป็นจุลินทรีย์โพรไบโอติกสำหรับใช้ในอาหารตามประกาศว่าด้วยเรื่องการใช้จุลินทรีย์โพรไบโอติกในอาหาร โดยรายชื่อของแบคทีเรียดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 รายชื่อจุลินทรีย์โพรไบโอติกสำหรับใช้ในอาหารตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข<sup>9,10</sup>

<i>Bacillus coagulans</i>	<i>Lactobacillus crispatus</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Lactobacillus gasseri</i>
<i>Bifidobacterium animalis</i>	<i>Lactobacillus johnsonii</i>
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	<i>Lactobacillus paracasei</i>
<i>Bifidobacterium breve</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i> สายพันธุ์ 299V <sup>n</sup>
<i>Bifidobacterium infantis</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>
<i>Bifidobacterium lactis</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Lactobacillus salivarius</i>
<i>Bifidobacterium pseudolongum</i>	<i>Lactobacillus zeae</i>
<i>Enterococcus durans</i>	<i>Propionibacterium arabinosum</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Staphylococcus sciuri</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> subsp. <i>Boulardii</i>

ก บัญชีแนบท้ายหมายเลข 2

อย่างไรก็ตามจากรายชื่อในตารางที่ 1 จะเห็นว่าจุลินทรีย์ที่ใช้กันมากในอุตสาหกรรมโยเกิร์ต เช่น *Streptococcus thermophilus* และ *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *Bulgaricus* ซึ่งแบคทีเรียทั้งสองสายพันธุ์ไม่จัดเป็นโพรไบโอติกตามประกาศของกระทรวงสาธารณสุข แต่ในบางงานวิจัยได้จัดเชื่อดังกล่าวเป็นโพรไบโอติกอันเนื่องมาจากเชื่อดังกล่าวมีคุณสมบัติที่สอดคล้องกับการเป็นโพรไบโอติก

### คุณสมบัติของโพรไบโอติกที่ดี

ดังที่กล่าวมาแล้ว โพรไบโอติกเป็นจุลินทรีย์ที่สามารถช่วยส่งเสริมสุขภาพได้ แต่การที่จะสามารถออกฤทธิ์ดังกล่าวได้จะต้องเป็นจุลินทรีย์ที่มีชีวิต จึงจะสามารถช่วยเพิ่มจำนวนและปรับสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ นอกจากนี้แล้วยังมีผลในเรื่องของการกระตุ้นกระบวนการย่อยอาหาร และกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายได้<sup>11</sup> การที่จุลินทรีย์ชนิดใดชนิดหนึ่งจะถูกจัดเป็นโพรไบโอติกที่ดีและสามารถเจริญในทางเดินอาหารได้จำเป็นต้องมีคุณสมบัติหลายประการ ซึ่งคุณสมบัติที่สำคัญคือความสามารถในการทนต่อสภาวะกรดและน้ำดีภายในทางเดินอาหาร และความสามารถในการยึดเกาะกับเซลล์ของผนังลำไส้ได้

ในประเทศไทยตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข การทดสอบคุณสมบัติการเป็นจุลินทรีย์โพรไบโอติกมีหัวข้อต่างๆ ดังนี้ การทนต่อสภาวะความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร การทนต่อสภาวะของเกลือ น้ำดี ความสามารถในการเกาะติดกับเซลล์ผิวเยื่อของมนุษย์หรือเซลล์ไลน์ ฤทธิ์ของเอนไซม์ไฮโดรเลสในการย่อยเกลือ น้ำดี และคุณสมบัติอื่นๆ (ถ้ามี)<sup>9,10</sup> ซึ่งจะเห็นว่าหัวข้อของคุณสมบัติความเป็นโพรไบโอติกดังกล่าวสอดคล้องกับคุณสมบัติที่สำคัญของโพรไบโอติก สาเหตุเนื่องมาจากความสามารถในการทนกรดและน้ำดีเพื่อให้ทราบว่าจุลินทรีย์จะสามารถมีชีวิตรอดได้ในทางเดินอาหารของมนุษย์ และความสามารถในการยึดเกาะของโพรไบโอติกนอกจากจะช่วยให้โพรไบโอติกสามารถ



อยู่ได้ในทางเดินอาหาร ยังจะช่วยป้องกันการยึดจับของ จุลินทรีย์ก่อโรคอื่นๆ ในทางเดินอาหาร และยังช่วยกระตุ้น ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้<sup>12</sup>

คุณสมบัติอื่นๆ ของโพรไบโอติกที่อาจเป็นประโยชน์ เช่น สามารถผลิตสารต้านจุลชีพ (antimicrobial substances) บางอย่างที่ยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียก่อโรค เช่น กรดแลคติก กรดอะซิติก และสารแบคทีริโอซิน (bacteriocin)<sup>13,14</sup> มีความสามารถในย่อยและหมักสารอาหารและเปลี่ยนให้อยู่ในรูปของ short-chain fatty acids (acetate, propionate, butyrate) ซึ่งในปัจจุบันพบว่า short-chain fatty acids จะช่วยกระตุ้นให้ลำไส้เปลี่ยนสภาพ เพื่อให้ทำงานดูดซับสารอาหารได้เต็มที่ ลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งลำไส้<sup>15</sup> อย่างไรก็ตามคุณสมบัติเพิ่มเติมอื่นๆ เหล่านี้ขึ้นกับแต่ละสายพันธุ์ของโพรไบโอติก

นอกเหนือจากคุณสมบัติและประโยชน์ของโพรไบโอติก ความปลอดภัยของโพรไบโอติกก็เป็นสิ่งสำคัญอีกประการหนึ่ง ซึ่งในต่างประเทศโพรไบโอติกต้องถูกรับรองว่ามีความปลอดภัย (GRAS; Generally Recognized As Safe) ไม่ก่อโรค ไม่เป็นพิษ และไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์<sup>13</sup> ในประเทศไทย จะต้องมีการประเมินเรื่องการติดต่อสารปฏิชีวนะ การประเมินฤทธิ์ทางเมแทบอลิซึม การสร้างสารพิษ ฤทธิ์ทางฮิโมไลติกเพื่อ ดูโอกาสการทำให้เม็ดเลือดแดงแตก การประเมินผลข้างเคียง ระหว่างการศึกษาในมนุษย์ และการเฝ้าระวังทางระบาดวิทยา ของอุบัติการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ในผู้บริโภค<sup>9,10</sup> ซึ่งข้อมูลต่างๆ เหล่านี้ใช้ในการยื่นเพื่อขอขึ้นทะเบียนเป็นรายชื่อจุลินทรีย์ โพรไบโอติกในอาหาร ในส่วนการจัดกลุ่มโพรไบโอติกใน บทความนี้ขอยึดตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

## โพรไบโอติกที่สำคัญ

### *Lactobacillus*

*Lactobacillus* จัดเป็นยีสต์ที่ใหญ่ที่สุดของกลุ่ม แบคทีเรียที่ผลิตกรดแลคติก มีการนำจุลินทรีย์ในยีสต์นี้ ไปใช้ทางอุตสาหกรรมอย่างแพร่หลาย และมีกรกล่าวอ้าง ถึงประโยชน์ทางสุขภาพจากเชื้อยีสต์นี้จำนวนมากเช่นกัน *Lactobacillus* เป็นแบคทีเรียแกรมบวก รูปท่อนที่ไม่สร้าง เอนไซม์แคตาแลส และไม่สร้างสปอร์ สามารถผลิตกรดแลคติก ได้ทั้ง Homofermentative และ Heterofermentative และ ในบางสปีชีส์อาจผลิตได้ผ่านทั้งสองกลไกขึ้นกับสภาวะ โดย ส่วนใหญ่แล้ว *Lactobacillus* จะให้ผลิตภัณฑ์หลักเป็นกรด แลคติกชนิด L โดยสามารถพบผลผลิตเป็นกรดแลคติก ชนิด D ได้ในบางสปีชีส์<sup>16</sup> แบคทีเรียกลุ่มนี้มีความหลากหลาย ของลักษณะทางพีโนไทป์ ทางชีวเคมี และทางสรีรวิทยา ก่อนข้างมาก โดยมีความแตกต่างของปริมาณเบสกวานีน และไซโตซีน (guanine and cytosine (G+C) content) ภายในยีสต์อยู่ในช่วงระหว่าง 32-55 mol% ซึ่งเป็นช่วงที่ กว้างมากเมื่อเทียบกับยีสต์อื่นๆ<sup>3</sup>

*Lactobacillus* เป็นแบคทีเรียที่มักพบได้มากในระบบ ทางเดินอาหารของมนุษย์ นอกจากนี้ยังสามารถพบได้ที่ บริเวณอื่นของร่างกาย เช่น ช่องคลอด เป็นต้น แบคทีเรีย กลุ่มนี้จะสร้างกรดบริเวณที่เชื้ออยู่ ซึ่งพบว่าความเป็นกรด ทำให้สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียก่อโรคได้ หลายสายพันธุ์<sup>17</sup> นอกจากนี้แล้วยังพบว่าเชื้อในยีสต์ *Lactobacillus* มักเป็นเชื้อกลุ่มแรกๆ ร่วมกับเชื้อในยีสต์ *Bifidobacterium* ที่เข้าไปเจริญเติบโตในทางเดินอาหาร ของเด็กทารกแรกคลอด<sup>6</sup>

ในทางอุตสาหกรรมถือว่าเชื้อกลุ่ม *Lactobacilli* เป็นเชื้อที่มีความสำคัญมากเนื่องจากมักเป็นเชื้อที่ใช้การผลิตอาหารหมักดองต่างๆ เช่น โยเกิร์ต ซีส กะหล่ำปลีดอง (sauerkraut) ไวน์ เป็นต้น นอกจากนี้แล้วเชื้อ *Lactobacilli* ยังเป็นเชื้อที่ได้รับความสนใจและมีงานวิจัยศึกษาค่อนข้างมาก โดยได้มีการรายงานประโยชน์ของเชื้อต่อสุขภาพจำนวนมาก เช่น ความสามารถในการป้องกันการเกิดภาวะท้องเสียจากการใช้ยาปฏิชีวนะ<sup>18</sup> แต่สิ่งที่น่าสนใจอีกอย่างหนึ่งเกี่ยวกับเชื้อ *Lactobacillus* คือ การเพิ่มจำนวนของเชื้อกลุ่ม *Lactobacillus* ในลำไส้ภายหลังการรับประทาน ซึ่งพบว่าในบางครั้งเชื้อกลุ่มนี้มีการเกาะบริเวณลำไส้ได้ต่ำ ทำให้ในบางเชื้อบางสายพันธุ์ในยีสต์นี้จึงขาดคุณสมบัติของโพรไบโอติก<sup>19</sup>

แบคทีเรียในยีสต์ *Lactobacillus* ที่อยู่ในรายชื่อสายพันธุ์แบคทีเรียโพรไบโอติกตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขได้แก่ *L. acidophilus*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. paracasei*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius* และ *L. zae* (ดังแสดงในตารางที่ 1) นอกจากนี้ยังมีแบคทีเรียในยีสต์ *Lactobacillus* อื่นๆ ที่มีรายงานการใช้เป็นโพรไบโอติกในต่างประเทศ เช่น *L. casei*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. brevis*, *L. plantarum* และ *L. fermentum* เป็นต้น<sup>20</sup>

## Enterococcus

*Enterococcus* สามารถสร้างกรดแลคติกชนิด L(+) จากการหมักน้ำตาลแบบ homofermentative โดยอุณหภูมิที่เหมาะสมที่สุดในการเจริญคือ 37 องศาเซลเซียส แต่หลายสปีชีส์ก็สามารถเจริญได้ในช่วงอุณหภูมิตั้งแต่ 10-45 องศาเซลเซียส ลักษณะเฉพาะอย่างหนึ่งของ *Enterococcus* คือ จะให้ผลเป็นบวกในการทดสอบการเจริญใน 6.5% NaCl ที่อุณหภูมิ 10 และ 45 องศาเซลเซียส ซึ่งหมายถึงความสามารถในการเจริญเติบโตในที่เค็ม และเชื้อ *Enterococcus* หลายสายพันธุ์มีความทนต่อน้ำดีซึ่งเป็นคุณสมบัติหนึ่งของโพรไบโอติก<sup>21</sup>

*Enterococcus durans* และ *Enterococcus faecium* คือสายพันธุ์ที่จัดเป็นโพรไบโอติกของยีสต์นี้ อย่างไรก็ตามในต่างประเทศถึงแม้ว่า *E. faecium* จะเป็นเชื้อที่มีประวัตินในการใช้เพื่อป้องกันสภาวะท้องเสียจากการใช้ยาปฏิชีวนะมานาน<sup>18</sup> แต่เนื่องจากเชื้อดังกล่าวมีรายงานความเชื่อมโยงกับการเป็นเชื้อฉวยโอกาสและสามารถเกิดการดื้อยาได้ ดังนั้นเชื้อดังกล่าวจึงมีการใช้เป็นโพรไบโอติกที่สำคัญในสัตว์เป็นหลัก<sup>22,23</sup>

## Bifidobacterium

*Bifidobacterium* จัดเป็นยีสต์ที่สำคัญอีกยีสต์หนึ่งของเชื้อโพรไบโอติก โดยเชื้อกลุ่มนี้มีรายงานการค้นพบครั้งแรกจากการแยกเชื้อในอุจจาระของเด็กทารกที่เลี้ยงด้วยนมแม่เป็นแบคทีเรียแกรมบวก รูปท่อน เคลื่อนที่ไม่ได้ และเจริญเติบโตในภาวะที่ไม่มีออกซิเจน แบคทีเรียกลุ่มนี้ไม่ถูกจัดอยู่ในแบคทีเรียที่สามารถสร้างกรดแลคติกได้ เป็นแบคทีเรียที่พบได้ในทางเดินอาหารและช่องคลอดเช่นเดียวกับ *Lactobacillus*<sup>24</sup> เชื้อในยีสต์นี้มีหลายสปีชีส์ที่มีคุณสมบัติความเป็นโพรไบโอติก

แบคทีเรียในยีสต์ *Bifidobacterium* เป็นเชื้อกลุ่มที่พบได้มากที่สุดในช่วงวัยทารกหลังการคลอดประมาณ 3-4 เดือน หลังจากนั้นปริมาณของเชื้อกลุ่มนี้จะลดลง โดยเชื้อกลุ่มนี้ใช้ oligosaccharides ที่อยู่น้ำนมแม่เป็นแหล่งอาหาร โดยจะพบเชื้อ *B. bifidum*, *B. longum* subsp. *infantis* และ *B. breve* สามสายพันธุ์นี้มากที่สุดในอุจจาระของทารกที่เลี้ยงด้วยนมแม่ และเชื้อกลุ่มนี้จะลดปริมาณลงเหลือพบได้เพียงเล็กน้อยในผู้ใหญ่<sup>25</sup>

แบคทีเรียในยีสต์ *Bifidobacterium* ที่อยู่ในรายชื่อสายพันธุ์แบคทีเรียโพรไบโอติกตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขได้แก่ *B. adolescentis*, *B. animalis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. pseudolongum* ซึ่งเชื้อกลุ่ม *Bifidobacterium* เป็นเชื้ออีกกลุ่มหนึ่งที่มีการนำมาใช้ในผลิตภัณฑ์โพรไบโอติกอย่างมากในผลิตภัณฑ์อาหาร<sup>26</sup>

## Bacillus

*Bacillus* เป็นแบคทีเรียแกรมบวกที่สามารถสร้างสปอร์ได้ เป็นเชื้อที่เจริญเติบโตได้ทั้งที่มีและไม่มีออกซิเจน เชื้อในยีสต์ที่มีงานวิจัยเกี่ยวกับโพรไบโอติกได้แก่ *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus* และ *B. coagulans* โดยถึงแม้ว่า *B. Subtilis* และ *B. cereus* จะมีงานวิจัยที่แสดงให้เห็นคุณสมบัติของการเป็นโพรไบโอติก การจะนำเชื้อมาใช้จะเป็นโพรไบโอติกยังมีข้อจำกัดเนื่องจากในบางรายงานมีการพบการติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ<sup>27</sup> แต่เชื้อ *B. coagulans* เป็นเชื้อโพรไบโอติกที่มีข้อมูลงานวิจัยรองรับมากที่สุด โดยสามารถนำเชื้อมาใช้ในการป้องกันสภาวะท้องเสียจากการใช้ยาปฏิชีวนะ<sup>18</sup> และเป็นเชื้อที่สามารถนำมาใช้เป็นโพรไบโอติกได้ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข และในปี ค.ศ. 2020 เชื้อ *B. coagulans* ได้ถูกจัดไปอยู่ยีสต์ใหม่เป็นเชื้อ *Weizmannia coagulans*<sup>28</sup>

## Saccharomyces

จุลินทรีย์ในยีสต์ *Saccharomyces* เป็นยีสต์ ซึ่งจะแตกต่างจากโพรไบโอติกยีสต์อื่นซึ่งเป็นแบคทีเรีย โดยเชื้อในยีสต์ *Saccharomyces* นี้เป็นเชื้อที่มีความสำคัญในอุตสาหกรรมอาหารอีกยีสต์หนึ่ง เนื่องจากใช้ในการหมักตั้งแต่ขนมปัง ทำ kefir คอมบูชา ไปจนถึงเบียร์ ไวน์ นอกจากนี้เชื้อในยีสต์นี้ถือได้ว่าเป็นโพรไบโอติกที่มีความสำคัญคือ *Saccharomyces cerevisiae* subsp. *bouardii* (*S. bouardii*)<sup>20</sup> โดยเชื้อมาใช้ในการรักษาอาการท้องเสียซึ่งสามารถช่วยลดระยะเวลาการท้องเสียลง นอกจากนี้ยังพบว่าได้ผลดีเมื่อใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome)

ในประเทศไทยนอกจาก *S. bouardii* จะมีรายชื่ออยู่ในสายพันธุ์จุลินทรีย์โพรไบโอติกที่สามารถใช้ในอาหารได้แล้วยังมีการขึ้นทะเบียนในรูปแบบ Lyophilized เพื่อใช้เป็นยาในการป้องกันและรักษาโรคท้องร่วงในผู้ป่วยโรค

ท้องร่วงเฉียบพลัน ท้องร่วงในนักท่องเที่ยวและผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะ

## แบคทีเรียที่สร้างกรดแลคติกที่สำคัญอื่นๆ

### Streptococcus

เชื้อในยีสต์ *Streptococcus* เป็นแบคทีเรียแกรมบวก รูปร่างกลม ต่อกันเป็นสายหรือเป็นคู่ ไม่สร้างเอนไซม์แคตาเลส เจริญได้ทั้งในภาวะที่มีออกซิเจนและไม่มีออกซิเจน ผลิตกรดแลคติกชนิด L(+) เป็นผลิตภัณฑ์หลักจากการหมักน้ำตาลแบบ homofermentative อุณหภูมิที่เหมาะสมที่สุดในการเจริญโดยเฉลี่ยคือ 37 องศาเซลเซียส แต่อุณหภูมิสูงสุดและต่ำสุดที่เจริญได้จะแตกต่างกันไปตามแต่ละสปีชีส์<sup>30</sup> ถึงแม้เชื้อในยีสต์ *Streptococcus* อื่นๆ เช่น *Streptococcus pyogenes* หรือ *Streptococcus pneumoniae* จะมีความรุนแรงในการก่อโรค แต่เชื้อในยีสต์ *Streptococcus* ที่มีความสำคัญในอุตสาหกรรมอาหารคือ *Streptococcus thermophilus* เนื่องจากเป็นแบคทีเรียที่ใช้ในการหมักโยเกิร์ตโดยมักใช้คู่กับ *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*

*Streptococcus thermophilus* เป็นแบคทีเรียแกรมบวก ไม่ใช้ออกซิเจนในการเจริญ มีลักษณะเป็นรูปร่างกลม แบคทีเรียชนิดนี้สามารถรอดชีวิตที่ 60 องศาเซลเซียสได้ประมาณ 30 นาที แต่ไม่เติบโตที่อุณหภูมิ 10 องศาเซลเซียส ส่วนอุณหภูมิที่เหมาะสมที่สุดในการเจริญเติบโตมากที่สุดคือ 43 องศาเซลเซียส<sup>5</sup> เชื้อ *S. thermophilus* นิยมนำมาใช้ในการหมักเพื่อทำโยเกิร์ต เนื่องจากเชื้อจะเจริญได้ดีในน้ำนม โดย *S. thermophilus* จะลำเลียงน้ำตาล lactose ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์โดยใช้เอนไซม์ galactoside permease แล้วใช้เอนไซม์ lactase เปลี่ยน lactose เป็น glucose และ galactose ซึ่งเอนไซม์นี้มีบทบาทสำคัญในการลดปริมาณ lactose ในน้ำนมทำให้ผู้ที่ปัญหาในการย่อยน้ำตาล lactose (lactose intolerance) ในน้ำนมสามารถทานโยเกิร์ตได้ในการหมักโยเกิร์ตนอกจากเชื้อ *S. thermophilus* จะใช้น้ำตาล

lactose ได้ดีแล้วยังใช้ free amino acid จากน้ำนมด้วย นอกจากนี้การหมักเชื้อเพื่อเตรียมโยเกิร์ตมักใช้เชื้อคู่กับ *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* ซึ่ง *L. bulgaricus* จะสร้างสาร peptide ขึ้นมาเป็นอาหารให้แก่ *S. thermophilus* และเชื้อจะสร้างกรดแลคติกในรูป L(+) ซึ่งเมื่อปริมาณกรดเพิ่มมากขึ้นจน pH ลดลงเหลือประมาณ 4 เชื้อ *S. thermophilus* จะไม่สามารถเติบโตเพิ่มเติมได้อีก<sup>31</sup>

ถึงแม้ว่า *S. thermophilus* จะเป็นเชื้อที่มีบทบาทสำคัญในการทำโยเกิร์ต แต่คุณสมบัติของการเป็นโพรไบโอติกของเชื้อชนิดนี้ยังเป็นที่ถกเถียงกัน เนื่องจากข้อมูลของงานวิจัยต่างๆ ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเชื้อสามารถมีชีวิตและสามารถเกาะติดกับเยื่อเมือกหรือเซลล์ผิวเยื่อของมนุษย์หรือเซลล์ไลนินได้หรือไม่<sup>32</sup>

### Lactococcus

แบคทีเรียในยีสันนี้เป็นแบคทีเรียแกรมบวก รูปร่างกลม มักจะอยู่เป็นคู่หรือสายสั้นๆ เคลื่อนที่ได้ และไม่สร้างสปอร์ สามารถผลิตกรดแลคติกชนิด L(+) จากการหมักน้ำตาล และมีปริมาณของเบส G+C อยู่ที่ 34-43 mol% อุณหภูมิที่เหมาะสมที่สุดในการเจริญคือ 30 องศาเซลเซียส และยังสามารถเจริญได้ที่อุณหภูมิต่ำถึง 10 องศาเซลเซียสได้<sup>33</sup> โดยแบคทีเรียในยีสันนี้มีความสำคัญในอุตสาหกรรมผลิตอาหารที่ใช้ในการหมักเช่นกัน เชื้อที่มีรายงานวิจัยว่าอาจมีคุณสมบัติการเป็นโพรไบโอติกในยีสันนี้คือ *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis* ซึ่งนอกเหนือจากคุณสมบัติโพรไบโอติกยังมีรายงานว่ามีความสามารถในการยึดเกาะกับเซลล์เยื่อของคลอดได้ดี แต่อย่างไรก็ตามยังต้องมีข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติมในการยืนยันคุณสมบัติการเป็นโพรไบโอติก<sup>34</sup>

### Leuconostoc

แบคทีเรียในยีสันนี้เป็นแบคทีเรียแกรมบวก รูปร่างกลม การจัดเรียงตัวเป็นเดี่ยว เป็นคู่หรือเป็นสาย สามารถผลิตกรด

แลคติกชนิด D จากการหมักน้ำตาลแบบ heterofermentative อุณหภูมิที่เหมาะสมต่อการเจริญอยู่ในช่วง 25-30 องศาเซลเซียส และอุณหภูมิมากกว่า 40 องศาเซลเซียสเชื้อจะอ่อนแอลง โดย pH ที่เชื้อเติบโตได้ดีที่อยู่ระหว่าง 6-7 และเมื่อ pH ต่ำกว่า 5 แบคทีเรียชนิดนี้จะถูกยับยั้งการเจริญเติบโต<sup>35</sup> เชื้อที่มีรายงานว่าอาจมีคุณสมบัติการเป็นโพรไบโอติกในยีสันนี้คือ *Leuconostoc mesenteroides*<sup>36</sup>

### ผลิตภัณฑ์จากโพรไบโอติก

เนื่องจากความนิยมของการใช้โพรไบโอติกที่เพิ่มมากขึ้น ทำให้เกิดการพยายามสร้างจุดขายในผลิตภัณฑ์ต่างๆ ซึ่งในปัจจุบันมีรูปแบบของอาหารโพรไบโอติกมากมายหลายรูปแบบ ทั้งแบบในรูปโยเกิร์ต ผงชงละลายน้ำ/นม อาหารเสริมในรูปแบบแคปซูล เป็นต้น สิ่งที่สำคัญในการจะจัดผลิตภัณฑ์ว่าเป็นโพรไบโอติกนอกจากจะต้องใช้รายชื่อจุลินทรีย์ที่ใช้ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขแล้ว ข้อสำคัญอีกประการคือปริมาณจุลินทรีย์ชนิดนั้นต้องมีชีวิตมากเพียงพอจนถึงเวลาที่บริโภค โดยตามข้อกำหนดจุลินทรีย์โพรไบโอติกจะต้องยังมีชีวิตอยู่คงเหลือในผลิตภัณฑ์ไม่น้อยกว่า  $10^6$  CFU ต่ออาหาร 1 กรัม<sup>9,10</sup> ตลอดอายุการเก็บรักษาของอาหาร นอกจากนี้แล้วผลิตภัณฑ์ดังกล่าวยังต้องผ่านเกณฑ์การตรวจสอบเชื้อปนเปื้อนทั่วไปตามข้อกำหนดเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์นั้นๆ ไม่มีเชื้อที่เป็นอันตรายปนเปื้อน

สิ่งสำคัญอีกประการหนึ่งคือการกล่าวอ้างถึงประโยชน์ทางสุขภาพหรือ health claim ซึ่งแม้จะมีข้อมูลในการศึกษาเกี่ยวกับประโยชน์ของจุลินทรีย์โพรไบโอติกอย่างมากมาย แต่การที่ผลิตภัณฑ์จะกล่าวอ้างถึงประโยชน์ทางสุขภาพจำเป็นต้องมีการส่งข้อมูลเพื่อขออนุญาตในการกล่าวอ้าง อย่างไรก็ตามผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดปัจจุบันกลับพบว่ามีหลายรายนำเสนอข้อมูลของโพรไบโอติกโดยให้เข้าใจว่าเป็นข้อมูลของตัวผลิตภัณฑ์อย่างกว้างขวาง ซึ่งทำให้เกิดการเข้าใจผิดของผู้บริโภคได้

## ผลของโพรไบโอติกต่อสุขภาพ

จากข้อมูลที่กำลังมาข้างหน้าจะเห็นได้ว่าประโยชน์ที่เห็นเด่นชัดของโพรไบโอติกที่ใช้ในมนุษย์มักจะเกี่ยวข้องกับสมดุลในระบบทางเดินอาหาร ไม่ว่าจะเป็นการลดระยะเวลาหรือป้องกันสภาวะท้องเสียจากการใช้ยาปฏิชีวนะหรือการติดเชื้อจากแบคทีเรียก่อโรคชนิดอื่น<sup>18</sup> แต่อย่างไรก็ตามก็มีการศึกษาอื่นๆ ที่มีการนำโพรไบโอติกมาใช้ เช่น ในภาวะลำไส้แปรปรวน เสริมในการรักษาการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* เป็นต้น<sup>5</sup> ซึ่งข้อมูลการศึกษาดังกล่าวอาจจะต้องพิจารณาในจุลินทรีย์แต่ละชนิด ซึ่งหากมีข้อมูลไม่มากเพียงพอจะไม่สามารถใช้ในการกล่าวอ้างด้านสุขภาพได้

นอกจากนี้แล้วยังมีงานวิจัยที่พยายามศึกษาเกี่ยวกับโพรไบโอติกและระบบภูมิคุ้มกัน เช่น การเสริมสร้างภูมิคุ้มกันหรือสภาวะการแพ้ โดยมีงานวิจัยพบว่าในเด็กทารกที่มีภาวะการแพ้อาหารมีการพบการเสียสมดุลของแบคทีเรียในระบบทางเดินอาหาร โดยพบการลดลงของจำนวนเชื้อกลุ่ม *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* และ *Enterococcus* และมีการเพิ่มจำนวนของเชื้อกลุ่ม coliform, *Staphylococcus aureus* และ *Clostridium* spp. จากข้อมูลดังกล่าวจึงอาจกล่าวได้ว่าชนิดและจำนวนของเชื้อแบคทีเรียที่อยู่ในร่างกายสามารถส่งผลกระทบต่อกระบวนการแพ้ได้ แต่อย่างไรก็ตามการจะสรุปข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการแพ้อาหารยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม<sup>37</sup>

สิ่งที่ต้องคำนึงถึงอีกประการคือการกล่าวอ้างประโยชน์ของโพรไบโอติกต่อสุขภาพ ในบางยีนส์จะมีเชื่อที่ถือว่ามีความปลอดภัยต่อมนุษย์สูงเช่น ยีนส์ *Lactobacillus* และ *Bifidobacterium* ซึ่งจะเป็นยีนส์ที่มีสายพันธุ์เชื้อโพรไบโอติกจำนวนมาก แต่ในบางยีนส์เชื้อต่างสายพันธุ์มีความแตกต่างของผลต่อสุขภาพ ตัวอย่างเช่น ยีนส์ *Streptococcus* เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่พยายามทำการศึกษาผลของโพรไบโอติกต่อการควบคุมระดับคอเลสเตอรอลในกระแสเลือดหรือแม้กระทั่งการลดอัตราการเกิดมะเร็ง ซึ่งข้อมูลของ

งานวิจัยเกี่ยวกับเรื่องต่างๆ ดังกล่าวยังมีอยู่อย่างจำกัด ดังนั้นการกล่าวอ้างประโยชน์ของโพรไบโอติกต่อสุขภาพจำเป็นต้องทราบว่าเป็นประโยชน์ที่เกิดขึ้นกับร่างกายเป็นผลของโพรไบโอติกที่เกิดในระดับของ genus, species, subspecies หรือ strain และมีข้อมูลของงานวิจัยที่สามารถกล่าวอ้างได้มากน้อยเพียงใด และในปัจจุบันมีการกล่าวถึงการปรับสมดุลไมโครไบโอมโดยการใช้จุลินทรีย์โพรไบโอติก แต่อย่างไรก็ตามงานวิจัยที่เกี่ยวข้องและชี้ให้เห็นความสัมพันธ์ดังกล่าวเริ่มมีมากขึ้น และหลายการศึกษาแสดงให้เห็นผลของโพรไบโอติก แต่การสรุปผลควรมีข้อมูลที่มากขึ้น

ถึงแม้ว่าการจะกล่าวอ้างถึงการนำโพรไบโอติกมาใช้ในผลิตภัณฑ์จะต้องมีการแสดงให้เห็นถึงชนิดและปริมาณเชื้อ แต่การบริโภคอาหารที่ได้จากการใช้เชื้อจุลินทรีย์ในกลุ่มที่สร้างกรดแลคติกหรือจุลินทรีย์โพรไบโอติกหมักก็พบว่ามีประโยชน์ต่อร่างกาย ซึ่งถึงแม้จะไม่ได้มาจากตัวจุลินทรีย์โดยตรงแต่เป็นผลของเมตาโบไลต์ที่ได้จากการหมัก<sup>38</sup> เช่น thiamine (B1), riboflavin (B2), biotin (B7), cobalamin (B12), folic acid (B9), gamma-aminobutyric acid (GABA), bioactive Peptides, conjugated linoleic acid เป็นต้น

## บทสรุป

เนื่องจากกระแสความนิยมอาหารเพื่อสุขภาพที่มีมาอย่างต่อเนื่อง โพรไบโอติกจึงเป็นที่กล่าวอ้างถึงประโยชน์ที่ส่งเสริมสุขภาพอย่างสม่ำเสมอ อย่างไรก็ตามในผลิตภัณฑ์สุขภาพใดที่ใช้โพรไบโอติกจะต้องปฏิบัติตามข้อกำหนดของกระทรวงสาธารณสุข โดยมีการกำหนดทั้งชนิดและปริมาณของจุลินทรีย์โพรไบโอติก โดยจุลินทรีย์เหล่านี้ต้องมีคุณสมบัติพื้นฐานของโพรไบโอติกและจะต้องไม่มีคุณสมบัติที่ก่อให้เกิดผลเสียต่อร่างกายมนุษย์ นอกจากนี้แล้วการจะกล่าวอ้างประโยชน์ต่อสุขภาพของผลิตภัณฑ์โพรไบโอติกจำเป็นต้องมีข้อมูลการศึกษาที่มีความเชื่อถือและมากเพียงพอจึงจะสามารถกล่าวอ้างได้



## เอกสารอ้างอิง

1. Wang Y, Wu J, Lv M, Shao Z, Hungwe M, Wang J, Bai X, Xie J, Wang Y, Geng W, *Metabolism Characteristics of Lactic Acid Bacteria and the Expanding Applications in Food Industry*. Front Bioeng Biotechnol, 2021; 9:612285.
2. Drinan DF, Robin S, Cogan TM, *Citric acid metabolism in hetero- and homofermentative lactic acid bacteria*. Appl Environ Microbiol, 1976; 31(4):481-6.
3. Axelsson L. Lactic Acid Bacteria: Classification and Physiology. In: Salminen S, Wright AV, Ouwehand A, editors. Microbiological and Functional Aspects. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Marcel Dekker; 1993; 1-66.
4. Sanders ME, *Probiotics: definition, sources, selection, and uses*. Clin Infect Dis, 2008. 46 Suppl 2:S58-61; discussion S144-51.
5. Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, Dimitriadi D, Gyftopoulou K, Skarmoutsou N, Fakiri EM, *Health benefits of probiotics: a review*. ISRN Nutr, 2013. 2013; 481651.
6. Walker WA, *Initial intestinal colonization in the human infant and immune homeostasis*. Ann Nutr Metab, 2013. 63 Suppl 2:8-15.
7. Holzapfel WH, Haberer P, Geisen R, Bjorkroth J, Schillinger U, *Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition*. Am J Clin Nutr, 2001. 73(2 Suppl):365S-373S.
8. Björkroth, J., & Koort, J. (2016). *Lactic Acid Bacteria: Taxonomy and Biodiversity. Reference Module in Food Science*.
9. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การใช้จุลินทรีย์โพรไบโอติกในอาหาร (ฉบับที่ 339) ลงวันที่ 27 มิถุนายน พ.ศ. 2554.
10. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 346) พ.ศ. 2555 เรื่อง การใช้จุลินทรีย์โพรไบโอติกในอาหาร (ฉบับที่ 2).
11. Tulumoglu S, Yuksekdog ZN, Beyatli Y, Simsek O, Cinar B, Yasar E, *Probiotic properties of lactobacilli species isolated from children's feces*. Anaerobe, 2013; 24:36-42.
12. Brink M, Todorov SD, Martin JH, Senekal M, Dicks LM, *The effect of prebiotics on production of antimicrobial compounds, resistance to growth at low pH and in the presence of bile, and adhesion of probiotic cells to intestinal mucus*. J Appl Microbiol, 2006; 100(4):813-20.
13. Tinrat S, Saraya S, Traidej Chomnawang M, *Isolation and characterization of Lactobacillus salivarius MTC 1026 as a potential probiotic*. J Gen Appl Microbiol, 2011; 57(6):365-78.
14. Pitino I, Randazzo CL, Mandalari G, Lo Curto A, Faulks RM, Le Marc Y, Bisignano C, Caggia C, Wickham MS, *Survival of Lactobacillus rhamnosus strains in the upper gastrointestinal tract*. Food Microbiol, 2010; 27(8):1121-7.
15. Markowiak-Kopec P, Slizewska K, *The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome*. Nutrients, 2020; 12(4).
16. Calasso, M., & Gobbetti, M. (2011). *Lactic Acid Bacteria / Lactobacillus spp.: Other Species. Encyclopedia of Dairy Sciences, 125–131*. doi:10.1016/b978-0-12-374407-4.00265-x .
17. Makarova K, Slesarev A, Wolf Y, Sorokin A, Mirkin B, Koonin E, Pavlov A, Pavlova N, Karamychev V, Polouchine N, Shakhova V, Grigoriev I, Lou Y, Rohksar D, Lucas S, Huang K, Goodstein DM, Hawkins T, Plengvidhya V, Welker D, Hughes J, Goh Y, Benson A, Baldwin K, Lee JH, Diaz-Muniz I, Dosti B, Smeianov V, Wechter W, Barabote R, Lorca G, Altermann E, Barrangou R, Ganesan B, Xie Y, Rawsthorne H, Tamir D, Parker C, Breidt F, Broadbent J, Hutkins R, O'Sullivan D, Steele J, Unlu G, Saier M, Klaenhammer T, Richardson P, Kozyavkin S, Weimer B, Mills D, *Comparative genomics of the lactic acid bacteria*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006; 103(42):15611-6.
18. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG, *Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2012; 307(18):1959-69.



19. Walter J, *Ecological role of lactobacilli in the gastrointestinal tract: implications for fundamental and biomedical research*. Appl Environ Microbiol, 2008; 74(16):4985-96.
20. Fijan S, *Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature*. Int J Environ Res Public Health, 2014; 11(5):4745-67.
21. Švec, P. and Franz, C.M. (2014). The genus Enterococcus. In Lactic Acid Bacteria (eds W.H. Holzapfel and B.J. Wood). <https://doi.org/10.1002/9781118655252.ch15>.
22. DiRienzo DB, *Effect of probiotics on biomarkers of cardiovascular disease: implications for heart-healthy diets*. Nutr Rev, 2014; 72(1):18-29.
23. Bednorz C, Guenther S, Oelgeschlager K, Kinnemann B, Pieper R, Hartmann S, Tedin K, Semmler T, Neumann K, Schierack P, Bethe A, Wieler LH, *Feeding the probiotic Enterococcus faecium strain NCIMB 10415 to piglets specifically reduces the number of Escherichia coli pathotypes that adhere to the gut mucosa*. Appl Environ Microbiol, 2013; 79(24):7896-904.
24. Chen J, Cai W, Feng Y, *Development of intestinal bifidobacteria and lactobacilli in breast-fed neonates*. Clin Nutr, 2007; 26(5):559-66.
25. Avershina E, Storro O, Oien T, Johnsen R, Wilson R, Egeland T, Rudi K, *Bifidobacterial succession and correlation networks in a large unselected cohort of mothers and their children*. Appl Environ Microbiol, 2013; 79(2):497-507.
26. Hidalgo-Cantabrana C, Delgado S, Ruiz L, Ruas-Madiedo P, Sanchez B, Margolles A, *Bifidobacteria and Their Health-Promoting Effects*. Microbiol Spectr, 2017; 5(3).
27. Oggioni MR, Pozzi G, Valensin PE, Galieni P, Bigazzi C, *Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of Bacillus subtilis*. J Clin Microbiol, 1998; 36(1):325-6.
28. Gupta RS, Patel S, Saini N, Chen S, *Robust demarcation of 17 distinct Bacillus species clades, proposed as novel Bacillaceae genera, by phylogenomics and comparative genomic analyses: description of Robertmurraya kyonggiensis sp. nov. and proposal for an emended genus Bacillus limiting it only to the members of the Subtilis and Cereus clades of species*. Int J Syst Evol Microbiol, 2020; 70(11):5753-5798.
29. McFarland LV. *Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea*. Travel Med Infect Dis. 2007; 5:97-105.
30. Toit, M. du, Huch, M., Cho, G.-S., & Franz, C. M. A. P. (2014). *The genus Streptococcus*. Lactic Acid Bacteria, 457–505. doi:10.1002/9781118655252.
31. Cogan, T. M. (2011). *Introduction | History of Dairy Bacteriology*. Encyclopedia of Dairy Sciences, 26–33. doi:10.1016/b978-0-12-374407-4.00543-4.
32. Martinovic A, Cocuzzi R, Arioli S, Mora D, *Streptococcus thermophilus: To Survive, or Not to Survive the Gastrointestinal Tract, That Is the Question!* Nutrients, 2020; 12(8).
33. Mills, S., Ross, R. P., & Coffey, A. (2011). *Lactic Acid Bacteria | Lactococcus lactis* Encyclopedia of Dairy Sciences, 132–137. doi:10.1016/b978-0-12-374407-4.00266-1.
34. Gao Y, Lu Y, Teng KL, Chen ML, Zheng HJ, Zhu YQ, Zhong J, *Complete genome sequence of Lactococcus lactis subsp. lactis CV56, a probiotic strain isolated from the vaginas of healthy women*. J Bacteriol, 2011; 193(11):2886-7.
35. Holland, R., & Liu, S.-Q. (2011). *Lactic Acid Bacteria | Leuconostoc spp.* Encyclopedia of Dairy Sciences, 138–142. doi:10.1016/b978-0-12-374407-4.00267-3.
36. Benmechernene Z, Chentouf HF, Yahia B, Fatima G, Quintela-Baluja M, Calo-Mata P, Barros-Velazquez J, *Technological aptitude and applications of Leuconostoc mesenteroides bioactive strains isolated from Algerian raw camel milk*. Biomed Res Int, 2013; 2013:418132.
37. Bauer R, du Toit M, Kossmann J, *Influence of environmental parameters on production of the acrolein precursor 3-hydroxypropionaldehyde by Lactobacillus reuteri DSMZ 20016 and its accumulation by wine lactobacilli*. Int J Food Microbiol, 2010; 137(1):28-31.
38. Linares DM, Gomez C, Renes E, Fresno JM, Tomadijo ME, Ross RP, Stanton C, *Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria with Potential to Design Natural Biofunctional Health-Promoting Dairy Foods*. Front Microbiol, 2017; 8:846.



## บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-016-09-2564

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 9 กันยายน 2564

วันที่หมดอายุ: 8 กันยายน 2565

## โรคเยื่อบุตาอักเสบและการรักษาด้วยยา

จิรัชญา วงศ์สอาดสกุล, ภ.บ.(บริหารเภสัชกรรม)

รุจิภาส เล่าห์บุตรี, ภ.บ.(บริหารเภสัชกรรม)

ธีรต์ถ์ เหลืองมันคง, ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชวิทยา), Ph.D.(Biopharmacy)

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

### บทคัดย่อ

โรคเยื่อบุตาอักเสบสามารถแบ่งได้ตามสาเหตุและวิธีการรักษา ดังนี้ 1) การติดเชื้อไวรัส ซึ่งมักเกิดจากเชื้อ adenovirus ผู้ป่วยมักมีอาการตาแดง มีสารคัดหลั่งเป็นน้ำ หรืออาจมีอาการทางระบบทางเดินหายใจร่วมด้วย โดยทั่วไปมักหายได้เองหรือจากการใช้ยารักษาตามอาการร่วมด้วย 2) การติดเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งเชื้อที่เป็นสาเหตุหลัก คือ *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* และ *Streptococcus pneumoniae* ผู้ป่วยมักมีอาการปวดแสบ ระคายเคือง พบสารคัดหลั่งเป็นมูกปนหนองไหลออกจากดวงตา การรักษามักใช้ยาหยอดตาต้านเชื้อแบคทีเรียที่ออกฤทธิ์กว้างเพื่อครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบ ไม่แนะนำให้ใช้ยาหยอดตาสเตียรอยด์เนื่องจากอาจทำให้การติดเชื้อรุนแรงขึ้น 3) การแพ้สิ่งกระตุ้น เช่น ไรฝุ่น เกสรดอกไม้ ผู้ป่วยมักมีอาการคันตาทั้งสองข้าง ตาแดง มีสารคัดหลั่งเป็นน้ำ การรักษาที่สำคัญที่สุด คือ การสืบหาสาเหตุและหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้นที่เป็นสาเหตุของโรคเยื่อบุตาอักเสบจากการแพ้ ทั้งนี้สามารถใช้ยาหยอดตาต้านฮิสตามีนร่วมกับยาหยอดตาที่มีฤทธิ์ลดหลอดเลือด หรือใช้ยาหยอดตาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์เพื่อบรรเทาอาการได้ เนื่องจากพบโรคเยื่อบุตาอักเสบได้บ่อยและผู้ป่วยมักเริ่มต้นการรักษาที่ร้านยา ดังนั้นเภสัชกรจึงควรสืบหาสาเหตุ วินิจฉัยอาการเบื้องต้น รวมทั้งสามารถให้คำแนะนำในการใช้ยาที่ถูกต้อง เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยามากที่สุด

### คำสำคัญ

โรคเยื่อบุตาอักเสบ, ตาแดง, ยาหยอดตา

## วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. ระบุสาเหตุของการเกิดโรคเยื่อบุตาอักเสบประเภทต่าง ๆ
2. วินิจฉัยและประเมินความรุนแรงของโรคเยื่อบุตาอักเสบเบื้องต้นได้
3. เลือกยารักษาโรคเยื่อบุตาอักเสบที่เหมาะสมได้

## โรคเยื่อบุตาอักเสบ

โรคเยื่อบุตาอักเสบ (conjunctivitis) เกิดจากการอักเสบบริเวณเยื่อบุดวงตา (conjunctiva) ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะตาแดง ซึ่งเป็นอาการแสดงที่สำคัญและพบได้ชัดเจนที่สุด โรคนี้เกิดได้ทั้งแบบฉับพลันและเรื้อรัง แม้ว่าส่วนใหญ่มักหายได้เอง แต่ก็อาจส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน รวมทั้งทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น การสูญเสียทัศนวิสัยในการมองเห็น การเกิดแผลที่กระจกตา<sup>1</sup> เป็นต้น โรคเยื่อบุตาอักเสบเกิดได้จากหลายสาเหตุ ซึ่งวิธีการรักษาโรคเยื่อบุตาอักเสบจากแต่ละสาเหตุมีความแตกต่างกัน

## ประเภทของโรคเยื่อบุตาอักเสบ

โรคเยื่อบุตาอักเสบสามารถแบ่งประเภทตามสาเหตุได้ดังนี้<sup>1-3</sup>

### Viral conjunctivitis

ไวรัสเป็นสาเหตุของโรคเยื่อบุตาอักเสบมากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยทั้งหมด เนื่องจากไวรัสสามารถติดต่อกันได้โดยง่ายจากการสัมผัสโดยตรงกับผู้ติดเชื้อ ซึ่ง adenovirus เป็นสาเหตุที่พบมากที่สุด (ร้อยละ 65-90) อาการแสดงที่พบบ่อยสามารถแบ่งได้เป็นสองลักษณะ คือ 1) pharyngoconjunctival fever ได้แก่ ไข้สูง คอหอยอักเสบ เยื่อบุตาอักเสบแดงทั้งสองข้างโดยมักเป็นเพียงข้างเดียวแล้วจึงเป็นอีกข้างหนึ่งในไม่กี่วันถัดมา ทั้งนี้อาจพบต่อมน้ำเหลืองบริเวณหน้าหูโต (preauricular lymphadenopathy) ร่วมด้วย

และ 2) epidemic keratoconjunctivitis ซึ่งมีอาการที่รุนแรงกว่า ได้แก่ สารคัดหลั่งที่ตาเป็นน้ำ ตาแดง เยื่อบุตาขาวบวม (chemosis) กระจกตาอักเสบ (keratitis) ต่อมน้ำเหลืองฝั่งใดฝั่งหนึ่งของร่างกายโต (ipsilateral lymphadenopathy) นอกจากนี้อาจพบการติดเชื้อ herpes simplex หรือ herpes zoster ในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยจะมีอาการคล้ายกับการติดเชื้อ adenovirus แต่ในบางรายอาจพบอาการปวดตาหรือการมองเห็นไม่ชัดได้<sup>4,5</sup>

### Bacterial conjunctivitis

สามารถแบ่งภาวะเยื่อบุตาอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียตามระยะเวลาการเกิดโรคได้ดังนี้

**Hyperacute bacterial conjunctivitis** เป็นการติดเชื้อที่เยื่อบุตาซึ่งมีอาการเฉียบพลันและรุนแรง หากไม่รักษาจะทำให้เกิดการติดเชื้อที่กระจกตาจนตาบอดได้<sup>4</sup> เชื้อที่พบได้บ่อย คือ *Neisseria gonorrhoeae* และยังสามารถพบ *Neisseria meningitidis* ได้เช่นกัน ซึ่งอาการแสดงที่เกิดขึ้นจะเหมือนกัน โดยเริ่มจากตาแดง รู้สึกกระคายเคือง สารคัดหลั่งเป็นหนองสีเหลืองเขียวไหลออกจากดวงตา (yellow-green purulent discharge) โดยเฉพาะช่วงตื่นนอน เปลือกตาและเยื่อตาบวมมาก กดเจ็บตรงต่อมน้ำเหลืองบริเวณหน้าหู การติดเชื้ออาจเกิดได้จากการสัมผัสบริเวณอวัยวะเพศมาสู่ดวงตา ซึ่งพบมากในเด็กทารกแรกเกิดที่มีมารดาเป็นโรคหนองใน โดยทารกมักจะมีสารคัดหลั่งไหลที่ตาทั้งสองข้างหลังคลอด 3-5 วัน นอกจากนี้ผู้ที่ติดเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* มักจะติดเชื้อ *Chlamydia trachomatis* ร่วมด้วย จึงจำเป็นต้องรักษาด้วยยาที่ครอบคลุมเชื้อทั้งสองกลุ่ม<sup>1</sup>

**Acute bacterial conjunctivitis** โดยเชื้อที่พบได้บ่อยในเด็ก คือ *Streptococcus pneumoniae* และ *Haemophilus influenzae* สำหรับเชื้อที่พบบ่อยในผู้ใหญ่คือ *Staphylococcus aureus* นอกจากนี้ยังสามารถพบเชื้อแกรมลบ เช่น *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.* และ *Moraxella spp.* อาการแสดงของการติดเชื้อ ได้แก่

ปวดแสบ ระคายเคือง สารคัดหลั่งเป็นมูกปนหนองไหลออกจากดวงตา (mucopurulent discharge) นอกจากนี้ผู้ป่วยมักมีอาการคันตาไม่ขึ้นตอนตื่นนอนเนื่องจากเปลือกตาติดกัน หรืออาจพบเปลือกตาบวมเล็กน้อย ภาวะนี้จะเกิดอาการซ้ำกว่า hyperacute bacterial conjunctivitis ที่เกิดจากเชื้อ *Neisseria spp.*<sup>1</sup>

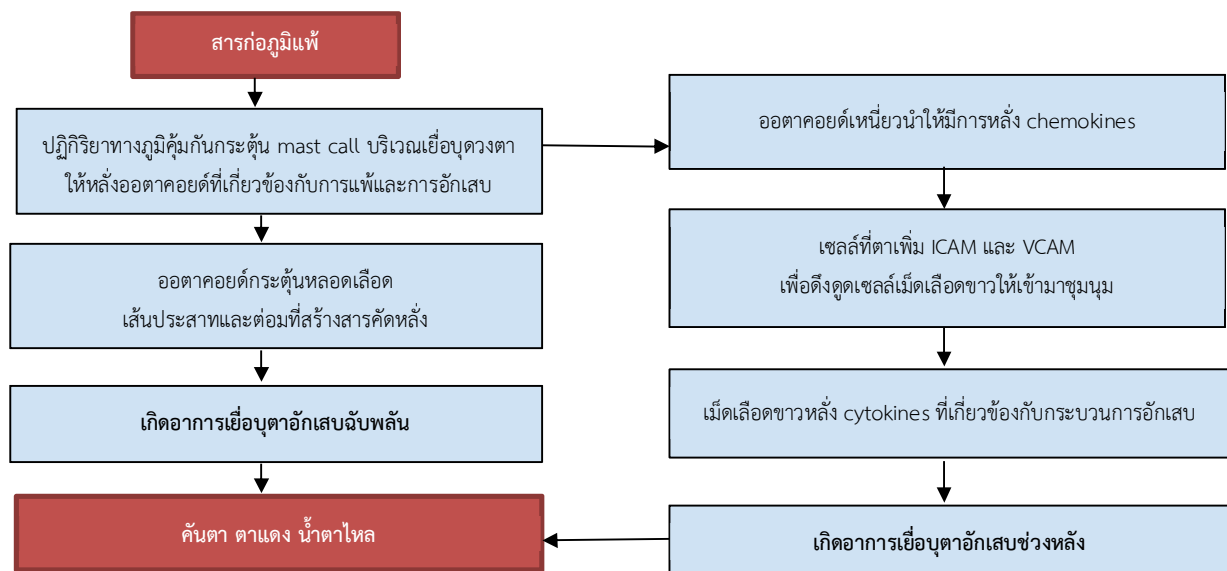
**Chronic bacterial conjunctivitis** มักมีสาเหตุจาก *Staphylococcus spp.* เช่นเดียวกับ acute bacterial conjunctivitis แต่ระยะเวลาในการเกิดยาวนานกว่า 4 สัปดาห์ โดยในผู้ป่วยบางรายอาจเกิดภาวะเปลือกตาอักเสบ (blepharitis) ร่วมด้วย อาการแสดงที่พบได้ เช่น คันตา แสบร้อน มีขี้ตามากในตอนเช้า ลืมตาลำบาก<sup>1,2</sup>

### Allergic conjunctivitis

เกิดจากการได้รับสิ่งกระตุ้นซึ่งไวต่อระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยมากกว่าปกติ สิ่งกระตุ้นที่พบบ่อย ได้แก่ ไรฝุ่น แมลง เกสรดอกไม้ เป็นต้น โดยอาการแสดงที่เด่นชัด คือ อาการคัน ซึ่งมักเป็นทั้งสองข้าง รวมทั้งสามารถพบตาแดง น้ำตาไหล เปลือกตาบวมเล็กน้อยได้ ผู้ป่วยมักจะมีประวัติโรค atopic dermatitis, allergic rhinitis หรือ asthma ร่วมด้วย<sup>1</sup>

**พยาธิสภาพ**<sup>6-10</sup> เมื่อผู้ป่วยได้รับสิ่งกระตุ้น เช่น เชื้อก่อโรค สารก่อภูมิแพ้ ปฏิกริยาทางภูมิคุ้มกันชนิด IgE-mediated

hypersensitivity reaction จะทำงาน โดยเริ่มต้นจาก antigen-presenting cells (APC) บริเวณเยื่อตาหรือบริเวณใกล้เคียงที่เปลี่ยนแปลงให้สิ่งกระตุ้น (allergen) เหนี่ยวนำเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันจนทำให้ mast cell บริเวณเยื่อตาแตกและหลั่ง histamine, tryptase, prostaglandin และ leukotriene ออกตาคอยด์เหล่านี้ทำให้หลอดเลือด เส้นประสาท และต่อมที่สร้างสารคัดหลั่งทำงาน เกิดอาการตาแดง คันตา น้ำตาไหล<sup>10</sup> ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นเป็นแบบฉับพลันหลังจากได้รับสิ่งกระตุ้นประมาณ 30-40 นาที (acute-phase) นอกจากนี้สารก่อภูมิแพ้ยังทำให้เกิดปฏิกริยาช่วงหลัง (late-phase) จากการที่ออกตาคอยด์ซึ่งหลั่งจาก mast cell เหนี่ยวนำให้เซลล์บริเวณเยื่อตาทำงานโดยหลั่ง chemokines รวมทั้งเพิ่มปริมาณ intracellular adhesion molecule (ICAM) และ vascular cell adhesion molecule (VCAM) มากขึ้นเพื่อดึงดูดเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ ให้เดินทางมาสะสมที่ดวงตา เม็ดเลือดขาวเหล่านี้จะหลั่ง cytokines ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ เช่น interleukin (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 และ macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 $\alpha$ ) ส่งผลให้เยื่อตาเกิดอาการอักเสบมากขึ้น ซึ่งปฏิกริยาภูมิแพ้ในช่วงหลังเกิดเมื่อสัมผัสกับตัวกระตุ้นแล้ว 6-72 ชั่วโมง<sup>9</sup> โดยกลไกการเกิดเยื่อตาอักเสบจากภูมิแพ้สรุปได้ดังรูปที่ 1



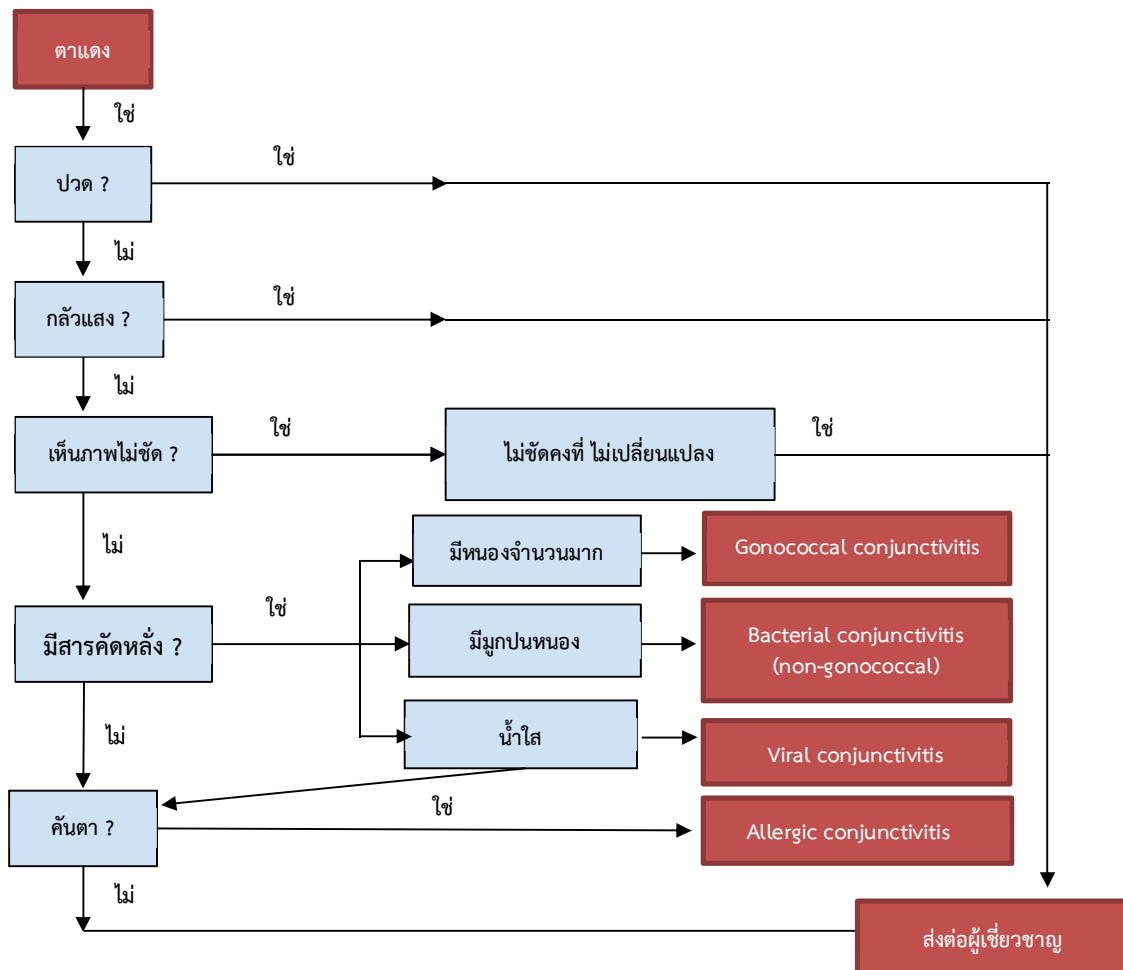
รูปที่ 1 พยาธิสภาพการเกิด allergic conjunctivitis (ICAM = intracellular adhesion molecule, VCAM = vascular cell adhesion molecule)

## การวินิจฉัยเบื้องต้น

ในการวินิจฉัยขั้นต้นจะต้องทำการสืบค้นอาการที่นำไปสู่ภาวะอันตราย หากพบว่าผู้ป่วยมีอาการใดอาการหนึ่งต่อไปนี้ ได้แก่ สูญเสียการมองเห็น ปวดตาระดับปานกลางถึงมาก มีหนองไหลออกจากดวงตามาก (severe purulent discharge) มีความผิดปกติที่กระจกตาาร่วมด้วย พบแผลที่เยื่อบุดวงตา ตอบสนองต่อการรักษาน้อย มีการกลับเป็นเยื่อบุตาอักเสบซ้ำ หรือมีประวัติการติดเชื้อ herpes simplex virus เช่นเดียวกับกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติใส่คอนแทคเลนส์ มีภาวะกลัวแสง (photophobia) หรือจำเป็นต้องได้รับ

สเตียรอยด์ ควรส่งตัวผู้ป่วยไปรักษากับจักษุแพทย์ทันที ทั้งนี้ผู้ป่วยที่อาการของเยื่อบุตาอักเสบไม่ดีขึ้นหลังดูแลรักษาเบื้องต้นภายใน 1 สัปดาห์ควรพบแพทย์เช่นกัน สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการปวดตา กลัวแสงหรือมองเห็นภาพไม่ชัด (blurred vision) ร่วมด้วย กรณีเหล่านี้มักไม่ได้เกิดจากเยื่อบุตาอักเสบแต่อาจแสดงถึงการมีความผิดปกติที่ลูกตาหรือกระบอกตา ซึ่งเป็นอาการที่ไม่สามารถรักษาในร้านยาได้เช่นกัน<sup>1,2</sup>

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีภาวะที่สมควรส่งรักษาต่อ เกสัชกรสามารถซักประวัติเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยแยกชนิดของเยื่อบุตาอักเสบก่อนให้การรักษาที่เหมาะสมได้ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 การวินิจฉัยแยกโรคเยื่อบุตาอักเสบเบื้องต้น<sup>1,2</sup>



การพิจารณาสารคัดหลั่งในการวินิจฉัยมีข้อสังเกตดังนี้

**กรณีสารคัดหลั่งใส** อาจวินิจฉัยเบื้องต้นได้ว่าเป็น viral conjunctivitis, allergic conjunctivitis หรือ dry eye disease (โรคหรือภาวะตาแห้ง) โดยสามารถแยกสาเหตุเบื้องต้นได้จากอาการคันซึ่งมักจะเป็นอาการเด่นใน allergic conjunctivitis และ dry eye สำหรับ allergic conjunctivitis มักพบในผู้ที่มีประวัติภูมิแพ้ทางจมูกร่วมด้วย (หรือมักมีอาการทางจมูกเกิดขึ้นพร้อมกัน) ในขณะที่โรคตาแห้งมักเกิดจากผู้ใช้สายตามาก อยู่ในที่อากาศเย็น แห้งและมีลมพัดมาก หากผู้ป่วยมีอาการเริ่มต้นพร้อมกันที่ตาทั้งสองข้างมักเป็น allergic conjunctivitis หรือ dry eye ในขณะที่ viral conjunctivitis มักมีอาการเริ่มต้นเพียงข้างใดข้างหนึ่งก่อนแล้วจึงค่อยมีอาการที่ตาอีกข้าง หากผู้ป่วยมีประวัติสัมผัสกับผู้ป่วยตาแดงอื่นมักเป็น viral conjunctivitis การมีอาการของระบบทางเดินหายใจส่วนบนร่วมด้วย เช่น ไข้ เจ็บคอ ต่อม้ำเหลืองบริเวณหน้าหูโต มักจะเป็นการติดเชื้อ adenovirus แต่หากผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องประกอบกับมีลักษณะภายในตาดำที่ผิดปกติ กรณีนี้อาจเป็น herpes conjunctivitis ซึ่งควรพิจารณาส่งต่อให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทันที

**กรณีสารคัดหลั่งจากตาเป็นหนอง** อาจวินิจฉัยเบื้องต้นได้ว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งแบ่งได้เป็นสองประเภทคือ gonococcal และ non-gonococcal conjunctivitis โดยเบื้องต้นสามารถแยกการติดเชื้อทั้งสองแบบได้จากประวัติการมีเพศสัมพันธ์ หากผู้ป่วยมีอาการแสดงของโรคหนองใน เช่น การมีหนองไหลออกมาจากอวัยวะเพศ อาจบ่งบอกถึงการเป็น gonococcal conjunctivitis หากเป็นการทำให้ตรวจสอบการเป็นหนองในของมารดา ลักษณะของหนองจาก gonococcal conjunctivitis มักเป็นสีเหลืองเขียว ในขณะที่ non-gonococcal conjunctivitis มักเป็นมูกปนหนอง อย่างไรก็ตามหากวินิจฉัยเบื้องต้นพบว่าอาการของผู้ป่วยสามารถเข้าได้กับการเป็น gonococcal conjunctivitis ควรพิจารณาส่งต่อให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อตรวจความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นกับดวงตาอย่างละเอียด

## หลักการรักษา

การรักษาเยื่อตาอักเสบแต่ละประเภทมีหลักการดังนี้

**Viral conjunctivitis** โดยปกติแล้วเยื่อตาอักเสบจากการติดเชื้อไวรัสจะสามารถหายได้เองภายใน 7-10 วัน<sup>11</sup> ทั้งนี้ในปัจจุบันยังไม่มียาที่ใช้สำหรับกำจัดไวรัสโดยตรง การรักษาจึงเป็นไปเพื่อบรรเทาอาการเท่านั้น สามารถใช้การประคบเย็นเพื่อช่วยบรรเทาอาการเบื้องต้นได้ รวมทั้งสามารถใช้ยาต้านฮิสตามีนชนิดหยอดตา (anti-histamine eye drops) เพื่อช่วยลดอาการคัน แต่หากคันและแดงสามารถหยอดยาหยอดตาต้านฮิสตามีนที่ผสมกับยาหดหลอดเลือดเพื่อช่วยลดตาแดงได้ สำหรับอาการตาแห้งสามารถหยอดน้ำตาเทียมเพื่อช่วยบรรเทาอาการ<sup>1-3,12</sup>

**Bacterial conjunctivitis** แม้ว่าการติดเชื้อแบคทีเรียที่เยื่อตาอาจสามารถหายได้เองภายใน 1-2 สัปดาห์ แต่การใช้ยาหยอดตาสำหรับฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (anti-bacterial eye drops) สามารถช่วยให้หายเร็วขึ้น<sup>13</sup> ในปัจจุบันพบว่าทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบเป็นสาเหตุของ bacterial conjunctivitis จึงแนะนำให้ใช้ broad spectrum antibiotics เพื่อให้ครอบคลุมเชื้อทั้งหมด<sup>1-3,12</sup> อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้ใช้สเตียรอยด์หยอดตาเนื่องจากอาจทำให้การติดเชื้อรุนแรงขึ้นและเพิ่มระยะเวลาในการรักษา

**Allergic conjunctivitis** ควรเริ่มต้นจากการหาสาเหตุที่กระตุ้นให้เกิดการแพ้และหลีกเลี่ยงการสัมผัสสิ่งกระตุ้นเหล่านั้น สามารถใช้ยาต้านฮิสตามีนชนิดหยอดตาที่ผสมกับยาหดหลอดเลือดเพื่อช่วยลดการแพ้ คัน และแดงได้<sup>1,2,12</sup> รวมทั้งอาจพิจารณาใช้ยาหยอดตาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) เพื่อช่วยลดการอักเสบ ในกรณีที่มีการแพ้รุนแรงและไม่ดีขึ้นหลังใช้ยาต้านฮิสตามีนหรือ NSAIDs เป็นเวลา 1-2 สัปดาห์ สามารถพิจารณาใช้ยาหยอดตาสเตียรอยด์เป็นระยะเวลาสั้น ๆ ได้ อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังผลจากการเพิ่มความดันในลูกตาด้วย นอกจากนี้ในผู้ที่มีอาการแพ้บ่อย สามารถใช้ยาหยอดตา กลุ่ม mast cell stabilizer ในการป้องกันได้<sup>3</sup>



## ยาหยอดตาที่ใช้ในโรคเยื่อตาอักเสบ

ยาหยอดตาที่ใช้รักษาโรคเยื่อตาอักเสบจากสาเหตุต่าง ๆ อาจแบ่งได้เป็นยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (ตารางที่ 1) และยาบรรเทาอาการแพ้ (ตารางที่ 2) ซึ่งมีข้อสังเกตในการใช้ยาเหล่านี้ดังนี้

### ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (anti-bacterial eye drops)

**Chloramphenicol** เป็นยาด้านเชื้อแบคทีเรียที่มีฤทธิ์ยับยั้งทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและลบ<sup>14</sup> จึงเป็นยาทางเลือกแรกในการรักษาเยื่อตาอักเสบจากแบคทีเรีย<sup>15</sup> สามารถยับยั้งเชื้อที่เป็นสาเหตุหลักในการเกิดเยื่อตาอักเสบ เช่น *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* รวมทั้ง *Neisseria gonorrhoeae* และ *Chlamydia* spp.<sup>16</sup> แต่ไม่ไวต่อ *Pseudomonas* spp. ซึ่งอาจพบในผู้ป่วยที่มีประวัติสวมใส่คอนแทคเลนส์<sup>14</sup> อย่างไรก็ตาม chloramphenicol ในรูปแบบยาหยอดตา (eye drops) จำเป็นต้องเก็บในตู้เย็น ส่วนรูปแบบยาขี้ผึ้งป้ายตา (eye ointment) สามารถเก็บที่อุณหภูมิห้องได้<sup>14</sup> รวมทั้งควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มี bone marrow hypoplasia และผู้ที่พร่องเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)<sup>17</sup>

**Fluoroquinolones** เช่น ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin และ moxifloxacin เป็นยาด้านเชื้อแบคทีเรียที่ออกฤทธิ์กว้างครอบคลุมทั้งเชื้อแกรมบวกกลุ่ม Staphylococci และ Streptococci รวมทั้งแกรมลบ เช่น *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp. หรือ *Moraxella* spp.<sup>16</sup> โดย ofloxacin จะมีประสิทธิภาพครอบคลุมเชื้อแกรมบวกดีกว่า levofloxacin, moxifloxacin และ gatifloxacin ในขณะที่ levofloxacin มีประสิทธิภาพต่อ *Pseudomonas*

*aeruginosa* ดีกว่าตัวอื่น<sup>18</sup> อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้ใช้ fluoroquinolones เป็นชนิดแรกสำหรับการติดเชื้อแบคทีเรียที่เยื่อตา เนื่องจากอาจก่อให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาได้ ทั้งนี้การใช้ยาหยอดตาในกลุ่มนี้อาจพบอาการรื้อน ไม่สบายตาตาแดง และขมคอได้<sup>15</sup>

**Aminoglycosides** เช่น gentamicin, tobramycin และ neomycin มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแกรมลบรูปแท่ง (gram-negative bacilli) เป็นหลัก<sup>16</sup> จึงควรสงวนไว้สำหรับการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่รุนแรงและส่งผลกระทบต่ออาการมองเห็น การใช้ยาอาจทำให้เกิดอาการปวดแสบร้อนบริเวณดวงตาชั่วคราวได้ หากใช้เป็นเวลานานอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะดื้อต่อ *Pseudomonas* spp.<sup>15</sup>

**Fusidic acid** มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแกรมบวกเป็นวงกว้างรวมทั้ง *Staphylococcus aureus* อย่างไรก็ตามการใช้ยานี้เป็นลำดับแรกอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะดื้อต่อ *Staphylococcus* spp. อื่น ๆ ได้เช่นกัน จึงพิจารณาใช้ fusidic acid ในกรณีที่ใช้ยาอื่นแล้วไม่ได้ผลการรักษาที่น่าพอใจ<sup>14,15</sup>

**ยาผสม** เช่น oxytetracycline/polymyxin B และ neomycin/polymyxin B/gramicidin โดย oxytetracycline ออกฤทธิ์กว้างในการยับยั้งแบคทีเรียทั้งแกรมบวก แกรมลบ และ *Chlamydia* spp. แต่ไม่ไวต่อ *Pseudomonas* spp. อย่างไรก็ตามปัจจุบันพบการดื้อยาของ Staphylococci และ Streptococci มากขึ้น<sup>16</sup> ส่วน polymyxin B ออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมลบเท่านั้น (ไม่ครอบคลุม *Haemophilus influenzae*) สำหรับ gramicidin ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและลบ เช่น *Staphylococcus aureus* และ *Escherichia coli*<sup>19</sup> ส่วน neomycin เป็น aminoglycosides ชนิดหนึ่ง การผลิตยาที่มีส่วนผสมของยาด้านเชื้อแบคทีเรียเหล่านี้เพื่อเสริมให้ยาหยอดตามีฤทธิ์ครอบคลุมแบคทีเรียหลายชนิดมากขึ้น

ตารางที่ 1 ข้อมูลของยาหยอดตาต้านเชื้อแบคทีเรียที่มีใช้ในประเทศไทย (ข้อมูลจากเอกสารกำกับยา)

กลุ่มยา	ชื่อยา (ตัวอย่างชื่อการค้า)	รูปแบบยาและความเข้มข้น	ขนาดยาและคำแนะนำ
Chloramphenicol	Chloramphenicol (Chlor-Oph, Archifen, Vanafen, Silmycetin, Cogetine)	Solution 0.5%	1-2 หยด วันละ 6 ครั้ง
		Ointment 1%	ป้ายตาทุก 3-4 ชั่วโมง
Fluoroquinolones	Ofloxacin (Tarivid, Exocin)	Solution 0.3%	1 หยด วันละ 3 ครั้ง
	Levofloxacin (Cravit, Lefloxin)	Solution 0.5%	2 วันแรก 1-2 หยด ทุก 2 ชั่วโมง (ไม่เกินวันละ 8 ครั้ง) วันถัดมา 1-2 หยด วันละ 4 ครั้ง
		Solution 1.5%	1 หยด วันละ 3 ครั้ง
	Gatifloxacin (Zymar)	Solution 0.3%	2 วันแรก 1 หยด ทุก 2 ชั่วโมง (ไม่เกินวันละ 8 ครั้ง) วันถัดมา 1 หยด วันละ 4 ครั้ง
	Moxifloxacin (Vigamox, SVOZ, Zomoxin)	Solution 0.5%	1 หยด วันละ 3 ครั้ง ติดต่อกัน 7 วัน
Aminoglycosides	Gentamicin (Genta-oph, Gental)	Ointment 0.3%	ป้ายตาวันละ 3 ครั้ง
	Tobramycin (Tobrex)	Solution 0.3%	1-2 หยด ทุก 4 ชั่วโมง หากติดเชื้อรุนแรงสามารถเพิ่มเป็น 2 หยด ทุก 1 ชั่วโมง
		Ointment 0.3%	ป้ายยาครึ่งนิ้ว (1.25 เซนติเมตร) วันละ 2-3 ครั้ง หากติดเชื้อรุนแรงสามารถป้ายทุก 3-4 ชั่วโมง
Fusidic acid	Fusidic acid (Fucithalamic)	Solution 1%	1 หยด วันละ 2 ครั้ง
ยาผสม	Oxytetracycline/polymyxin B (Terramycin)	Ointment 0.5%/10,000 units per g	ป้ายตาวันละ 2-4 ครั้ง
	Neomycin/polymyxin B/gramicidin (Poly-Oph)	Solution 0.2%/5,000 IU per mL/0.0025%	1-2 หยด ทุก 4 ชั่วโมง

ตารางที่ 2 ข้อมูลของยาหยอดตาบรรเทาอาการแพ้ที่มีใช้ในประเทศไทย (ข้อมูลจากเอกสารกำกับยา)

กลุ่มยา	ชื่อยา (ตัวอย่างชื่อการค้า)	รูปแบบยาและความเข้มข้น	ขนาดยาและคำแนะนำ
ยาด้านฮิสตามีนผสมยาที่มีฤทธิ์หดหลอดเลือด	Antazoline/tetrahydrozoline (Hista-Oph, Opsil-A, Spersallerg)	Solution 0.05%/0.04%	1 หยด วันละ 4-6 ครั้ง
	Pheniramine/naphazoline (Naphcon-A)	Solution 0.3%/0.025%	1-2 หยด วันละ 4 ครั้ง
Mast-cell stabilizers	Disodium cromoglycate (Vividrin)	Solution 2%	1 หยด วันละ 4 ครั้ง
ยาด้านฮิสตามีนที่มีฤทธิ์ mast cell stabilizer	Ketotifen (Zaditen)	Solution 0.025%	1 หยด วันละ 2 ครั้ง
	Olopatadine (Opadoph, Pataday, Pazeo)	Solution 0.1%	1 หยด วันละ 2 ครั้ง
		Solution 0.2%, 0.7%	1 หยด วันละ 1 ครั้ง
	Epinastine (Relestat)	Solution 0.05%	1 หยด วันละ 2 ครั้ง
	Alcaftadine (Lastacraft)	Solution 0.25%	1 หยด วันละ 1 ครั้ง
ยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์	Ketorolac (Acular)	Solution 0.5%	1 หยด วันละ 4 ครั้ง
สเตียรอยด์	Prednisolone (Pred-Forte, Inf-Oph)	Solution 1%	1-2 หยด วันละ 2-4 ครั้ง
	Fluorometholone (FML, Flucon, Flu-Oph, Flarex)	Suspension 0.1%	1 หยด วันละ 2-4 ครั้ง
	Dexamethasone (Dexagel)	Gel 0.1%	1 หยด วันละ 4-6 ครั้ง
	Loteprednol (Alrex, Lotemax)	Solution 0.2%, 0.5%	1 หยด วันละ 4 ครั้ง

## ยาบรรเทาอาการแพ้ (anti-allergic eye drops)

ยาต้านฮิสตามีน ได้แก่ antazoline และ pheniramine เป็นยา รุ่นแรกที่ยังออกฤทธิ์ยับยั้งเฉพาะ histamine receptor type 1 จึงทำให้บรรเทาอาการคัน ลดการสร้างสารคัดหลั่ง แต่มีผลลดอาการตาแดงได้ไม่ดันทัก ดังนั้นจึงมักผสมกับยาที่มีฤทธิ์หดหลอดเลือดซึ่งมีฤทธิ์เป็น  $\alpha_1$  receptor agonist เช่น naphazoline และ tetrahydrozoline เพื่อเพิ่มฤทธิ์บรรเทาอาการตาแดง แต่การใช้ยาที่มีฤทธิ์หดหลอดเลือดติดต่อกันเป็นเวลานาน เพิ่มความเสี่ยงในการกลับมาตาแดงได้ (rebound hyperemia) ดังนั้นจึงไม่ควรใช้นานเกิน 2 สัปดาห์<sup>20,21</sup> ทั้งนี้ห้ามใช้ยาที่มีฤทธิ์หดหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคต้อหินแบบมุมแคบ (narrow angle glaucoma) และโรคต้อหินแบบมุมปิด (angle closure glaucoma)<sup>20</sup>

Mast cell stabilizer ได้แก่ disodium cromoglycate มีฤทธิ์ยับยั้งการแตกของ mast cell จึงส่งผลให้ปริมาณฮิสตามีน ลดลง<sup>9</sup> อย่างไรก็ตามยาในกลุ่มนี้อาจไม่สามารถบรรเทาอาการแพ้ได้ทันที จึงเหมาะจะใช้เพื่อป้องกันการแพ้เป็นหลัก

ยาต้านฮิสตามีนที่มีฤทธิ์ mast cell stabilizer ได้แก่ ketotifen, olopatadine, epinastine และ alcaftadine ยาในกลุ่มนี้สามารถใช้เพื่อบรรเทาอาการแพ้เฉียบพลัน รวมทั้งเพื่อป้องกันการแพ้จากสิ่งกระตุ้นที่ผู้ป่วยไม่อาจหลีกเลี่ยงได้ เช่น การแพ้ตามฤดูกาล เกสรดอกไม้ การใช้ยาเหล่านี้ อาจพบอาการข้างเคียง เช่น ปวดหัว ปวดแสบ รู้สึกขมคอ และตาแห้งได้<sup>9</sup> สำหรับการป้องกันอาจต้องใช้ต่อเนื่องอย่างน้อย 2 สัปดาห์ เพื่อให้ได้ฤทธิ์ในการป้องกันเยื่อตาอักเสบจากภูมิแพ้อย่างเต็มที่<sup>20</sup>

ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ได้แก่ ketorolac ซึ่งไม่ควรใช้หลังทำหัตถการที่ดวงตาเนื่องจากอาจทำให้แผลหายช้าลง รวมทั้งพบว่าการใช้ระยะยาวอาจทำให้กระจกตาอักเสบได้ แม้จะเป็นยาหยอดตาแต่ควรระวังการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีโรคติดเชื้อเช่นกัน<sup>9</sup>

สเตียรอยด์ ได้แก่ prednisolone, fluoromethalone, dexamethasone และ loteprednol อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้บ่อย เช่น เพิ่มความดันในลูกตา ภาวะต่อกระจกปวดหัว คอหอยอักเสบ (pharyngitis)<sup>9</sup> จึงไม่ควรใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน (โดยทั่วไปไม่เกิน 10 วัน) ยาในกลุ่มนี้ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียที่เยื่อตาหรือกระจกตา และห้ามใช้หากเป็นการติดเชื้อไวรัสหรือเชื้อรา

## บทสรุป

โรคเยื่อตาอักเสบเกิดได้จากทั้งไวรัส แบคทีเรีย และการแพ้ แม้โรคเยื่อตาอักเสบจากบางสาเหตุจะสามารถหายเองได้ แต่การใช้ยาเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่ช่วยให้ผู้ป่วยบรรเทาอาการหรือหายจากโรคได้เร็วขึ้น ความรู้ความเข้าใจถึงประเภทของโรคเยื่อตาอักเสบมีส่วนช่วยให้เภสัชกรสามารถวินิจฉัยอาการเจ็บป่วยเบื้องต้น พร้อมกับเลือกยาที่เหมาะสมกับอาการ รวมทั้งให้คำแนะนำในการใช้ยาที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วย อย่างไรก็ตามในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง เภสัชกรควรให้คำแนะนำเบื้องต้นและส่งต่อผู้ป่วยเพื่อให้ได้รับการรักษาโดยตรงจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในพื้นที่

## เอกสารอ้างอิง

1. Morrow GL, Abbott RL. Conjunctivitis. *Am Fam Physician*. 1998; 57(4):735-46.
2. Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA*. 2013; 310(16):1721-9.
3. Varu DM, Rhee MK, Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, et al. Conjunctivitis Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2019; 126(1):94-169.
4. สุภาภรณ์ เต็งไตรสรณ์. ตาแดง. [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [เข้าถึงเมื่อ 19 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: [https://meded.psu.ac.th/binla/class04/388\\_471/red\\_eye/index2.html](https://meded.psu.ac.th/binla/class04/388_471/red_eye/index2.html).
5. Darougar S, Wishart MS, Viswalingam ND. Epidemiological and clinical features of primary herpes simplex virus ocular infection. *Br J Ophthalmol*. 1985; 69(1):2-6.

6. Leonardi A. Pathophysiology of allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 1999; (228):21-3.
7. La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, Russo A, Longo A, Leonardi S, et al. Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature. *Ital J Pediatr.* 2013; 39(1):18.
8. Ackerman S, Smith LM, Gomes PJ. Ocular itch associated with allergic conjunctivitis: latest evidence and clinical management. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016; 7(1):52-67.
9. Abelson MB, Shetty S, Korchak M, Butrus SI, Smith LM. Advances in pharmacotherapy for allergic conjunctivitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16(8):1219-31.
10. Kimchi N, Bielory L. The allergic eye: recommendations about pharmacotherapy and recent therapeutic agents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020; 20(4):414-20.
11. Leibowitz HM. The Red Eye. *N Engl J Med.* 2000; 343(5): 345-51.
12. Azari AA, Arabi A. Conjunctivitis: a systematic review. *J Ophthalmic Vis Res.* 2020; 15(3):372-95.
13. Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck CP, McLean S, Nurmatov U. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database SystRev.* 2012; 9:CD001211.
14. Hindle E. Antimicrobial pharmacology and infections of the eye. *Int J Ophthalmol.* 2014; 5(4):118-23.
15. Eyk AV. Pharmacotherapeutic options for ophthalmic conjunctivitis. *S Afr Fam Pract.* 2018; 60(2):18-23.
16. Brunton LL, Hilal-dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics 13th ed. New York: McGraw-Hill; 2017.
17. Bubb J, Jen M, Matuszewski K. Caring for glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient patients: implications for pharmacy. *P T.* 2015; 40(9):572-4.
18. Davis SL, Neuhauser MM, McKinnon PS. Antimicrobe: quinolones [internet]. 2017 [cited 2021 April 26]. Available form: <http://www.antimicrobe.org/d17.asp>.
19. Wang F, Qin L, Pace CJ, Wong P, Malonis R, Gao J. Solubilized gramicidin A as potential systemic antibiotics. *ChemBiochem.* 2012; 13(1):51-5.
20. Davis S. Topical treatment options for allergic conjunctivitis. *S Afr Fam Pract.* 2015; 57(4):10-15.
21. Owen CG, Shah A, Henshaw K, Smeeth L, Sheikh A. Topical treatments for seasonal allergic conjunctivitis: systematic review and meta-analysis of efficacy and effectiveness. *Br J Gen Pract.* 2004; 54(503):451-6.



## บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-017-10-2564

จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 4 ตุลาคม 2564

วันที่หมดอายุ: 3 ตุลาคม 2565

# Drug Repurposing in the COVID-19 era

มัลลิกา (ไตรเดช) ชมนาวัง

ภ.บ., Ph.D. (Microbiology)

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## บทคัดย่อ

การแพร่ระบาดของโรคติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่ก่อให้เกิดโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง Coronavirus disease 2019 (COVID-19) ส่งผลให้มีผู้ป่วยติดเชื้อมากกว่า 185 ล้านคน และมีผู้เสียชีวิตมากกว่า 4 ล้านคนทั่วโลกภายในเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2564 การระบาดของโรคติดเชื้ออุบัติใหม่นี้ ทำให้เกิดความท้าทายที่สำคัญต่อระบบสาธารณสุขทั่วโลก และก่อให้เกิดความจำเป็นเร่งด่วนในการคิดค้นยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพในระยะเวลาอันสั้น ความท้าทายที่สำคัญ คือสายพันธุ์ใหม่ของไวรัสสถานะโรค รวมถึงพยาธิสรีรวิทยาและความรู้ที่จำกัดเกี่ยวกับไวรัส SARS-CoV-2 นอกจากนี้ ยาที่มีใช้อยู่ในปัจจุบันก็มีอยู่เพียงไม่กี่ชนิด อาทิเช่น remdesivir เป็นยาชนิดที่ได้รับอนุญาตสำหรับการรักษาโรค COVID-19 ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปี ที่มีอาการปอดบวมที่ต้องการออกซิเจนเสริม หรือ favipiravir ซึ่งเป็นยาที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 อีกทั้งการระบาด และแพร่กระจายอย่างรวดเร็ว ความสามารถในการกลายพันธุ์ของไวรัสชนิดนี้ก็เป็นอีกปัจจัยร่วมสำคัญ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นเร่งด่วนในการแสวงหายา เพื่อใช้ในการรักษาโรคนี้ กลไกหนึ่งในความพยายามหายารักษาการติดเชื้อนี้ คือ “Drug Repurposing” (เรียกอีกอย่างว่า “Drug Re-profiling” หรือ “Drug Repositioning”) หมายถึง กระบวนการที่นำยาที่มีใช้อยู่แล้วมาระบุข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาแบบใหม่ วิธีการนี้ถือได้ว่าเป็นวิธีที่มีความคุ้มค่าในการใช้ยาที่มีอยู่ให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุด รวมถึงประหยัดค่าใช้จ่าย และลดระยะเวลาในการศึกษา ระยะพรีคลินิกเมื่อเทียบกับการคิดค้นยาใหม่ อีกทั้งยังมีความปลอดภัยเพราะเป็นยาที่มีใช้กันทั่วไปอยู่แล้ว และผ่านการศึกษาทางคลินิกทั้งด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัย จึงเหมาะสมที่จะนำมาใช้ในภาวะวิกฤติในปัจจุบัน ในบทความนี้จึงได้ทำการรวบรวมยาที่ขึ้นทะเบียนแล้วที่มีการนำมาศึกษาวิจัยใหม่ สำหรับใช้เพื่อรักษาหรือบรรเทาความรุนแรงของโรค COVID-19 ที่เกิดขึ้นต่อไป

## คำสำคัญ

Coronavirus disease 2019, COVID-19, Drug Repurposing, Drug Re-profiling, Drug Repositioning



## วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ทราบแนวทางการค้นหา ยาใหม่จากวิธีการ Drug Repurposing
2. เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ทราบแนวทางการรักษา โรค COVID-19 สำหรับประเทศไทย
3. เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ทราบข้อมูลยาที่มีการ นำมาศึกษาเพื่อรักษาหรือบรรเทาความรุนแรงของโรค COVID-19
4. เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ทราบข้อมูลที่สำคัญที่ เกี่ยวข้องกับไวรัสก่อโรค COVID-19

## บทนำ

โรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง Coronavirus disease 2019 (COVID-19) จัดเป็นโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ที่ ส่งผลให้มีผู้ป่วยติดเชื้อและมีผู้เสียชีวิตจำนวนมากไปทั่วโลก การระบาดของโรคติดเชื้อชนิดนี้ก่อให้เกิดความจำเป็นเร่งด่วน ในการค้นหายาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคนี้นายใน เวลาอันจำกัด ในปัจจุบันมียาที่ได้รับการรับรองให้ใช้เพื่อ รักษาโรค COVID-19 เพียงไม่กี่ชนิด อาทิเช่น remdesivir เป็นยาชนิดที่ได้รับความนิยมสำหรับการรักษาโรค COVID-19 ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีที่มีอาการปอดบวม ที่ต้องการออกซิเจนเสริม<sup>1</sup> ส่วนยา favipiravir ซึ่งเป็นยากิน ก็ถูกนำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ณ ศูนย์กลางของการระบาดใหญ่ในเมืองอู่ฮั่น ประเทศจีน ยานี้ยังได้รับการอนุมัติจากองค์การควบคุมยาแห่งอินเดีย สำหรับการรักษาการติดเชื้อโรค COVID-19 ที่ไม่รุนแรงใน อินเดียในเดือนมิถุนายน 2563 และได้รับการอนุมัติสำหรับ ใช้ในกรณีฉุกเฉินในอิตาลีในภาวะการระบาดที่แพร่กระจาย ไปในยุโรป และต่อมาได้รับการอนุมัติใช้ในอีกหลายประเทศ ได้แก่ ยูเครน ญี่ปุ่น อุซเบกิสถาน คาซัคสถาน รัสเซีย อียิปต์ บังกลาเทศ และตุรกี รวมถึงใช้เป็นยาหลักชนิดหนึ่งใน ประเทศไทยด้วย อย่างไรก็ตามเนื่องจากในปัจจุบันมีความ

ต้องการยา เพื่อใช้ในการรักษาโรค COVID-19 เป็นอย่างมาก แต่การคิดค้นยาใหม่นั้นยังต้องผ่านกระบวนการทดสอบและ การรับรองอีกมาก จึงมีความพยายามนำยาที่มีใช้อยู่แล้วมาระบุ การใช้การรักษาแบบใหม่ หรือ Drug Repurposing มาใช้ใน ภาวะวิกฤติปัจจุบัน โดยข้อดีของวิธีการนี้ คือความคุ้มค่าใน การใช้ยาที่มีอยู่ให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุด รวมถึงประหยัด ค่าใช้จ่าย และลดระยะเวลาในการศึกษาในระยะพรีคลินิกระยะที่ 1 และ 2 เมื่อเทียบกับการศึกษาใหม่<sup>2</sup> อีกทั้งยังมีความ ปลอดภัยเพราะเป็นยาที่มีใช้กันทั่วไปอยู่แล้วอีกด้วย

## ไวรัส SARS-CoV-2

ไวรัส SARS-CoV-2 จัดอยู่ในกลุ่ม Betacoronavirus ใน Family Coronaviridae เช่นเดียวกับไวรัส Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) และไวรัส Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) ไวรัส SARS-CoV-2 เริ่มแพร่กระจายครั้งแรก ในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2563 มีศูนย์กลางของการระบาดใหญ่ ในเมืองอู่ฮั่น ประเทศจีน โดยมีความเกี่ยวข้องกับการระบาด ของโรค COVID-19 อย่างต่อเนื่อง<sup>3</sup> การก่อโรคของ SARS-CoV-2 เริ่มจากอนุภาคของไวรัสจับจำเพาะกับตัวรับบนผิวเซลล์ คือ Angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) receptor บนเซลล์เยื่อผิวทางเดินหายใจร่วมกับ serine protease TMPRSS2 หลังจากไวรัสเข้าสู่เซลล์จะทำการเพิ่มจำนวนจีโนม ของเชื้อ และสร้างโปรตีน/เอนไซม์ที่จำเป็นก่อนประกอบขึ้น เป็นอนุภาคไวรัสใหม่จำนวนมากและแตกตัวออกมาจากเยื่อหุ้ม ของเซลล์โฮสต์จะแพร่กระจายออกไป โดยการติดเชื้อนี้ที่เซลล์ เยื่อหุ้มหลอดลมปอดและเซลล์ทางเดินหายใจส่วนบนหลัง จากนั้นจะเกิดการกระตุ้นการตอบสนองต่อการติดเชื้อใน รูปแบบต่างๆ ที่นำไปสู่กลุ่มอาการ cytokine storm และมีโอกาสเกิดกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (Acute respiratory distress syndrome หรือ ARDS) หรืออาจ พัฒนาไปสู่โรคทางเดินหายใจที่มีอันตรายร้ายแรงถึงชีวิต และเกิดความเสียหายที่เนื้อปอด ซึ่งยังไม่มีการรักษาแบบ เฉพาะเจาะจงในปัจจุบัน<sup>4,5</sup>

จีโนมไวรัสของ SARS-CoV-2 มีรหัสพันธุกรรมสำหรับโปรตีนทั้งส่วนที่เป็นโครงสร้างและส่วนอื่นๆ สำหรับโปรตีนส่วนโครงสร้างของ SARS-CoV-2 ที่สำคัญ ได้แก่ envelope (E), membrane (M), spike (S) และ nucleocapsid (N) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการประกอบเป็นตัวของไวรัส<sup>6</sup> ในบรรดาโปรตีนส่วนโครงสร้างทั้งหมด โปรตีน spike (S-protein) มีบทบาทหลัก ซึ่งมีหน้าที่ในการเข้าจับเซลล์โฮสต์และการเข้าสู่โฮสต์เซลล์ของไวรัส คุณสมบัติเหล่านี้ทำให้โปรตีน spike กลายเป็นเป้าหมายการป้องกัน และรักษาหนึ่งที่สำคัญ โปรตีน spike ประกอบไปด้วย 2 ส่วนที่มีหน้าที่แตกต่างกัน คือ S1 subunit ที่มีส่วน receptor binding domain (RBD) เป็นส่วนจับกับตัวรับ ACE2 receptor ของโฮสต์เซลล์ ในขณะที่ subunit S2 จะเกี่ยวข้องกับการหลอมรวมเยื่อหุ้มเซลล์ของไวรัสเพื่อเข้าโฮสต์เซลล์<sup>7</sup> มีรายงานว่า binding affinity ระหว่างโปรตีน spike และ ACE2 มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคจากการติดเชื้อ SARS-CoV<sup>8</sup> ในปัจจุบันมี SARS-CoV-2 อย่างน้อย 5 สายพันธุ์ที่จำเป็นต้องเฝ้าระวังจากผลของการก่อโรครุนแรง คือ B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.427/429 (Epsilon) และ B.1.617.2 (Delta) ซึ่งสายพันธุ์ Delta นี้ก่อให้เกิดปัญหาไปทั่วโลกจากการที่ไวรัสสามารถหลบหลีกภูมิคุ้มกันจากวัคซีน มีอัตราการแพร่กระจายสูง และก่อโรครุนแรงขึ้น เป็นที่น่าสังเกตว่าการกลายพันธุ์ P681R ในโปรตีน spike เป็นคุณลักษณะเฉพาะของเชื้อไวรัสในสาย B.1.617 อันรวมถึง B.1.617.2 หรือสายพันธุ์ Delta ด้วย โดยการกลายพันธุ์ของ P681R พบในบริเวณใกล้เคียงของตำแหน่ง furin cleavage site ของโปรตีน spike<sup>9</sup>

## แนวทางการรักษาโรค COVID-19 สำหรับประเทศไทย (ฉบับปรับปรุง วันที่ 9 กันยายน พ.ศ. 2564)

สำหรับแนวทางการรักษาโรค COVID-19 ในประเทศไทยนั้น มีคำแนะนำให้ใช้ยาตามระดับความรุนแรงของโรคดังนี้<sup>10</sup>

**1. Asymptomatic COVID-19 ผู้ติดเชื้อ COVID-19 ไม่มีอาการอื่นๆ หรือสบายดี**

- แนะนำให้แยกกักตัวที่บ้าน หรือในสถานที่รัฐจัดให้ อย่างน้อย 14 วัน นับจากวันที่ตรวจพบเชื้อ ระยะเวลาการกักตัวอาจนานกว่านี้ในผู้ป่วยบางรายขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์
- อาจมีการใช้ยาฟ้าทะลายโจร แต่ไม่แนะนำให้ยาต้านไวรัส เนื่องจากส่วนมากหายได้เอง และอาจได้รับผลข้างเคียงจากยา การดูแลรักษาขึ้นตามดุลยพินิจของแพทย์
- ไม่ให้ยาฟ้าทะลายโจรและยาต้านไวรัสร่วมกัน เพราะอาจมีผลข้างเคียงของยา

**2. Symptomatic COVID-19 without pneumonia and no risk factors for severe disease: ผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง ไม่มีปอดอักเสบ ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรครุนแรง/โรคร่วมสำคัญ และภาพถ่ายรังสีปอดปกติ**

- หากตรวจพบเชื้อเกิน 7 วัน และผู้ป่วยไม่มีอาการหรือมีอาการน้อยอาจไม่จำเป็นต้องให้ยาต้านไวรัส เพราะน่าจะหายได้เองโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อน
- ในกรณีที่พิจารณาให้ favipiravir ให้เริ่มยาโดยเร็วที่สุด
- แนะนำให้แยกกักตัวที่บ้านหรือในสถานที่รัฐจัดให้ หากเข้าเกณฑ์ที่จะรับการรักษาแบบ home isolation หรือ community isolation เป็นเวลาอย่างน้อย 14 วัน นับจากวันที่เริ่มมีอาการหรือจนกว่าอาการ จะดีขึ้นอย่างน้อย 24-48 ชั่วโมง

**3. ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหรือมีอาการไม่รุนแรง แต่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรครุนแรงหรือมีโรคร่วมสำคัญหรือผู้ป่วยที่มีปอดอักเสบเล็กน้อย (COVID-19 with risk factors for severe disease or having co-morbidity or mild pneumonia): เป็นผู้ผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์ข้อ 4 โดยแนะนำให้รับการรักษาในโรงพยาบาล**

- ให้อยู่ในระบบการรักษาและการแยกโรคอย่างน้อย 14 วัน นับจากวันที่เริ่มมีอาการหรือจนกว่าอาการจะดีขึ้น (อาจอยู่โรงพยาบาลน้อยกว่า 14 วัน แล้วกลับไปกักตัวที่บ้านจนครบ 14 วัน)

- แนะนำให้ favipiravir โดยเริ่มให้ยาเร็วที่สุด โดยให้ยานาน 5 วัน หรือมากกว่า ขึ้นกับอาการทางคลินิกตามความเหมาะสมหรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

- พิจารณาให้ corticosteroid ร่วมกับ favipiravir ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีอาการและภาพถ่ายรังสีปอดที่แย่ง เช่น มีภาวะ hypoxia

4. ผู้ป่วยยืนยันที่มีปอดบวมที่มี hypoxia หรือมีภาวะลดลงของออกซิเจน  $SpO_2 \geq 3\%$  ของค่าที่วัดได้ครั้งแรกขณะออกแรง (exercise-induced hypoxemia) หรือภาพรังสีทรวงอกมี progression ของ pulmonary infiltrates

- แนะนำให้ favipiravir เป็นเวลา 5-10 วัน ขึ้นกับอาการทางคลินิก และมีการติดตามอาการของผู้ป่วยอย่าง

ใกล้ชิด หากไม่ตอบสนองต่อการรักษา อาจพิจารณาเปลี่ยนเป็น remdesivir

- แนะนำให้ corticosteroid

- อาจพิจารณาให้ lopinavir/ritonavir 5-10 วัน ร่วมด้วย (ตามดุลยพินิจของแพทย์)

## Repurposed drugs

ยาด้านจุลชีพซึ่งก่อนหน้านี้ถูกค้นพบหรือใช้สำหรับการรักษาโรคมลาลเรีย โรค MERS และโรค SARS กำลังได้รับการทดสอบเพื่อนำมาใช้รักษาโรค COVID-19 ในปัจจุบันหลายชนิดและบางตัวกำลังอยู่ระหว่างการทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยโรค COVID-19 โดยหากพิจารณาจากยาที่มีการนำมาศึกษาจากวิธีการ Drug Repurposing อาจแบ่งออกได้ดังนี้ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 Repurposed drugs ที่มีการนำมาทดลองใช้ในปัจจุบัน

Repurposed drugs ที่นำมาทดลองใช้ในปัจจุบัน
<p>1) ยาที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อไวรัส SARS-CoV-2 หรือส่วนประกอบของไวรัส</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● RNA-Dependent RNA Polymerase Inhibitors</li> <li>● Remdesivir</li> <li>● Favipiravir</li> <li>● Sofosbuvir/Daclatasvir</li> <li>● Ebselen</li> <li>● Arbidol</li> <li>● Protease Inhibitor</li> <li>● Chloroquine และ Hydroxychloroquine</li> <li>● Ivermectin</li> <li>● Teicoplanin</li> </ul>
<p>2) ยาที่ส่งผลทางอ้อมโดยการช่วยลดความรุนแรงหรือผลกระทบจากการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Interferons</li> <li>● Melatonin</li> <li>● Statins</li> <li>● N-Acetylcysteine</li> </ul>

## 1) ยาที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อไวรัส SARS-CoV-2 หรือส่วนประกอบของไวรัส (รูปที่ 1)

### ● RNA-Dependent RNA Polymerase Inhibitors

การเพิ่มจำนวนของไวรัส SARS-CoV-2 เป็นผลจากการทำงานของเอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase (RDRP) ดังนั้นเอนไซม์นี้ จึงเป็นเป้าหมายสำคัญสำหรับยาที่นำมาใช้ในการรักษาโรค COVID-19 ซึ่งเอนไซม์ชนิดนี้ก็มี ความคล้ายคลึงกันมากระหว่างไวรัส SARS-CoV และ SARS-CoV-2 นอกจากนี้ เนื่องจาก RDRP คือ เอนไซม์จากไวรัส จึงไม่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับส่วนใดของเซลล์เจ้าบ้านในคน จึงมีความเป็นไปได้มากที่จะผลิตสารยับยั้งไวรัส SARS-CoV-2 แบบจำเพาะที่มีประสิทธิภาพและเจาะจงต่อเป้าหมาย

#### Remdesivir

ยา remdesivir ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase และเข้าร่วมกับสาย RNA ของไวรัสส่งผลยับยั้งการสร้าง RNA สายใหม่และยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัสในที่สุด ถึงแม้ยานี้จะไม่ได้ผลกับการรักษาการติดเชื้อไวรัส Ebola แต่จากผลการศึกษาที่มีก่อนหน้านี้ด้านความปลอดภัยในคน ทำให้นานี้เข้าสู่การศึกษาทางคลินิกเพื่อใช้กับ COVID-19 อย่างรวดเร็ว<sup>11</sup> จากการศึกษาในหนูที่ติดเชื้อไวรัส MERS-CoV พบว่า remdesivir มีผลทำให้ปริมาณไวรัสในปอดลดลง ทำให้การทำงานของปอดฟื้นตัวเร็วขึ้นและลดความเสียหายของเนื้อเยื่อปอด ในทำนองเดียวกัน ทั้งการศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่ามี remdesivir ฤทธิ์ในการรักษาการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV อีกด้วย<sup>12,13</sup> ในการศึกษาทางคลินิก เพื่อประเมินระยะเวลาที่ใช้ในการฟื้นตัวของผู้ป่วยโรค COVID-19 จำนวน 1,062 ราย ที่ป่วยด้วยโรค COVID-19 ระดับรุนแรงปานกลาง และรุนแรง ซึ่งได้รับยา remdesivir (n=541) เทียบกับยาหลอก (n=521) พบว่าเวลาเฉลี่ยในการฟื้นตัวจากโรคนี้นี้ คือ 10 วัน สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา remdesivir เทียบกับ 15 วัน สำหรับกลุ่มที่

ได้รับยาหลอกซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งยา remdesivir จัดเป็นยาชนิดแรกที่ได้รับการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อใช้รักษาโรค COVID-19

#### Favipiravir

ยา favipiravir เป็นยา prodrug ที่ต้องถูกเปลี่ยนให้เป็นรูปแบบออกฤทธิ์ โดยขบวนการ phosphoribosylation ยานี้ถูกนำมาใช้รักษาไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่เมื่อเดือนกุมภาพันธ์ที่แล้วในประเทศจีน และในปีเดียวกันนั้นเอง ยา favipiravir ก็ถูกนำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ณ ศูนย์กลางของการระบาดใหญ่ในเมืองอู่ฮั่น ยานี้ยังได้รับการอนุมัติจากองค์การควบคุมยาแห่งอินเดีย สำหรับการติดเชื้อ COVID-19 ที่ไม่รุนแรงในอินเดียในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2563 และได้รับการอนุมัติสำหรับใช้ในกรณีฉุกเฉินในอิตาลีในภาวะการระบาดที่แพร่กระจายไปในยุโรป และต่อมาได้รับการอนุมัติใช้ในอีกหลายประเทศ ได้แก่ ยูเครน ญี่ปุ่น อุซเบกิสถาน คาซัคสถาน รัสเซีย อียิปต์ บังกลาเทศ และตุรกี รวมถึงประเทศไทยด้วย<sup>14</sup>

#### Lopinavir/Ritonavir

ยาสูตรผสมระหว่าง lopinavir และ ritonavir นี้ใช้เป็นยาต้านไวรัส Human Immunodeficiency Virus (HIV) ด้วยยา lopinavir ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HIV-1 protease ได้อย่างมีประสิทธิภาพแต่ดูดซึมได้ไม่ดึ้นัก จึงใช้เป็นสูตรร่วมกับ ritonavir ซึ่งสามารถยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 จึงช่วยระดับยา lopinavir ในเลือดได้ จากผลของยาทั้งสองชนิดนี้ที่ยับยั้งเอนไซม์ chymotrypsin-like protease (3CLpro) ของไวรัส SARS-CoV และ MERS-CoV<sup>15</sup> มีการศึกษาในประเทศอังกฤษที่ทำการสุ่มเลือกผู้ป่วยโรค COVID-19 ในโรงพยาบาลจำนวน 1,616 ราย ให้รับยา lopinavir และ ritonavir และผู้ป่วยอีก 3,424 ราย ได้รับการดูแลตามปกติ พบว่าผู้ป่วย 374 ราย (23%) ที่ได้รับยา lopinavir/ritonavir และ 767 ราย (22%) ที่ไม่ได้รับยาทั้งสองชนิดนี้เสียชีวิต

ภายใน 28 วัน และยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ในเรื่องของระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล<sup>16</sup>

### Sofosbuvir/Daclatasvir

ยา sofosbuvir และ daclatasvir เป็นยาต้านไวรัสที่ ออกฤทธิ์โดยตรงต่อไวรัสตับอักเสบซี แต่จากการศึกษา *in silico* พบว่าเป็นทางเลือกการรักษาที่น่าสนใจสำหรับไวรัส SARS-CoV-2 และยังให้ผลการรักษาในหลอดทดลองที่ดีกับ เซลล์มะเร็งตับ Huh-7 และเซลล์มะเร็งปอด Calu-3 ที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2<sup>17,18</sup> นอกจากนี้ sofosbuvir ยังแสดงฤทธิ์ป้องกันการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ในสมองที่ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับ COVID-19 อีกด้วย<sup>19</sup>

### ● Ebselen

ยา ebselen ออกฤทธิ์ต้านไวรัสได้หลายชนิดรวมถึงไวรัส HIV-1 ไวรัสตับอักเสบซี ไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์เอ และไวรัส Zika โดยออกฤทธิ์ต้านเอนไซม์ protease (Mpro) จึงมีการนำมาศึกษาการป้องกันการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2<sup>20</sup> และมีการศึกษาพบว่ายา ebselen มีประสิทธิภาพในการลดความรุนแรงจากภาวะขาดเลือดโดยการลดปริมาณสาร interleukin-6 (IL-6) จึงมีความเป็นไปได้ที่จะปกป้องผู้ป่วยที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 จากการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (Venous Thromboembolism: VTE)<sup>21,22</sup>

### ● Arbidol (Umifenovir)

ยา arbidol เป็นตัวยับยั้งแบบออกฤทธิ์กว้างสำหรับไวรัส Parainfluenza ไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์เอและบี และไวรัสชนิดอื่นๆ เช่น ไวรัสตับอักเสบซี โดยสำหรับผู้ใหญ่ให้ยาทางการกินขนาด 200 มก. 3 ครั้งต่อวัน ไม่เกิน 10 วัน มีการศึกษาโดย Yang et al. พบว่า arbidol สามารถป้องกันการเข้าจับของไวรัสกับโฮสต์เซลล์ นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 โดยรบกวนการปลดปล่อยอนุภาคไวรัสจาก intracellular vesicles ประสิทธิภาพในการยับยั้งการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ของยานี้อยู่ที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดเท่ากับ 10-30 ไมโครโมลาร์ นอกจากนี้

arbidol มีบทบาทในการป้องกันบุคลากรทางการแพทย์ พบว่าอัตราการติดเชื้อของบุคลากรทางการแพทย์ในกลุ่มที่ได้รับยา arbidol น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยานี้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>23</sup> โดย arbidol ยังสามารถกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกันให้สร้าง interferon ดังนั้นจึงมีผลเสริมฤทธิ์ต้าน Coronavirus เมื่อให้ร่วมกับ interferon<sup>24</sup>

### ● Protease Inhibitor

เอนไซม์ protease มีหน้าที่ในการย่อยโปรตีน เช่น polypeptide ซึ่งเป็นกระบวนการที่จำเป็นสำหรับการเพิ่มจำนวนของไวรัสภายในโฮสต์เซลล์ จึงเป็นเป้าหมายที่สำคัญหนึ่งในการคิดค้นยาใหม่เพื่อต้านไวรัสก่อโรค COVID-19 ตัวอย่างยาที่น่าสนใจในกลุ่มนี้ เช่น ยา lopinavir และยา ritonavir ที่ใช้กับผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากไวรัส HIV และยานี้ยังมีประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อไวรัส MERS จึงมีการนำยา lopinavir และ ritonavir มาใช้ทดสอบร่วมกันในการจัดการโรค COVID-19<sup>25</sup> จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า lopinavir/ritonavir สามารถลดการเพิ่มจำนวนของ Coronavirus ได้<sup>26,27</sup> และจากการศึกษาแบบจำลองโมเลกุลก่อนหน้านี้รายงานว่า lopinavir/ritonavir สามารถยับยั้ง 3CL1 pro-protease ของไวรัสก่อโรค COVID-19 ได้โดยเข้าจับกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง Thr24, Thr26 และ Asn119<sup>28</sup>

### ● Chloroquine

ยา chloroquine เป็นยาใช้เพื่อป้องกันและรักษาโรคมาลาเรีย เดิมสกัดได้จากเปลือกต้น cinchona แต่ปัจจุบันสังเคราะห์ขึ้นจากสาร quinine นอกจาก chloroquine ยังมี hydroxychloroquine ซึ่งเป็นสารอนุพันธ์ที่ได้จากการเติมหมู่ hydroxy เข้าไป<sup>29</sup> ยานี้มีกลไกการออกฤทธิ์ต่อ SAR-CoV-2 โดยการเพิ่ม pH ของ organelles ภายในเซลล์ที่ต้องการ pH ต่ำในการทำหน้าที่ เช่น lysosome หรือ endosome ซึ่งเป็นกระบวนการหนึ่งของ endocytosis ที่จะนำไวรัสเข้าสู่เซลล์โฮสต์ ยา chloroquine ที่ความเข้มข้น 100 ไมโครโมลาร์ สามารถเพิ่ม



ความเป็นต่างภายใน lysosome จาก pH 4.5 ได้ถึง 6.5<sup>30</sup> นอกจากนี้ ยาทั้งสองชนิดยังจับกับ ganglioside และ sialic acid จึงขัดขวางการเข้าจับของโปรตีน spike ของไวรัสกับ ACE2 receptor ของเซลล์เป้าหมาย ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญในการเข้าสู่เซลล์ของไวรัส<sup>31</sup>

สำหรับการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ chloroquine เริ่มต้นในผู้ป่วยโรค COVID-19 จากประเทศจีน ในเดือนกุมภาพันธ์ 2563 โดยมีรายงานว่าการใช้ chloroquine phosphate ในผู้ป่วยกว่า 100 ราย สามารถลดระยะเวลาของการเจ็บป่วย และฟื้นฟูสภาวะปอดบวมได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>32</sup> ต่อมามีการศึกษากับกลุ่มผู้ป่วยโรค COVID-19 จำนวน 36 ราย ในประเทศฝรั่งเศส โดยการให้ hydroxychloroquine 600 มก./วัน ติดต่อกัน 10 วัน เทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าจำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา เมื่อตรวจผล nasopharyngeal swab ด้วยวิธี RT-PCR ให้ผลเป็นลบในวันที่ 6 ของการศึกษาซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับกลุ่มควบคุม นอกจากนี้ ยังพบว่าการให้ azithromycin ร่วมกับ hydroxychloroquine ยังช่วยลดอัตราการตรวจพบเชื้อได้ตั้งแต่วันที่ 3 ของการศึกษาอีกด้วย<sup>33</sup> นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาจากประเทศเกาหลีใต้ที่ตรวจสอบประสิทธิผลของการป้องกันโรคภายหลังการสัมผัสหลังจากได้รับเชื้อ COVID-19 โดยใช้ hydroxychloroquine (400 มก. ทุกวันจนถึง 14 วัน) กับบุคลากรทางการแพทย์ 22 ราย และผู้ป่วย 189 ราย พบผลตรวจ COVID-19 ด้วยวิธี RT-PCR ให้ผลเป็นลบอย่างมีนัยสำคัญในโรงพยาบาล<sup>34</sup>

### ● Ivermectin

Ivermectin เป็นยาต้านปรสิตแบบออกฤทธิ์กว้างที่ได้มาจากเชื้อแบคทีเรีย *Streptomyces avermitilis* จัดอยู่ในกลุ่ม macrocyclic lactone มีโครงสร้างคล้าย macrolides ยานี้เริ่มใช้อย่างแพร่หลายเป็นยารักษาโรคพยาธิในสัตว์ และมีเพียงไม่กี่ตำรับที่ใช้ในมนุษย์สำหรับรักษาการติดเชื้อพยาธิเส้นด้ายในบางประเทศ โดยออกฤทธิ์ผ่าน gamma-

aminobutyric acid (GABA) ซึ่งเป็นสารยับยั้งการทำงานของระบบประสาททำให้พยาธิเป็นอัมพาต ไม่สามารถขยับได้ และถูกกำจัดออกจากร่างกายในที่สุด ยานี้มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการติดเชื้อไวรัสบางชนิด เช่น ไวรัส HIV-1 มีรายงานระบุว่า ivermectin สามารถยับยั้งการจับระหว่างเอนไซม์ integrase ของเชื้อไวรัส HIV-1 และ heterodimer ของ importin (IMP)  $\alpha/\beta 1$  ที่รับผิดชอบการนำเอนไซม์ integrase เข้าสู่นิวเคลียส จึงยับยั้งการขนส่ง integrase และยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส HIV-1 ได้<sup>35</sup> ในปี พ.ศ. 2557-2560 ได้มีการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในประเทศไทย เพื่อศึกษาผลของ ivermectin ในการต้านการติดเชื้อไวรัสเดงกี (Dengue virus) ที่ก่อโรคไข้เลือดออก พบว่าการให้ยานี้ โดยการกินครั้งเดียวต่อวันส่งผลให้ระดับโปรตีน NS1 ของไวรัสในซีรัมลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบผลลดปริมาณไวรัส<sup>36</sup> นอกจากนี้ importin (IMP)  $\alpha/\beta 1$  ยังมีบทบาทในการขนส่งโปรตีน nucleocapsid ของไวรัส SARS-CoV ซึ่งมีผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์โฮสต์<sup>37</sup> เมื่อเร็วๆ นี้มีรายงานว่า ivermectin ที่ความเข้มข้น 5 ไมโครโมลาร์ มีผลลดปริมาณ RNA ของไวรัส SARS-CoV-2 สายพันธุ์ Australia/VIC01/2020 ในเซลล์ Vero/hSLAM ได้<sup>38</sup> และในอาร์เจนตินามีงานวิจัยที่คัดเลือกผู้ป่วยโรค COVID-19 45 ราย โดย 30 รายได้รับ ivermectin ทางการกินขนาด 0.6 มก./กก./วัน เป็นเวลา 5 วัน และอีก 15 ราย เป็นกลุ่มควบคุม การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างในการลดปริมาณไวรัสระหว่างกลุ่ม แต่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่มีระดับ ivermectin ในพลาสมาเฉลี่ยสูงเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการรักษา โดยระดับความเข้มข้นของยา ivermectin ในพลาสมาเฉลี่ยมีความสัมพันธ์กับอัตราการสลายตัวของไวรัส<sup>39</sup> อย่างไรก็ตาม หน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมโรคอย่าง Centers for Disease Control and Prevention (CDC) หรือองค์การอนามัยโลก (WHO) ยังยืนยันที่จะไม่อนุมัติใช้ ivermectin สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรค COVID-19



### ● Teicoplanin

ยา teicoplanin เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่มไกลโคเปปไทด์ คล้ายกับยา vancomycin โดยออกฤทธิ์ได้ดีต่อแบคทีเรียแกรมบวก เช่น Staphylococci ยานี้ยังมีประสิทธิภาพในการต่อต้านไวรัสหลายชนิด รวมถึง SARS-CoV MERS-CoV flavivirus HIV ebola และไวรัสไข้หวัดใหญ่<sup>40</sup> จากผลในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่า ยานี้มีผลยับยั้งวงจรการเพิ่มจำนวนของไวรัสในระยะเริ่มต้นและมีค่า IC<sub>50</sub> ต่อเชื้อ SAR-CoV-2 เพียง 1.66 ไมโครโมลาร์ โดยออกฤทธิ์ขัดขวางการลดลงของค่า pH ที่ส่งผลต่อการตัดโปรตีน spike ของไวรัสใน endosome<sup>41</sup> Caccarelli และคณะได้ทำการศึกษาผล

ของ teicoplanin ในผู้ป่วย COVID-19 ชั้นวิกฤต 55 ราย ในอิตาลี 34 ราย ได้รับ teicoplanin 6 มก./กก. ทุก 24 ชั่วโมง และอีก 21 ราย ที่ไม่ได้รับยานี้ จัดเป็นกลุ่มควบคุม ในการศึกษาจนถึงแม้กลุ่มที่ได้รับยา teicoplanin (35.2%) จะมีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (42.8%) และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยานี้มีอัตราการกำจัดไวรัสในเลือด (64.7%) ที่สูงกว่ากลุ่มควบคุม (57.1%) ในวันที่ 14 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม<sup>42</sup> รวมถึงระยะเวลาที่อยู่ในห้องผู้ป่วย ICU ที่ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม ซึ่งข้อจำกัดของการศึกษานี้คือจำนวนของกลุ่มประชากรที่เป็นกลุ่มเล็ก และสถานะของผู้ป่วยที่อยู่ในชั้นวิกฤตจึงจำเป็นต้องมีศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

## ดูรูปภาพผ่านระบบสมาชิก

รูปที่ 1 วงจรชีวิตของไวรัส SARS-CoV-2 และยาที่ออกฤทธิ์ในตำแหน่งต่างๆ

## 2) ยาที่ส่งผลทางอ้อมโดยการช่วยลดความรุนแรงหรือผลกระทบจากการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2

ยาที่มีผลลดความรุนแรงหรือผลกระทบจากการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เช่น การตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่เพิ่มขึ้นกว่าปกติและการสร้าง cytokine มากเกินปกติ (cytokine storm) ซึ่งนำไปสู่โรคแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น โรคกล้ามเนื้อตายและกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (ARDS)

### ● Interferons

สารในกลุ่ม interferons (IFN) เป็นโปรตีนในกลุ่ม cytokines ที่เซลล์สร้างขึ้นเพื่อตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอม รวมถึงการติดเชื้อไวรัสด้วย จึงเป็นสารอีกกลุ่มหนึ่งที่มีความสนใจในการศึกษาความเป็นไปได้ เพื่อใช้รักษาอาการจากการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 โดยในบรรดา interferons ที่มีอยู่หลายกลุ่มนั้น เป็นที่รู้กันว่า interferon- $\alpha$  มีฤทธิ์ต้านไวรัส และมีการนำมาใช้ เพื่อรักษาโรคตับอักเสบ มีรายงานว่าในผู้ป่วย SARS-CoV และ MERS พบว่าการทำงานของ Type I IFN ลดลงเป็นอย่างมาก เมื่อให้ exogenous Type I IFN สามารถลดความรุนแรงของอาการของโรคได้ จากการศึกษาพบว่า IFN- $\beta$  มีประสิทธิภาพมากกว่า IFN- $\alpha$  ในการยับยั้งเชื้อ Coronavirus นอกจากนี้ IFN $\beta$ 1b และ IFN $\beta$ 1a แสดงให้เห็นฤทธิ์ยับยั้ง MERS-CoV และ SARS-CoV ที่ตีพิมพ์<sup>43,44</sup> สำหรับการทดสอบในผู้ป่วยโรค COVID-19 มีการศึกษาของ Alavi Darazam และคณะในปี พ.ศ. 2564 โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วย 60 ราย ออกเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ได้รับ IFN $\beta$ 1a โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 12,000 IU ในวันที่ 1, 3 และ 6 และกลุ่มที่ได้รับ IFN $\beta$ 1b โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 8,000,000 IU ในวันที่ 1, 3 และ 6 ในระหว่างการศึกษานี้ทุกคนได้รับ hydroxychloroquine 400 มก. ครั้งเดียวในวันแรก และได้รับ Lopinavir/Ritonavir (400 มก./100 มก.) 2 ครั้งต่อวันเป็นเวลาติดต่อกัน 10 วัน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย

กลุ่มที่ได้รับ IFN $\beta$ 1a มี Time To Clinical Improvement (TTCI) น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ IFN $\beta$ 1b ให้ผลไม่ต่างจากกลุ่มควบคุม เมื่อเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิต พบว่ากลุ่มที่ได้รับ IFN $\beta$ 1a (20%) และกลุ่มที่ได้รับ IFN $\beta$ 1b (30%) มีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (45%)<sup>45</sup> อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ในโรงพยาบาล 405 แห่งใน 30 ประเทศ กับผู้ป่วย COVID-19 11,330 รายในช่วง 22 มีนาคม-4 ตุลาคม พ.ศ. 2563 ในจำนวนนี้ 2,750 ราย ได้รับ remdesivir ทางหลอดเลือดดำ 200 มก. ในวันเริ่มต้นและ 100 มก. วันที่ 1-9 ส่วนอีก 954 ราย ได้รับยาเกิน hydroxychloroquine sulfate 200 มก. 4 เม็ด ที่ชั่วโมงที่ 0, 6 และตั้งแต่ชั่วโมงที่ 12 ได้รับยา 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน สำหรับผู้ป่วยอีก 1,411 ราย ได้รับยาเกิน lopinavir 200 มก. 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 วัน และ 2,063 ราย ได้รับ IFN $\beta$ 1a 44 มก. โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 3 ครั้งในช่วงระหว่าง 6 วันแรก หรือให้ทางหลอดเลือดดำ 10 มก. วันละครั้งเป็นเวลา 6 วัน ซึ่งมี 651 ราย ที่ได้รับ IFN ร่วมกับ lopinavir และกลุ่มควบคุมจำนวน 4,088 ราย ที่ไม่ได้รับยาทดลอง ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าไม่มียาตัวใดที่ลดอัตราการตายหรือระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลได้ เมื่อเทียบผลระหว่างแต่ละกลุ่ม<sup>46</sup>

สำหรับ IFN- $\alpha$  นั้น ถึงแม้จะแนะนำให้ใช้การรักษาโรค COVID-19 ร่วมกับยาด้านไวรัสอื่นในประเทศจีน<sup>47</sup> แต่ก็ยังมีการทดลองทางคลินิก รวมถึงการศึกษาอื่นๆ เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ IFN- $\alpha$  ร่วมกับยาด้านไวรัสตัวอื่นที่ยังคงมีความแตกต่างกันในผลของแต่ละการทดสอบ เช่น การศึกษาของ Bao และคณะที่ทดลองให้ยาพร้อมสามชนิด คือ inhalable IFN  $\alpha$ -2b (5 million U) วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับยาเม็ด lopinavir (500 มก.) วันละ 2 ครั้ง และยาเม็ด umifenovir (200 มก.) วันละสามแก่ผู้ป่วยโรค COVID-19 ในระยะ moderate แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาพร้อมและกลุ่มควบคุม<sup>48</sup>

### ● Melatonin

melatonin ซึ่งเป็นฮอร์โมนหลักที่หลั่งโดยต่อมไพเนียล สารนี้มีคุณสมบัติต่างๆ เช่น ต้านอนุมูลอิสระ ต้านการอักเสบ ต้านสารกระตุ้นการนอนหลับ และควบคุมภูมิคุ้มกัน จึงมีบทบาทสำคัญทางเภสัชวิทยา และพยาธิสภาพในคน และมีประสิทธิภาพในการบำบัดอาการนอนไม่หลับ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคตา และโรคอื่นๆ จากคุณสมบัติในการกำจัดอนุมูลอิสระและการกระตุ้นเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระ เช่น glutathione peroxidase (GSH) และ superoxide dismutase (SOD) ซึ่งช่วยป้องกันความเสียหายจากการเกิด oxidation ของเซลล์ได้อย่างมีนัยสำคัญ จึงนำมาสู่ผลของการให้ melatonin ในผู้ป่วย COVID-19 Ramlall และคณะได้ทำการศึกษาระยะ retrospective ในผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจที่ติดเชื้อ COVID-19 จำนวน 791 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ melatonin มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตลดลงอย่างเห็นได้ชัด<sup>49</sup> นอกจากนี้ ในผลการศึกษาที่เพิ่มจำนวนอาสาสมัครเป็น 26,799 คน ในทะเบียนผู้ป่วยโควิด-19 พบว่าการให้ melatonin เสริมสามารถลดความเสี่ยงในการตรวจหาเชื้อ SAR-CoV-2 ด้วยวิธี RT-PCR ได้ถึง 28% โดยเฉพาะในกลุ่มชาวอเมริกันผิวสีการให้ melatonin มีผลลดอัตราการตรวจพบเชื้อนี้ได้ถึง 52%<sup>50</sup> สำหรับกลไกการออกฤทธิ์นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเนื่องจากกลไกของ melatonin นั้นสามารถกระตุ้นการแสดงออก silent information regulator 1 (Sirt1) ซึ่งสามารถลดการสร้าง proinflammatory nuclear factor kappa B (NF-kappaB) transcription factor นอกจากนี้ Sirt1 ยังมีผลไปกระตุ้นการแสดงออกของ ACE2 ซึ่งเป็นตัวรับบนเยื่อหุ้มเซลล์สำหรับไวรัส SAR-CoV-2 อีกด้วย<sup>51</sup>

### ● Statins

ยาในกลุ่ม statins มีการนำมาใช้รักษาผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลสูง เพื่อลดโอกาสการเกิดหลอดเลือดหัวใจอุดตันและเส้นเลือดในสมองตีบ สำหรับการศึกษามูลของ statins กับโรค COVID-19 นั้น มีงานวิจัยในกลุ่มผู้ป่วยขนาดใหญ่ประมาณ 10,541 ราย โรงพยาบาล 104 แห่ง ในสหรัฐอเมริกา

ระหว่างเดือนมกราคมถึงกันยายน พ.ศ. 2563 ผู้ป่วยทุกรายเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการจากโรค COVID-19 และก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 42% เคยได้รับ statin เพื่อควบคุมคอเลสเตอรอล โดย 7% รับประทาน statin เพียงอย่างเดียวและ 35% รับประทานทั้ง statin และยาลดความดันโลหิต ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ทานยา statins ก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมีความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตระหว่างการรักษาในโรงพยาบาลลดลง 41% คณะผู้วิจัยยังสรุปว่าการใช้ statins นั้นเชื่อมโยงกับความเสี่ยงที่ลดลงในการเกิดอาการรุนแรงอันเป็นผลมาจากการติดเชื้อ SARS-CoV-2 นี้ได้ถึง 25%<sup>52</sup> กลไกเฉพาะของยาในกลุ่มนี้ที่มีผลยับยั้งการติดเชื้อ SARS-CoV-2 อาจผ่านฤทธิ์ต้านการอักเสบหรือเมื่อเร็ว ๆ นี้มีรายงานว่ายีน CH25H ซึ่งมีรหัสสำหรับการสร้างเอนไซม์ตัดแปลงโครงสร้างคอเลสเตอรอลจะถูกกระตุ้นการแสดงออกภายหลังการติดเชื้อ SARS-CoV-2 เอนไซม์นี้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคอเลสเตอรอลที่เรียกว่า 25-hydroxycholesterol ที่มีผลไปกระตุ้นเอนไซม์อีกตัวหนึ่งที่เรียกว่า acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase (ACAT) ซึ่งพบใน endoplasmic reticulum ของเซลล์จากนั้น ACAT จะทำหน้าที่ลดคอเลสเตอรอลที่เข้าถึงได้บนเยื่อหุ้มเซลล์ด้วยกลไกนี้เองจึงอาจมีผลต่อตัวรับ ACE2 บนผิวเซลล์ที่จำเป็นในการจับของโปรตีน spike ของไวรัส จึงส่งผลยับยั้งการเข้าสู่เซลล์ปอดได้<sup>53</sup> ยาในกลุ่ม statin ที่ใช้กันอยู่นี้จึงไม่เพียงแต่ปลอดภัย แต่ยังสามารถช่วยป้องกันการติดเชื้อไวรัสก่อโรค COVID-19 ที่รุนแรงอีกด้วย

### ● N-Acetylcysteine

N-acetylcysteine (NAC) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของสารต้านอนุมูลอิสระกลูตาไธโอน ใช้เป็นยาลดไข้ในผู้ป่วยที่มีเสมหะเหนียวข้นจากโรคในระบบทางเดินหายใจ และรักษายาเกินขนาด acetaminophen มานานหลายทศวรรษ ในปัจจุบัน NAC ถูกนำมาใช้ในทางคลินิก เพื่อรักษาผู้ป่วยติดเชื้อขั้นวิกฤต และล่าสุดสำหรับผู้ป่วย COVID-19 Guthappa และคณะรายงานว่า NAC อาจจับกับ Cys-145 ซึ่งเป็น active site ของเอนไซม์ protease (Mpro) จึงอาจ

ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ protease ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จำเป็นสำหรับการเพิ่มจำนวนของไวรัส<sup>54</sup> นอกจากนี้ NAC ยังมีผลยับยั้งการกระตุ้น Nuclear Factor kappa B (NF-kB) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนของไวรัสกลุ่ม RNA และยังลดการสร้าง cytokines ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ เช่น IL-8, CXCL10, CCL5 และ IL-6 จึงอาจมีผลลดอาการรุนแรงของโรค COVID-19 จาก cytokine storm อีกด้วย สำหรับการศึกษานี้ในผู้ป่วยโรค COVID-19 นั้น มีการทดลองให้ NAC ในรูปแบบยาเกินและยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยบางราย พบว่า NAC ช่วยลดการเกิดโรคปอดอักเสบและความรุนแรงของโรคได้<sup>55,56</sup> ซึ่งขณะนี้กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาค้นคว้าผลของ NAC ในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่เพิ่มเติม

## บทสรุป

ถึงแม้จะมีความพยายามในการนำยาที่ผ่านการขึ้นทะเบียนแล้วเหล่านี้มาใช้กับโรค COVID-19 ซึ่งน่าเป็นวิธีการที่เหมาะสมกับภาวะเร่งด่วนในการควบคุมการระบาดของโรคมียาหลายชนิดที่ประสบความสำเร็จผ่านการคัดเลือกมาใช้ใหม่และมียาหลายตัวที่ยังอยู่ระหว่างการทดสอบ (ตารางที่ 2) แต่ยาบางชนิดก็ยังไม่ได้รับการรับรองจากหน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับการกำหนดแนวทางการรักษาโรค COVID-19 ซึ่งจำเป็นต้องศึกษาและติดตามความคืบหน้าอย่างใกล้ชิดก่อนนำมาใช้เพื่อการรักษาในผู้ป่วย

**ตารางที่ 2** ยาจากการ Drug Repurposing ที่กำลังศึกษาฤทธิ์ต่อโรค COVID-19

ยาที่กำลังมีการศึกษาผลต่อโรค COVID-19
5-Alpha Reductase Inhibitors
Spirolactone
Sildenafil/Tadalafil
Baricitinib
Tofacitinib
Corticosteroids
Bromhexine
Tocilizumab
Sarilumab

## เอกสารอ้างอิง

1. Food and Drug Administration. 2020. Emergency use authorization FDA. Available at: <https://www.fda.gov/media/137564/download> (Accessed 25 August 2021).
2. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018; 18:41-58.
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021. Available at: <https://covid19.who.int/>. (Accessed 25 August 2021).
4. Food and Drug Administration. Emergency use authorization-FDA. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/137564/download> (Accessed 25 August 2021).

5. Farouk AE, Baig MH, Khan MI, Park T, Alotaibi SS, Dong JJ. Screening of inhibitors against SARS-CoV-2 spike protein and their capability to block the viral entry mechanism: A viroinformatics study. *Saudi J Biol Sci.* 2021; 28(6):3262-3269.
6. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17(6):613-620.
7. Yi C, Sun X, Ye J, Ding L, Liu M, Yang Z, et al. Key residues of the receptor binding motif in the spike protein of SARS-CoV-2 that interact with ACE2 and neutralizing antibodies. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17(6):621-630.
8. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J.* 24, 1634-1643 (2005).
9. Saito A, Irie T, Suzuki R, Maemura T, Nasser H, Uriu K, et al. SARS-CoV-2 spike P681R mutation, a hallmark of the Delta variant, enhances viral fusogenicity and pathogenicity. *BioRxiv.* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.06.17.448820>.
10. Department of Medical Services, Ministry of Health. Available at: [https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content\\_File/Covid\\_Health/Attach/25640909181401PM\\_CPG\\_COVID\\_v.18.2\\_ns\\_20210909%20-.pdf](https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_File/Covid_Health/Attach/25640909181401PM_CPG_COVID_v.18.2_ns_20210909%20-.pdf) (Accessed 14 September 2021).
11. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med.* 2019; 381(24):2293-2303.
12. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020; 11(1):222.
13. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017; 9(396):eaal3653.
14. Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, Rafaniello C, Zoccoli A, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: what's next? *Br J Pharmacol.* 2020; 177(21):4813-4824.
15. Magroa P, Zanella I, Pescarolo M, Castelli F, Quiros-Roldan E. Lopinavir/ritonavir: Repurposing an old drug for HIV infection in COVID-19 treatment. *Biomedical J.* 2021; 44(1):43-53.
16. Recovery Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020; 396(10259):1345-1352.
17. Jácome R, Campillo-Balderas JA, Ponce de León S, Becerra A, Lazcano A. Sofosbuvir as a potential alternative to treat the SARS-CoV-2 epidemic. *Sci Rep.* 2020; 10(1):9294.
18. Beck BR, Shin B, Choi Y, Park S, Kang K. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) through a drug-target interaction deep learning model. *Comput Struct Biotechnol J.* 2020; 18:784-790.
19. Mesci P, Macia A, Saleh A, Martin-Sancho L, Yin X, Cedric S, et al. Sofosbuvir protects human brain organoids against SARS-CoV-2," *bioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.30.125856>.
20. Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M, Zhao Y, et al. Structure of M pro from SARSCoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature.* 2020; 582:289-293.
21. Gladilin S, Bidmon HJ, Divanach A, Arteel GE, Witte OW, Zilles K, et al. Ebselen lowers plasma interleukin-6 levels and glial heme oxygenase-1 expression after focal photothrombotic brain ischemia. *Arch Biochem Biophys.* 2000; 380(2):237-242.

22. Haritha CV, Sharun K, Jose B. Ebselen, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2. *Int J Surg.* 2020; 84:53-56.
23. Yang C, Ke C, Yue D, Li W, Hu Z, Liu W, et al. Effectiveness of arbidol for COVID-19 prevention in health professionals. *Front Public Health.* 2020; 8:249.
24. Xu P, Huang J, Zhao F, Huang W, Qi M, Lin X, et al. Arbidol/IFN- $\alpha$ 2b therapy for patients with corona virus disease 2019: a retrospective multicenter cohort study. *Microbes Infect.* 2020; 22(4-5):200-205.
25. Song Y, Peng W, Tang D, Dai Y. Protease inhibitor use in COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2020; 1-8.
26. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MML, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J.* 2003; 9(6):399-406.
27. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Horax.* 2004; 59(3):252-256.
28. He j, Hu L, Huang X, Wang C, Zhang Z, Wang Y, et al. Potential of coronavirus 3C like protease inhibitors for the development of new anti-SARS-CoV-2 drugs: insights from structures of protease and inhibitors. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56(2):106055.
29. Saghir SAM, AlGabri NA, Alagawany MM, Attia YA, Alyileili SR, Elnesr SS, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine for the prevention and treatment of COVID-19: A fiction, hope or hype? An updated review. *Ther Clin Risk Manag.* 2021; 17:371-387.
30. Kumar R, Srivastava JK, Singh R, et al. Available compounds with therapeutic potential against Covid-19: antimicrobial therapies, supportive care, and probable vaccines. *Front Pharmacol.* 2020; 6:582025.
31. Fantini J, Di Scala C, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55:105960.
32. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14:72-73.
33. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56(1):105949.
34. Lee HS, Son H, Peck KR. Can post-exposure prophylaxis for COVID-19 be considered as an outbreak response strategy in long-term care hospitals? *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55(6):105988.
35. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin  $\alpha/\beta$ -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J.* 2012; 443(Pt 3): 851-856.
36. Yamasmith E, Saleh-arong FA, Avirutnan P, Angkasekwinai N, Mairiang D, Wongsawat E, et al. Efficacy and safety of ivermectin against dengue infection: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The 34th Annual Meeting the Royal College of Physicians of Thailand, Internal Medicine and One Health, Chonburi, Thailand. 2018.
37. Wulan WN, Heydet D, Walker EJ, Gahan ME, Ghildyal R. Nucleocytoplasmic transport of nucleocapsid proteins of enveloped RNA viruses. *Front. Microbiol.* 2015; 6:553.
38. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020; 178:104787.
39. Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, Alonso DF, et al. Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: A proof-of-concept randomized trial. *EclinicalMedicine.* 2021; 37:100959.



40. Zhou N, Pan T, Zhang J, Li Q, Zhang X, Bai C et al. Glycopeptide antibiotics potently inhibit cathepsin L in the late endosome/lysosome and block the entry of Ebola virus, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), and severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV). *J Biol Chem.* 2016; 291(17):9218-9232.
41. Zhang J, Ma X, Yu F, Liu J, Zou F. Teicoplanin Potently Blocks the Cell Entry of 2019-nCoV. *BioRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.05.935387>.
42. Ceccarelli G, Alessandri F, Oliva A, Borrazzo C, Dell'Isola S, Ialungo AM et al. The role of teicoplanin in the treatment of SARS-CoV-2 infection: A retrospective study in critically ill COVID-19 patients (Tei-COVID study). *J Med Virol.* 2021; 93(7):4319-4325.
43. Morra ME, Thanh LV, Kamel MG, Ghazy AA, Altibi AMA, Dat LM, et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2018; 28(3):e1977.
44. Hensley LE, Fritz LE, Jahrling PB, Karp CL, Huggins JW, Geisbert TW. Interferon- $\beta$  1a and SARS coronavirus replication. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10(2):317.
45. Darazam IA, Shokouhi S, Pourhoseingholi MA, Irvani SSN, Mokhtari M, Shabani M, et al. Role of interferon therapy in severe COVID-19: the COVIFERON randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2021;11:8059.
46. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid- 19- Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2021; 384:497-511.
47. Qiu T, Liang S, Dabbous M, Wang Y, Han R, Toumi M. Chinese guidelines related to novel coronavirus pneumonia. *J Mark Access Health Policy.* 2020; 8:1818446.
48. Bao C, Li B, Zhou YF. A triple combination of treatments on moderate COVID-19: *Open Medicine.* 2021; 16(1):769-772.
49. Ramlall V, Zucker J, Tatonetti N. Melatonin is significantly associated with survival of intubated COVID-19 patients. *medRxiv.* 2020. doi:10.1101/2020.10.15.20213546.
50. Zhou Y, Hou Y, Shen J, Mehra R, Kallianpur A, Culver DA, et al. A network medicine approach to investigation and population-based validation of disease manifestations and drug repurposing for COVID-19. *PLOS Biol* 2020; 18:e3000970.
51. DiNicolantonio JJ, McCarty M, Barroso- Aranda J. Melatonin may decrease risk for and aid treatment of COVID-19 and other RNA viral infections *Open Heart* 2021; 8:e001568.
52. Daniels LB, Ren J, Kumar K, Bui QM, Zhang J, Zhang X, et al. Relation of prior statin and anti-hypertensive use to severity of disease among patients hospitalized with COVID19: Findings from the American Heart Association's COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *PLoS ONE.* 2021; 16(7):e0254635.
53. Wang S, Li W, Hui H, Tiwari SK, Zhang Q, Croker BA, et al. Cholesterol 25-Hydroxylase inhibits SARS-CoV-2 and other coronaviruses by depleting membrane cholesterol. *EMBO J.* 2020; 39:e106057.
54. Guthappa R. Molecular docking studies of N-acetyl cysteine, zinc acetyl cysteine and niclosamide on SARS Cov 2 protease and its comparison with hydroxychloroquine. *ChemRxiv.* 2020. doi:10.26434/chemrxiv.12161493.v.
55. Shi Z and Puyo CA. N-acetylcysteine to combat COVID-19: An evidence review. *Ther Clin Risk Manag.* 2020; 16:1047-1055.
56. Wong KK, Lee SWH, Kua KP. N-acetylcysteine as adjuvant therapy for COVID-19—A perspective on the current state of the evidence. *J Inflamm Res.* 2021; 14:2993-3013.



## บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-018-11-2564

จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 4 พฤศจิกายน 2564

วันที่หมดอายุ: 3 พฤศจิกายน 2565

## แนวทางการรักษาโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์

นศก.กมลชนก ภูมิชัยสุวรรณ, นศก.ทัศนีย์ ชาวนาฟาง

วิสรดา ปาริชาติกานนท์

ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยา), Dr.Scient.Med., Ph.D. (Medical Sciences)

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

### บทคัดย่อ

โรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์แบ่งออกเป็น 2 ชนิดหลัก คือ โรคเบาหวานที่พบก่อนการตั้งครรภ์ (pre-gestational diabetes) และโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes) แนวทางการรักษาโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ จากสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association; ADA) ฉบับปรับปรุงปี ค.ศ. 2021 และแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานของสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ฉบับปรับปรุงปี พ.ศ. 2560 แนะนำให้ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ปรับเปลี่ยนพฤติกรรม โดยการควบคุมอาหารอย่างเหมาะสม เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้เป็นไปตามเป้าหมายการรักษา แต่ในรายที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้จากการปรับพฤติกรรมเพียงอย่างเดียว อาจมีการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดร่วมด้วย โดยแนะนำให้ใช้ยาฉีดอินซูลินเป็นลำดับแรก ทั้งในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่พบก่อนการตั้งครรภ์และผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เนื่องจากยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน (oral antidiabetic drugs) สามารถผ่านเข้ารกและอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อเด็กทารกได้มากกว่าการใช้ยาฉีดอินซูลิน อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน ได้แก่ metformin และ glibenclamide (กลุ่ม sulfonylureas) ร่วมกับยาฉีดอินซูลินในกรณีจำเป็น ยกตัวอย่างเช่น ในผู้ป่วยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์รายที่ยาฉีดอินซูลินขนาดยาสูงเพียงอย่างเดียวไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ นอกจากนี้ยังมีการแนะนำให้ใช้ aspirin ขนาด 100-162 มิลลิกรัมต่อวัน ภายใน 6 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์เพื่อป้องกันการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ ทั้งนี้ผู้ป่วยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ควรได้รับการติดตามระดับน้ำตาลในเลือดอยู่เป็นประจำหลังคลอดบุตรแล้ว โดยครั้งแรกต้องติดตามหลังจากคลอดบุตรในสัปดาห์ที่ 4-12 และควรปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในอนาคต

### คำสำคัญ

โรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์, แนวทางการรักษาโรคเบาหวาน, ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด, อินซูลิน

## วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายปัจจัยเสี่ยงและพยาธิสรีรวิทยาของโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์
2. อธิบายการตรวจวินิจฉัยโรคและการตรวจคัดกรองโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์
3. อธิบายเป้าหมายการรักษา แนวทางการรักษาด้วยยาลดระดับน้ำตาลในเลือด และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์

## บทนำ

ในปัจจุบันโรคเบาหวานที่พบในหญิงตั้งครรภ์มีแนวโน้มการเกิดโรคที่สูงขึ้น รวมทั้งก่อให้เกิดผลกระทบและอันตรายต่อทั้งมารดาและทารกเป็นอย่างมาก ไม่ว่าจะเป็นผลกระทบขณะตั้งครรภ์ ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ (pregnancy induced hypertension) ภาวะน้ำคร่ำมาก (polyhydramnios) การคลอดยาก (dystocia) และการตกเลือดหลังคลอด (postpartum hemorrhage) หรือเป็นผลกระทบโดยตรงที่เกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์และทารกแรกเกิด เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขณะแรกเกิด ทารกพิการแต่กำเนิด (congenital malformation) ภาวะทารกตายคลอด (stillbirth) เป็นต้น<sup>1</sup> ดังนั้น การที่ผู้ป่วยมีความรู้ที่ถูกต้องก่อนการตั้งครรภ์ และได้รับการดูแลรักษาขณะตั้งครรภ์อย่างเหมาะสม จึงสามารถช่วยลดความรุนแรงจากภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นต่อมารดาและทารกทั้งขณะตั้งครรภ์และระยะหลังคลอดได้

โรคเบาหวานที่พบในหญิงตั้งครรภ์สามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ โรคเบาหวานที่พบก่อนการตั้งครรภ์ (pre-gestational diabetes) และโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes)<sup>2</sup> โดยทั้งสองชนิดมีรายละเอียดการรักษาที่แตกต่างกันเล็กน้อย โรคเบาหวานที่พบก่อนการตั้งครรภ์ หมายถึง ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 หรือ ชนิดที่ 2 ที่มีการ

ตั้งครรรภ์เกิดขึ้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ดีและปรึกษาแพทย์ เพื่อวางแผนร่วมกันก่อนการตั้งครรรภ์ ส่วนโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกในขณะตั้งครรรภ์และมีโอกาสพัฒนาเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งโรคเบาหวานประเภทนี้จัดเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบเป็นส่วนใหญ่ในหญิงตั้งครรรภ์ จึงต้องพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงในแต่ละรายร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกายอย่างเหมาะสม เพื่อช่วยให้ตั้งครรรภ์ได้อย่างปลอดภัย<sup>3</sup>

## ความชุกของโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ทั่วโลกและประเทศไทย

ผู้ป่วยเบาหวานทั่วโลกมีจำนวนมากในปัจจุบันและมีแนวโน้มที่เพิ่มสูงขึ้นในอนาคต<sup>4</sup> จากสถิติพบว่า ในปี พ.ศ. 2562 ประชากรทั่วโลกมีความชุกของโรคเบาหวานที่ร้อยละ 9.3 หรือประมาณ 463 ล้านราย โดยพบว่าเป็นเพศหญิงประมาณ 223 ล้านราย<sup>5</sup> เมื่อพิจารณาจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรรภ์ อ้างอิงข้อมูลจากสหพันธ์เบาหวานนานาชาติ (International Diabetes Federation) ในปี พ.ศ. 2560 พบผู้ป่วยโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรรภ์ร้อยละ 16.8 จากสัดส่วนดังกล่าวสามารถจำแนกเป็นโรคเบาหวานที่พบก่อนการตั้งครรรภ์ร้อยละ 13.6 และโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นขณะตั้งครรรภ์มากถึงร้อยละ 86.4<sup>6</sup> นอกจากนี้พบความชุกของโรคสูงสุดในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่ร้อยละ 24.2 และพบน้อยที่สุดในแอฟริกาที่ร้อยละ 10.5<sup>7</sup> ส่วนในประเทศไทยพบโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรรภ์ร้อยละ 2.32 ในปี พ.ศ. 2554 และเพิ่มเป็นร้อยละ 2.60 ในปี พ.ศ. 2555<sup>8</sup>

## ปัจจัยเสี่ยงของโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์สามารถเกิดขึ้นได้ในหญิงตั้งครรรภ์ทุกรายที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานมาก่อน โดยพบมากในการตั้งครรรภ์ช่วงไตรมาสที่ 2<sup>9</sup> และหากไม่ได้รับการดูแลรักษาที่เหมาะสมก็อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อมารดา

และทารก ทั้งนี้พบว่าหญิงที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วยจะมีโอกาสเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์สูงกว่าหญิงที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง ดังนั้นในหญิงที่มีความเสี่ยงจึงแนะนำให้ตรวจคัดกรองตั้งแต่การฝากครรภ์ครั้งแรก เพื่อทำการรักษาและลดโอกาสการเป็นโรคเบาหวานในอนาคต ปัจจัยเสี่ยงของโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีดังนี้<sup>10</sup>

1. เพศหญิงอายุมากกว่า 25 ปี
2. ผู้ที่มีเชื้อสายเอเชีย เชื้อสายละตินอเมริกา ชนพื้นเมืองชาวอเมริกัน หรือชาวอเมริกันเชื้อสายแอฟริกา
3. ผู้ป่วยที่เป็นโรคอ้วนหรือมีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร
4. ผู้ที่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นขณะตั้งครรภ์ครั้งก่อน
5. ผู้ที่มีประวัติคลอดทารกน้ำหนักมากกว่า 4,000 กรัม
6. ผู้ที่มีประวัติการแท้งโดยไม่ตั้งใจ หรือทารกในครรภ์เสียชีวิตโดยไม่ทราบสาเหตุ
7. ผู้ที่ตรวจพบน้ำตาลในปัสสาวะขณะตั้งครรภ์ปัจจุบัน
8. ผู้ที่มีประวัติครอบครัว ซึ่งญาติสายตรงเป็นโรคเบาหวาน
9. ผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการผิดปกติทางเมแทบอลิก (metabolic syndrome) เช่น ความดันโลหิตสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ แ่น้ำซึบ (essential hypertension) ความดันโลหิตสูงในสตรีมีครรภ์ ไขมันในเลือดสูง เป็นต้น
10. ผู้ป่วยที่มีภาวะถุงน้ำรังไข่หลายใบ (polycystic ovary syndrome; PCOS)

## พยาธิสรีรวิทยาของโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์

### โรคเบาหวานที่พบก่อนการตั้งครรภ์ (pre-gestational diabetes)

โรคเบาหวานชนิดที่ 1 เกิดจากเซลล์ตับอ่อนถูกทำลาย จึงทำให้ผู้ป่วยขาดอินซูลินตั้งแต่เด็ก ส่วนโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เกิดจากภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ซึ่งพบเป็นส่วนใหญ่ โดยพบว่าภาวะดื้อต่ออินซูลินในผู้ป่วย

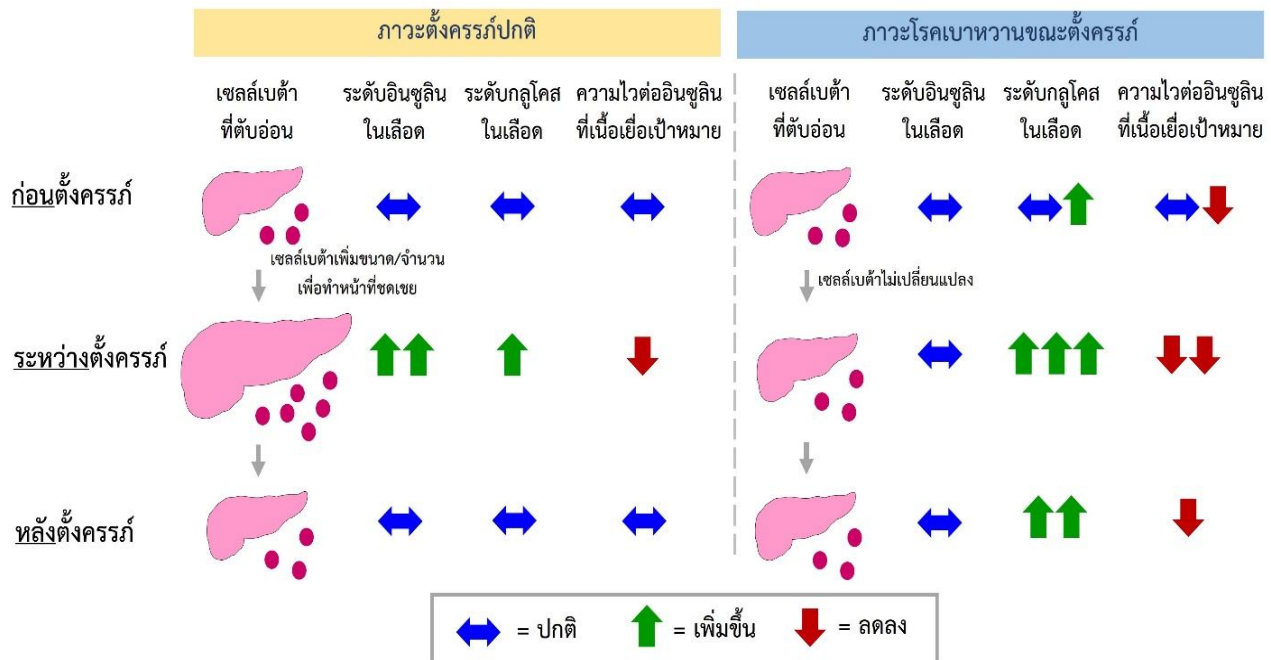
เบาหวานชนิดที่ 2 จะเพิ่มมากขึ้นในช่วงระหว่างการตั้งครรภ์ ประมาณสัปดาห์ที่ 16 ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับอ่อนปกติจะมีการตอบสนองของการหลังอินซูลินที่เพียงพอต่อภาวะดื้อต่ออินซูลินที่เกิดขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ แต่ในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 จะไม่สามารถปรับตัวเพื่อตอบสนองต่อภาวะดังกล่าวได้ ดังนั้นสิ่งสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่พบก่อนการตั้งครรภ์ คือ ต้องได้รับการดูแลรักษาอย่างใกล้ชิดและปรับขนาดยาฉีดอินซูลินที่เหมาะสม เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดตลอดช่วงตั้งครรภ์<sup>3</sup>

### โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes)

ในช่วงตั้งครรภ์ผู้หญิงจะมีความต้องการพลังงานมากกว่าปกติเพื่อที่จะนำไปสร้างเนื้อเยื่อของร่างกายและการเจริญเติบโตของทารก ทำให้ร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงกระบวนการเมแทบอลิซึม โดยไตรมาสที่ 1 ฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) และโปรเจสเตอโรน (progesterone) จากรกที่สูงขึ้น จะกระตุ้นให้เซลล์เบต้าในตับอ่อนหลังอินซูลินมากขึ้น ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำลง แต่เมื่อเข้าสู่ไตรมาสที่ 2 และ 3 รกจะมีการผลิตฮอร์โมนที่มีฤทธิ์ต้านอินซูลินเข้าสู่กระแสเลือด ได้แก่ ฮิวแมนพลาเซนทอลแลคโตเจน (human placental lactogen) โพรแลคติน (prolactin) เอนไซม์อินซูลิเนส (insulinase) และคอร์ติซอล (cortisol) เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะฮอร์โมนฮิวแมนพลาเซนทอลแลคโตเจนจะเพิ่มปริมาณมากขึ้นตามอายุครรภ์และเพิ่มสูงสุดในช่วงไตรมาสที่ 3 ฮอร์โมนดังกล่าวทำให้ความไวต่ออินซูลิน (insulin sensitivity) ลดลง จึงเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินขึ้น โดยการตั้งครรภ์ปกติร่างกายจะตอบสนองโดยหลังอินซูลินออกมามากขึ้นเพื่อรักษาระดับน้ำตาลในเลือดให้ปกติ ซึ่งภาวะดื้อต่ออินซูลินจะหายไปหลังคลอด แต่ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นขณะตั้งครรภ์พบว่า การเปลี่ยนแปลงกระบวนการเมแทบอลิซึมดังกล่าวเกิดร่วมกับความผิดปกติของเซลล์เบต้าในตับอ่อน ทำให้มีการหลังอินซูลินน้อยลง ส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือด

ของผู้ป่วยสูงมากขึ้นโดยเฉพาะหลังรับประทานอาหาร<sup>7,8</sup> (รูปที่ 1) ทั้งนี้ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นจะสามารถส่งผ่านทางรกได้ ทำให้ทารกในครรภ์เพิ่มการเจริญเติบโตของเซลล์และมีการสะสมของไขมันบริเวณลำตัวและไหล่ จึงทำให้

ทารกมีน้ำหนักตัวมาก นอกจากนี้ภาวะดื้อต่ออินซูลินจะเป็นแบบเรื้อรังไปจนถึงหลังคลอด ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสพัฒนาเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือกลับมาเป็นโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นขณะตั้งครรภ์ซ้ำได้ในการตั้งครรภ์ครั้งถัดไป<sup>7,8</sup>



รูปที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของเซลล์เบต้าในตับอ่อน ระดับอินซูลินในเลือด ระดับกลูโคสในเลือด และความไวต่ออินซูลินที่เนื้อเยื่อเป้าหมาย ในช่วงก่อนการตั้งครรภ์ ระหว่างการตั้งครรภ์ และภายหลังการตั้งครรภ์ โดยเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงจากภาวะปกติระหว่างการตั้งครรภ์ปกติและโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

## การตรวจวินิจฉัยโรคและการตรวจคัดกรองโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

การวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ทำได้โดยการตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือด ซึ่งหญิงตั้งครรภ์ทุกคนควรได้รับการตรวจคัดกรองโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เกณฑ์ที่นิยมใช้ในการตรวจวินิจฉัยโรคและตรวจคัดกรองโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ในปัจจุบัน คือเกณฑ์ของ Carpenter และ Coustan และเกณฑ์ของ International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG)<sup>11</sup> โดยมีรายละเอียดดังนี้

### • เกณฑ์ของ Carpenter และ Coustan

เกณฑ์ของ Carpenter และ Coustan สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ขั้นตอนหลัก<sup>11</sup> คือ

- **ขั้นตอนที่ 1:** แนะนำให้ทำเวลาใดก็ได้ ไม่จำเป็นต้องอดอาหาร คัดกรองในช่วงอายุครรภ์ 24-28 สัปดาห์ โดยให้หญิงตั้งครรภ์ดื่มสารละลายกลูโคส 50 กรัม (50-g glucose challenge test; GCT) หลังจากนั้น 1 ชั่วโมง ทำการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือด หากมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 140 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (7.8 มิลลิโมลต่อลิตร) ถือว่าผิดปกติ จะต้องทำการคัดกรองในขั้นตอนที่ 2 ต่อไป



- **ขั้นตอนที่ 2:** แนะนำให้ทำเมื่ออดอาหารก่อนวันตรวจเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง แต่ไม่เกิน 14 ชั่วโมง การคัดกรองจะให้หญิงตั้งครรภ์ดื่มน้ำที่ละลายน้ำตาลกลูโคส 100 กรัม (100-g oral glucose tolerance test; OGTT) และเจาะเลือด เพื่อตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดทั้ง 4 จุด ได้แก่ ก่อนดื่มน้ำตาล หลังดื่มน้ำตาลที่ 1, 2 และ 3 ชั่วโมง ตามลำดับ โดยมีเกณฑ์วินิจฉัยดังแสดงในตารางที่ 1 หากมีความผิดปกติของค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 2 จุดขึ้นไป จะวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

- **เกณฑ์ของ International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG)**

สำหรับเกณฑ์ของ IADPSG หญิงตั้งครรภ์จะต้องอดอาหารก่อนวันตรวจเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง แต่ไม่เกิน 14 ชั่วโมง ใช้คัดกรองในช่วงอายุครรภ์ 24-28 สัปดาห์ โดยจะให้หญิงตั้งครรภ์ดื่มน้ำที่ละลายน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม (75-g OGTT) และเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดทั้ง 3 จุด ได้แก่ ก่อนดื่มน้ำตาล หลังดื่มน้ำตาลที่ 1 และ 2 ชั่วโมง ตามลำดับ โดยมีเกณฑ์วินิจฉัยดังแสดงใน ตารางที่ 1

หากมีความผิดปกติของค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 1 จุดขึ้นไป จะวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์<sup>11-12</sup>

## การจำแนกความรุนแรงของโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

ความรุนแรงของโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์สามารถจำแนกได้ตามเกณฑ์ White's classification เพื่อพิจารณาว่าผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วยยาฉีดอินซูลินหรือไม่ เกณฑ์ White's classification จำแนกตามความผิดปกติของระดับน้ำตาลในเลือดออกเป็น 2 ชนิด คือ กลุ่มเบาหวานขณะตั้งครรภ์ชนิดเอวัน (gestational diabetes mellitus A1) ซึ่งจะเริ่มต้นการรักษาโดยการปรับพฤติกรรม เช่น ควบคุมอาหารร่วมกับการออกกำลังกายที่เหมาะสม เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ส่วนกลุ่มเบาหวานขณะตั้งครรภ์ชนิดเอทู (gestational diabetes mellitus A2) จะเริ่มต้นการรักษาด้วยยาฉีดอินซูลินควบคู่ไปกับการปรับพฤติกรรม<sup>13</sup> อย่างไรก็ตามในปัจจุบันพบว่าเกณฑ์ White's classification ได้รับความนิยมนลดลง (ตารางที่ 2)

**ตารางที่ 1** เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ตามเกณฑ์ของ Carpenter และ Coustan และเกณฑ์ของ International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG)<sup>11</sup>

ช่วงเวลา	ระดับน้ำตาลในเลือด	
	เกณฑ์ของ Carpenter และ Coustan (100-g OGTT)	เกณฑ์ของ IADPSG (75-g OGTT)
ก่อนดื่มน้ำตาล	95 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (5.3 มิลลิโมลต่อลิตร)	92 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (5.1 มิลลิโมลต่อลิตร)
หลังดื่มน้ำตาลที่ 1 ชั่วโมง	180 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (10.0 มิลลิโมลต่อลิตร)	180 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (10.0 มิลลิโมลต่อลิตร)
หลังดื่มน้ำตาลที่ 2 ชั่วโมง	155 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (8.6 มิลลิโมลต่อลิตร)	153 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (8.5 มิลลิโมลต่อลิตร)
หลังดื่มน้ำตาลที่ 3 ชั่วโมง	140 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (7.8 มิลลิโมลต่อลิตร)	-



ตารางที่ 2 การจำแนกความรุนแรงของโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ตามเกณฑ์ White's classification<sup>13</sup>

ชนิด	ระดับน้ำตาลในเลือดก่อนมื้ออาหาร (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	ระดับน้ำตาลในเลือดหลังมื้ออาหาร 2 ชั่วโมง (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)
เอวัน (A1)	< 105	< 120
เอทู (A2)	> 105	> 120

## เป้าหมายการรักษาโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์

จุดมุ่งหมายหลักในการรักษาโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ คือ เพื่อให้มารดาปราศจากภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์และทารกที่คลอดออกมามีร่างกายแข็งแรง ผู้ป่วยทุกคนควรฝึกประเมินผลการควบคุมระดับน้ำตาล และต้องตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดจากปลายนิ้วได้ด้วยตนเองที่บ้าน เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเป้าหมายตลอดช่วงการตั้งครรภ์ โดยมีเป้าหมายระดับน้ำตาลในเลือดที่ช่วงเวลาต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 3<sup>3</sup>

นอกจากการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเป้าหมายการรักษา หากเป็นไปได้ผู้ป่วยโรคเบาหวานใน

หญิงตั้งครรภ์ควรได้รับการตรวจวัดระดับฮีโมโกลบินเอวันซี (hemoglobin A1C; HbA1C) บ่อยกว่าช่วงก่อนตั้งครรภ์ เช่น วัดทุกเดือน เนื่องจากมีการศึกษาทางคลินิกที่พบว่า หากในไตรมาสที่ 1 มีระดับ HbA1C น้อยกว่าร้อยละ 6-6.5 จะช่วยลดความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนต่อทารกในครรภ์ ได้แก่ ทารกน้ำหนักตัวน้อย ภาวะตายคลอด การคลอดก่อนกำหนด หรือความผิดปกติของทารกโดยกำเนิด ส่วนในไตรมาสที่ 2 และ 3 หากมีระดับ HbA1C น้อยกว่าร้อยละ 6 จะช่วยลดความเสี่ยงของทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักมาก ทั้งนี้ในทางปฏิบัติจะต้องกำหนดเป้าหมาย HbA1C ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาถึงความเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำร่วมด้วย<sup>3</sup>

ตารางที่ 3 เป้าหมายระดับน้ำตาลในเลือดของโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์<sup>3</sup>

ช่วงเวลา	ระดับน้ำตาลในเลือด
ก่อนมื้ออาหาร	70-95 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (3.9-5.3 มิลลิโมลต่อลิตร)
หลังอาหาร 1 ชั่วโมง	110-140 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (6.1-7.8 มิลลิโมลต่อลิตร)
หลังอาหาร 2 ชั่วโมง	100-120 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (5.6-6.7 มิลลิโมลต่อลิตร)

## แนวทางการรักษาโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ด้วยยาลดระดับน้ำตาลในเลือด

แนวทางการรักษาด้วยยาลดระดับน้ำตาลในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่พบก่อนการตั้งครรภ์และการรักษาโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์จากสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association; ADA) ฉบับปรับปรุงปี ค.ศ. 2021<sup>3</sup> และแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานของสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ฉบับปรับปรุงปี พ.ศ. 2560<sup>2</sup> แนะนำให้รักษาด้วยยาฉีดอินซูลินเป็นลำดับแรก ทั้งนี้ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในผู้ป่วยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ โดยทั่วไปก็เพียงพอต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ เป็นไปตามเป้าหมายในการรักษา อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลด้วยการปรับพฤติกรรมเพียงอย่างเดียว อาจพิจารณาเพิ่มการใช้ยาฉีดอินซูลินในการรักษาได้ ส่วนการรักษาด้วยยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน (oral antidiabetic drugs) ได้แก่ metformin และ glibenclamide (กลุ่ม sulfonylureas) อาจพิจารณาใช้ในกรณีที่จำเป็นเท่านั้น แต่จะไม่แนะนำเป็นยาลำดับแรก เนื่องจากยาสามารถผ่านทางรกได้ นอกจากนี้ ไม่แนะนำยา ลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทานชนิดอื่นหรือยาฉีด ชนิดอื่นที่ไม่ใช่ยาฉีดอินซูลิน เนื่องจากยังขาดข้อมูลการศึกษา ทางคลินิกด้านความปลอดภัยในระยะยาว ทั้งนี้การใช้ยาลด ระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทานร่วมกับยาฉีดอินซูลิน อาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์รายที่ยา ฉีดอินซูลินขนาดยาสูงเพียงอย่างเดียวไม่สามารถควบคุม ระดับน้ำตาลในเลือดได้<sup>2-3</sup>

### ● การใช้ยาฉีดอินซูลิน

ยาฉีดอินซูลินแต่ละชนิดมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ ที่แตกต่างกัน ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็น 4 ชนิดหลัก (ตารางที่ 4)<sup>14,28</sup> ดังต่อไปนี้

1. อินซูลินชนิดออกฤทธิ์สั้น (short acting human insulin หรือ regular insulin; RI)

2. อินซูลินชนิดออกฤทธิ์ปานกลาง (intermediate acting human insulin หรือ neutral protamine hagedorn; NPH)

3. อินซูลินอะนาล็อกชนิดออกฤทธิ์เร็ว (rapid acting insulin analog; RAA)

4. อินซูลินอะนาล็อกชนิดออกฤทธิ์ยาว (long acting insulin analog; LAA)

ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ตั้งครรภ์ แนะนำให้ฉีดอินซูลิน วันละหลายครั้งหรือฉีดโดยใช้เครื่องให้อินซูลินทางใต้ผิวหนัง ตลอดเวลา (continuous subcutaneous insulin infusion; CSII) โดยการฉีดอินซูลินวันละหลายครั้งจะฉีดก่อนอาหาร 3 มื้อหลักและก่อนนอน<sup>2</sup>

- **ก่อนมื้ออาหาร** : โดยทั่วไปจะแนะนำ regular insulin หรือ rapid acting insulin analog หากเป็นไปได้แนะนำ ให้ใช้ยาฉีดอินซูลินชนิด rapid acting insulin analog ฉีด ก่อนอาหารทันที เพราะควบคุมระดับน้ำตาลหลังอาหารได้ ดีกว่า regular insulin

- **ก่อนนอน** : โดยทั่วไปจะแนะนำ neutral protamine hagedorn หรือ long acting insulin analog

### ● การใช้ glibenclamide

Glibenclamide (ยากลุ่ม sulfonylureas) เดิมจัด อยู่ใน pregnancy category C และสามารถผ่านทางรกได้<sup>15</sup> การศึกษาของ Malek และคณะ<sup>16</sup> พบความเข้มข้นของ glibenclamide ในน้ำคร่ำร้อยละ 50-70 เมื่อเทียบกับความ เข้มข้นยาในกระแสเลือดมารดา ซึ่ง glibenclamide ที่ผ่าน เข้ารกจะสัมพันธ์กับการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำใน ทารกแรกเกิด (neonatal hypoglycemia) หากน้ำตาลใน เลือดของทารกแรกเกิดมีปริมาณต่ำกว่าที่ร่างกายต้องการใช้ จะทำให้ไม่เพียงพอต่อการทำงานของสมองและร่างกาย โดยอาจส่งผลทำให้เกิดการทำลายของสมองทั้งแบบชั่วคราว และถาวร นำไปสู่ผลกระทบต่อการพัฒนาการทางร่างกาย และสติปัญญา<sup>17</sup>

ตารางที่ 4 ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ ระยะเวลาที่ออกฤทธิ์สูงสุด และระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาฉีดอินซูลิน<sup>14,28</sup>

อินซูลิน	เวลาที่เริ่มออกฤทธิ์ (onset)	เวลาที่ออกฤทธิ์สูงสุด (peak time)	ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ (duration)
อินซูลินชนิดออกฤทธิ์สั้น : Regular insulin (RI)	30-60 นาที	2-3 ชั่วโมง	5-8 ชั่วโมง
อินซูลินชนิดออกฤทธิ์นานปานกลาง : Neutral protamine hagedorn (NPH)	2-4 ชั่วโมง	4-10 ชั่วโมง	10-16 ชั่วโมง
อินซูลินอะนาล็อกชนิดออกฤทธิ์เร็ว : Insulin aspart, Insulin lispro, Insulin glulisine	5-15 นาที	30-90 นาที	< 5 ชั่วโมง
อินซูลินอะนาล็อกชนิดออกฤทธิ์ยาว : Insulin glargine, Insulin detemir	90-120 นาที	12-24 ชั่วโมง	12-24 ชั่วโมง

การศึกษาของ Balsells และคณะ<sup>18</sup> ซึ่งเป็นการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) รวบรวมการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized controlled trial (RCT) พบว่า glibenclamide ทำให้เกิดภาวะทารกตัวโตผิดปกติ (macrosomia) และภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในทารกแรกเกิดได้มากกว่ายาฉีดอินซูลินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี relative risk เท่ากับ 2.62 (95% CI=1.35-5.08; *p*-value = 0.004) และ 2.04 (95% CI=1.30-3.20; *p*-value = 0.002) ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Senat และคณะ<sup>19</sup> ที่เป็นการศึกษาแบบ RCT โดยศึกษาการใช้ glibenclamide เปรียบเทียบกับยาฉีดอินซูลินต่อการเกิดภาวะตัวโตผิดปกติ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ และภาวะบิลิรูบินในเลือดสูง (hyperbilirubinemia) ในทารกแรกเกิดพบว่าการใช้ glibenclamide ทำให้เกิดภาวะดังกล่าวได้มากกว่าการใช้ยาฉีดอินซูลิน

#### ● การใช้ metformin

Metformin เต็มจัดอยู่ใน pregnancy category B และสามารถผ่านทางรกได้<sup>20</sup> การศึกษาของ Balsells และคณะ<sup>18</sup> พบว่า metformin มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในทารกแรกเกิดและน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นของ

มารดาได้น้อยกว่าการใช้ยาฉีดอินซูลิน แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Rowan และคณะ<sup>21</sup> ซึ่งมีการติดตามเด็กอายุ 7-9 ปี ที่มารดาได้รับ metformin รักษาโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ พบว่าในเด็กอายุ 9 ปีที่มารดาได้รับยา metformin ขณะตั้งครรภ์ จะมีอัตราส่วนของความยาวรอบเอวต่อส่วนสูง (waist-to-height ratio) และความยาวรอบเอวมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาฉีดอินซูลินอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจเพิ่มโอกาสในการพัฒนาของโรคอ้วน และจากการศึกษาของ Hanem และคณะ<sup>22</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาแบบการวิเคราะห์อภิมาน พบว่าในเด็กอายุ 5-9 ปี ซึ่งมารดามีการใช้ metformin รักษาโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์จะทำให้เด็กมีดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) มากกว่าเด็กที่มารดาได้รับการรักษาด้วยยาฉีดอินซูลิน โดยมีค่าเฉลี่ยแตกต่างกัน 0.78 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (95% CI=0.23-1.33; *p*-value=0.005) นอกจากนี้ metformin ยังทำให้ปริมาณไขมันในช่องท้องและภายในอวัยวะภายในมากกว่ากลุ่มที่ใช้ยาฉีดอินซูลินโดยมีค่าเฉลี่ยแตกต่างกัน 0.44 ลูกบาศก์เซนติเมตร (95% CI=0.06-0.82; *p*-value=0.02) และ 0.41 ลูกบาศก์เซนติเมตร (95% CI=0.05-0.77; *p*-value=0.03) ตามลำดับ

## การใช้ aspirin เพื่อลดโอกาสเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia)

เนื่องจากหญิงตั้งครรภ์ที่มีโรคเบาหวานจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ<sup>3</sup> แนวทางจากสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา ฉบับปรับปรุงปี ค.ศ. 2021 ได้มีการแนะนำให้ใช้ aspirin ขนาดต่ำในการป้องกันการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ<sup>3</sup> การศึกษาของ Roberge และคณะ<sup>23</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณที่รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกซึ่งเปรียบเทียบการใช้ aspirin และยาหลอก พบว่าการใช้ aspirin ในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป ในช่วงไม่เกินสัปดาห์ที่ 16 ของการตั้งครรภ์ สามารถลดอัตราการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในช่วง 37 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมี relative risk เท่ากับ 0.33 (95% CI=0.19-0.57; *p*-value < 0.0001) ในขณะที่การใช้ในขนาดที่ต่ำกว่า 100 มิลลิกรัม จะไม่แตกต่างกับยาหลอกโดยมี relative risk เท่ากับ 0.59 (95% CI=0.29-1.19; *p*-value=0.14) และยังพบว่าหากให้ aspirin ทั้งขนาดที่ต่ำกว่า 100 มิลลิกรัมต่อวัน และมากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อวัน ในช่วงเกิน 16 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์จะทำให้ผลลัพธ์ดังกล่าวไม่แตกต่างจากยาหลอกเช่นกัน โดยการศึกษาของ Rolnik และคณะ<sup>24</sup> ซึ่งเปรียบเทียบ aspirin ขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน กับยาหลอก โดยเริ่มให้ยาในสัปดาห์ที่ 11-14 ของการตั้งครรภ์ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 36 ของการตั้งครรภ์ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ aspirin จะมีอัตราการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในช่วง 37 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์น้อยกว่ากลุ่มยาหลอก โดยมี odd ratio เท่ากับ 0.38 (95% CI=0.20-0.74; *p*-value=0.004) ดังนั้นหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 หรือโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ควรได้รับ aspirin ในขนาด 100-150 มิลลิกรัมต่อวัน โดยอาจเริ่มยาในสัปดาห์ที่ 12-16 ของการตั้งครรภ์ เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ โดยอาจใช้ขนาด 162 มิลลิกรัมต่อวัน เนื่องจากสามารถเข้าถึงยา aspirin ขนาด 81 มิลลิกรัม ได้ไม่ยาก

แต่จะไม่แนะนำในขนาดที่ต่ำกว่า 100 มิลลิกรัม เพราะไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษ

## การดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวานในวันคลอดและหลังคลอดบุตร

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ. 2560 ของสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย<sup>2</sup> ได้แนะนำว่าผู้ป่วยในระยะคลอดควรควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ระหว่าง 70-120 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะน้ำตาลต่ำในทารกแรกเกิด และภาวะคีโตซิส (ketosis) ในมารดาขณะคลอด นอกจากนี้ ผู้ป่วยจะไม่สามารถรับประทานอาหารหรือน้ำ จึงแนะนำให้สารละลายกลูโคสเข้มข้น 5% เข้าทางหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็ว 100-125 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง และให้ทำการตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือดทุก 1-2 ชั่วโมง หากระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าเกณฑ์ ควรให้ยาฉีดอินซูลินผสมกับน้ำเกลือ หยดเข้าทางหลอดเลือดดำในอัตราเร็ว 1-2 ยูนิตต่อชั่วโมง<sup>2</sup>

หากคลอดโดยการผ่าตัดทางหน้าท้อง (cesarean section) ควรทำการผ่าตัดช่วงเช้าและงดยาฉีดอินซูลินในวันผ่าตัด และขณะที่ผู้ป่วยเริ่มอดอาหารเข้าให้ทำการหยดสารละลายกลูโคสเข้มข้น 5% เข้าทางหลอดเลือดดำในอัตราเร็ว 100-125 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง และตรวจระดับน้ำตาลในเลือดทุก 1-2 ชั่วโมง ให้ระดับน้ำตาลอยู่ในช่วง 70-120 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หากระดับน้ำตาลสูงกว่าที่กำหนดให้ฉีดอินซูลินผสมกับน้ำเกลือในอัตราเร็ว 1-2 ยูนิตต่อชั่วโมง<sup>2</sup>

หญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 หรือ 2 จะมีความไวต่ออินซูลินเพิ่มขึ้นหลังจากคลอดบุตร โดยมีการศึกษาพบว่าความต้องการอินซูลินหลังคลอดนั้นต่ำกว่าก่อนตั้งครรภ์ประมาณร้อยละ 34<sup>25</sup> และผู้ป่วยหลายรายอาจไม่ต้องฉีดอินซูลินเลยในช่วง 2 วันแรกคลอด จากนั้นความไวของอินซูลินจะกลับเข้าสู่ช่วงที่เท่ากับก่อนการตั้งครรภ์ในอีก 1-2 สัปดาห์ ดังนั้นหญิงที่ได้รับยาฉีดอินซูลินหลังคลอดควรระวังการเกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ<sup>2</sup>

หญิงที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีโอกาสเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยมีความเสี่ยงหลังจากเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์<sup>26</sup> จึงได้มีการแนะนำให้ตรวจติดตามระดับน้ำตาลในผู้หญิงที่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ซึ่งแนะนำให้ตรวจด้วยวิธี OGTT มากกว่าการตรวจวัดระดับ HbA1C ในสัปดาห์ที่ 4-12 หลังจากคลอดบุตร เนื่องจากระดับ HbA1C จะยังคงต่ำอยู่จากการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดแดงขณะตั้งครรภ์ ดังนั้นการตรวจด้วยวิธี OGTT จึงมีความไวกว่าในการตรวจหาภาวะที่ไม่ทนต่อน้ำตาล (glucose intolerance) และหากมีระดับที่ปกติแนะนำให้มีการตรวจติดตามทุกๆ 1 ปี โดยใช้เกณฑ์ปกติในการประเมินผู้ป่วย<sup>2</sup>

## การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมผู้ป่วยโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานของสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2560 แนะนำให้ผู้ป่วยโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อควบคุมโรคเบาหวาน โดยให้ผู้ป่วยสามารถมีน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นให้เป็นไปตามเกณฑ์ของหญิงตั้งครรภ์ดังตารางที่ 5 โดยผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวเกินหรืออ้วนไม่ควรลดน้ำหนักในระหว่างตั้งครรภ์ แต่ควรจำกัดไม่ให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเกิน

เกณฑ์ที่แนะนำ ซึ่งการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อควบคุมโรคเบาหวาน ได้แก่ การควบคุมอาหาร และการออกกำลังกายที่เหมาะสม<sup>2</sup>

### ● การควบคุมอาหาร

ผู้ป่วยโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ควรควบคุมอาหารอย่างเหมาะสมให้ได้รับพลังงานเพียงพอในแต่ละวัน เพื่อให้ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นอย่างเหมาะสมตามเกณฑ์ โดยแนะนำให้หลีกเลี่ยงของหวานทุกชนิดและจำกัดปริมาณอาหารให้ได้พลังงานวันละ 32 กิโลแคลอรีต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวที่ควรจะเป็น (ideal body weight) ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ และเพิ่มเป็น 38 กิโลแคลอรีต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวที่ควรจะเป็นในไตรมาสที่ 2 และ 3<sup>27</sup> อาหารควรประกอบด้วยคาร์โบไฮเดรตร้อยละ 50-55 โปรตีนร้อยละ 20 และไขมันร้อยละ 25-30 โดยต้องมีคาร์โบไฮเดรตอย่างน้อยวันละ 175-200 กรัม และควรมีอาหารว่างมื้อก่อนนอนด้วย เพื่อให้ระดับน้ำตาลในเลือดไม่ต่ำเกินไป ซึ่งหากต่ำเกินไปจะส่งผลเสียต่อพัฒนาการทางสมองของทารกในครรภ์ ตัวอย่างอาหารจากคู่มือการดูแลโรคเบาหวานในสตรีตั้งครรภ์ ซึ่งแสดงถึงตัวอย่างอาหารในแต่ละมื้อภายใน 1 วัน สำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ที่ต้องการพลังงาน 1,800 กิโลแคลอรีต่อวัน โดยประกอบด้วยอาหารชนิดโปรตีน 84 กรัม ไขมัน 67 กรัม และคาร์โบไฮเดรต 225 กรัม แสดงในตารางที่ 6<sup>27</sup>

**ตารางที่ 5** น้ำหนักตัวที่ควรเพิ่มขึ้นขณะตั้งครรภ์ตามดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) ก่อนการตั้งครรภ์ตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานของสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2560<sup>2</sup>

ดัชนีมวลกายก่อนการตั้งครรภ์ (กิโลกรัมต่อตารางเมตร)	น้ำหนักตัวที่ควรเพิ่มขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ (กิโลกรัม)
<18.5	12.5-18.0
18.5-24.9	11.5-16.0
25.0-29.9	7.0-11.5
>30	5.0-9.0

ตารางที่ 6 ตัวอย่างมื้ออาหารสำหรับโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ที่ต้องการพลังงาน 1,800 กิโลแคลอรีต่อวัน<sup>27</sup>

มื้ออาหาร	เมนูอาหาร
อาหารเช้า	เมนู : ข้าวกล้อง แกงจืดผักกาดขาว ไข่ดาว คะน้าหมูสับ ผัดผักกักรวม ผลไม้ ส่วนประกอบ : ข้าวกล้อง (2 ทัพพี) ผักกาดขาว (1 ทัพพี) ไข่ (1 ฟอง) หมูสับ (2 ช้อนโต๊ะ) ผักกักรวม (1 ทัพพี) กุ้ง (1 ช้อนโต๊ะ) น้ำมันพืช (1 ช้อนชา) กลัวย่น้ำว้า (1 ผล)
อาหารกลางวัน	เมนู : ข้าวหมอบ สลัดผัก ผลไม้ ส่วนประกอบ : ข้าวกล้อง (3 ทัพพี) หมอบไม่ติดมัน (5 ช้อนโต๊ะ) ผักสลัด (2 ทัพพี) น้ำสลัดใส (2 ช้อนชา) มะละกอ (6-8 ชิ้นคำ)
อาหารเย็น	เมนู : ข้าวกล้อง ไก่ตุ๋นพริกเห็ดหอม ผัดกวยช่ายขาวเต้าหู้ ผลไม้ ส่วนประกอบ : ข้าวกล้อง (3 ทัพพี) พริก เห็ดหอม (1 ทัพพี) ไก่ไม่ติดหนัง (3 ช้อนโต๊ะ) กวยช่ายขาว (1 ทัพพี) เต้าหู้หลอด (½ หลอด) น้ำมันพืช (2 ช้อนชา) มะม่วงดิบ (½ ผลกลาง)
อาหารว่างก่อนนอน	เมนู : นมพร่องมันเนย (1 แก้ว หรือ 240 มิลลิลิตร)

#### ● การออกกำลังกาย

ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ แนะนำให้ออกกำลังกายโดยใช้กล้ามเนื้อส่วนบนของร่างกาย เช่น จักรยานปั่นมือ การเดิน เป็นต้น ไม่แนะนำให้ออกกำลังกายด้วยการวิ่ง เนื่องจากอาจส่งผลทำให้กล้ามเนื้อตึงตัวได้ โดยแนะนำให้ออกกำลังกายอย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 20-30 นาที โดยไตรมาสแรกควรทำอย่างเบาๆ ช้าๆ แล้วจึงค่อยๆ เพิ่มขึ้นในไตรมาสที่ 2<sup>2,28</sup>

#### บทสรุป

หญิงตั้งครรภ์มีความเสี่ยงสูงที่จะพบโรคเบาหวาน จึงควรได้รับการตรวจคัดกรองโรคเบาหวานตั้งแต่การฝากครรภ์ครั้งแรกเพื่อวินิจฉัยภาวะโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหญิงตั้งครรภ์ที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย แนวทางการรักษาโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ในปัจจุบัน แนะนำให้ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเป็นลำดับแรกโดยการควบคุมอาหารอย่างเหมาะสม เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้เป็นไปตามเป้าหมายการรักษา แต่อาจมีการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดร่วมด้วย

ในผู้ป่วยรายที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้จากการปรับพฤติกรรมเพียงอย่างเดียว ซึ่งการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดสำหรับรักษาโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ จะแนะนำให้ใช้ยาฉีดอินซูลินเป็นลำดับแรก และอาจพิจารณาเพิ่ม metformin หรือ glibenclamide ในกรณีจำเป็น ทั้งนี้ ผู้ป่วยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ควรได้รับการติดตามระดับน้ำตาลในเลือดอยู่เป็นประจำภายหลังคลอด และควรมีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมโดยการควบคุมอาหารและออกกำลังกายอย่างเหมาะสมเพื่อป้องกันโรคเบาหวานในอนาคต

#### เอกสารอ้างอิง

1. กาญจนา ศรีสวัสดิ์, อรพินท์ สีขาว. การดูแลหญิงที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์. วารสารพยาบาลทหารบก 2557; 15:50-9.
2. ชนิกา ตูจินดา, วรภัทร วงษ์สวัสดิ์, สาธิต วรรณแสง, ธวัชชัย พิรพัฒน์ดิษฐ์, วรรณิ นิยานันท์, อัมพา สุทธิจำรูญ, และคณะ. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2560. พิมพ์ครั้งที่ 3. ปทุมธานี: บริษัท ร่มเย็น มีเดีย จำกัด; 2560.
3. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes 2021. Diabetes Care 2021; 44:S200-10.



4. Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmaeil SA. Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2012; 792:1-12.
5. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157:107843.
6. Lapolla A, Metzger BE. Gestational diabetes. A decade after the HAPO study. *Front Diabetes* 2020; 28:1-10.
7. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 2018; 19:3342.
8. วลัยลักษณ์ สุวรรณภักดี, มลิวลัย บุตรดำ, ทศณีย์ หนูนารณ, เบญจวรรณ ละหุการ. ภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์: บทบาทพยาบาลกับการดูแล. *ราชวดีสาร วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนี สุรินทร์* 2560; 9:100-13.
9. Zhao B, Han X, Meng Q, Luo Q. Early second trimester maternal serum markers in the prediction of gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2018; 9:967-74.
10. Gilmartin AB, Ural SH, Repke JT. Gestational diabetes mellitus. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1:129-34.
11. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021; 44:S15-33.
12. Mayo K, Melamed N, Vandenberghe H, Berger H. The impact of adoption of the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212,224.e1-9.
13. Hare JW, White P. Gestational diabetes and the White's Classification. *Diabetes Care* 1980; 3:394.
14. Niswender K. Early and aggressive initiation of insulin therapy for type 2 diabetes: what is the evidence? *Clinical Diabetes* 2009; 27(2):60-8.
15. Glyburide [Internet]. 2009. [cited 3 July 2021]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/017532s030lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/017532s030lbl.pdf).
16. Malek R, Davis SN. Pharmacokinetics, efficacy and safety of glyburide for treatment of gestational diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12:691-99.
17. จิตยา แสงสว่าง, ฐาปนา รุ่งศิริวัฒน์, ฉันทสุดา พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี, ช่อแก้ว คงการค้า. อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในทารกแรกเกิดที่มีความเสี่ยงสูงในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี. *วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า* 2561; 35:268-76.
18. Balsells M, Garcia-Patterson A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350:h102.
19. Sénat M-V, Affres H, Letourneau A, Coustols-Valat M, Cazaubiel M, Legardeur H, et al. Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319:1773-80.
20. Glucophage (metformin hydrochloride) Tablet [Internet]. 2017. [cited 3 July 2021]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/020357s037s039,021202s021s023lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020357s037s039,021202s021s023lbl.pdf).
21. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MIG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6:e000456.
22. Hanem LGE, Salvesen Ø, Juliusson PB, Carlsen S, Nossun M, Vaage M, et al. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5-10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial. *Child Adolesc Health* 2019; 3:166-74.

23. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term pre-eclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:287-93.
24. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377:613-22.
25. Roeder HA, Moore TR, Ramos GA. Changes postpartum insulin requirements for patients with well-controlled type 1 diabetes. *Am J Perinatol* 2016; 33:683-87.
26. Li Z, Cheng Y, Wang D, Chen H, Chen H, Ming W, et al. Incidence rate of type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta analysis of 170,139 women. *J Diabetes Res* 2020; 2020:3076463.
27. ปัญญา พันธุ์บุรณะ. คู่มือการดูแลโรคเบาหวานในสตรีตั้งครรภ์ [อินเทอร์เน็ต]. 2558. [เข้าถึงเมื่อ 3 ก.ค. 2564]. เข้าถึงได้จาก : <https://fliphtml5.com/twcq/sbjr/basic>.
28. สุวิสา ปานเกษม. การออกกำลังกายในระยะตั้งครรภ์. *วารสารพยาบาลทหารบก* 2557; 15:108-13.



## บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-021-12-2564

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 8 ธันวาคม 2564

วันที่หมดอายุ: 7 ธันวาคม 2565

## เภสัชวิทยาของยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน

สุรศักดิ์ วิชัยโย

ภ.บ., Ph.D. (Clinical and Experimental Medicine)

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

### บทคัดย่อ

ยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดินเป็นหนึ่งในยาที่ใช้ลดความดันในลูกตาสำหรับผู้ป่วยโรคต้อหินชนิดมุมเปิด หรือผู้ที่มีความดันในลูกตาสูง โดยยาออกฤทธิ์เพิ่มการระบายออกของน้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้าผ่านวิถี uveoscleral outflow จึงส่งผลลดความดันในลูกตาประมาณ 5-8 mmHg หรือลดลงร้อยละ 25-35 จากค่าเริ่มต้น ปัจจุบันมีการใช้ยากลุ่มนี้เป็นอันดับแรกมากขึ้น เนื่องจากมีข้อดีหลายประการ ได้แก่ ยาออกฤทธิ์นานประมาณ 24 ชั่วโมง จึงสามารถหยอดยาวันละครั้งในตอนเย็น ซึ่งสะดวกต่อการใช้ยา อีกทั้ง ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยากลุ่มอื่น จึงสนับสนุนการใช้ร่วมกับยาอื่นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดความดันในลูกตา นอกจากนี้ ยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดน้อยมาก จึงพบอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะภายในดวงตาและบริเวณรอบ ๆ เช่น ตาแดง ระคายเคืองตา หรือขนตาวาวและตกค้างขึ้น เป็นต้น ซึ่งส่วนใหญ่เป็นอาการที่ไม่รุนแรงและสามารถหายเป็นปกติเมื่อหยุดยา

### คำสำคัญ

อนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน, โรคต้อหิน, ความดันในลูกตาสูง

## วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. ทราบกลไกการออกฤทธิ์ลดความดันในลูกตาของยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน
2. ทราบเภสัชจลนศาสตร์ของยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน
3. ทราบอาการไม่พึงประสงค์ของยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน
4. ทราบข้อบ่งชี้ และวิธีใช้ยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน

## บทนำ

โรคต้อหิน (glaucoma) เป็นโรคตาที่พบบ่อยโดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้ตาบอดเป็นอันดับสองรองจากโรคต้อกระจก (cataract)<sup>1</sup> แม้จะยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดโรคอย่างแน่ชัด แต่ความดันในลูกตาที่สูงขึ้นจากการคั่งของน้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้า (aqueous humor) เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดความเสียหายของ optic nerve แล้วส่งผลให้การมองเห็นผิดปกติในโรคต้อหิน ดังนั้น การลดความดันในลูกตาจึงเป็นวิธีการหลักในการรักษาโรคต้อหิน<sup>1,2</sup> ซึ่งยาหยอดตาหลายชนิดมีบทบาทสำคัญช่วยลดความดันในลูกตาด้วยกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน เช่น มีผลลดการสร้างน้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้า หรือเพิ่มการระบายออกของน้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้าผ่านทางระบายออกหลักอยู่ที่มุมตาซึ่งมีลักษณะเป็นตะแกรง เรียกว่า “trabecular meshwork” เป็นต้น ขณะที่ยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน (prostaglandin; PG analogues) พบว่ามีกลไกการออกฤทธิ์ลดความดันในลูกตาแตกต่างจากยาอื่น และมีบทบาทสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคต้อหินมากขึ้นในปัจจุบัน<sup>2</sup> ซึ่งความเข้าใจเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาในกลุ่มนี้ ช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์สามารถให้ยารักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม

## บทบาทของโพรสตาแกลนดินในการควบคุมการระบายออกของน้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้า

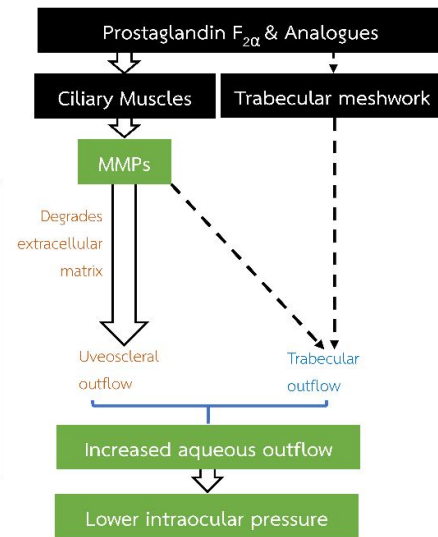
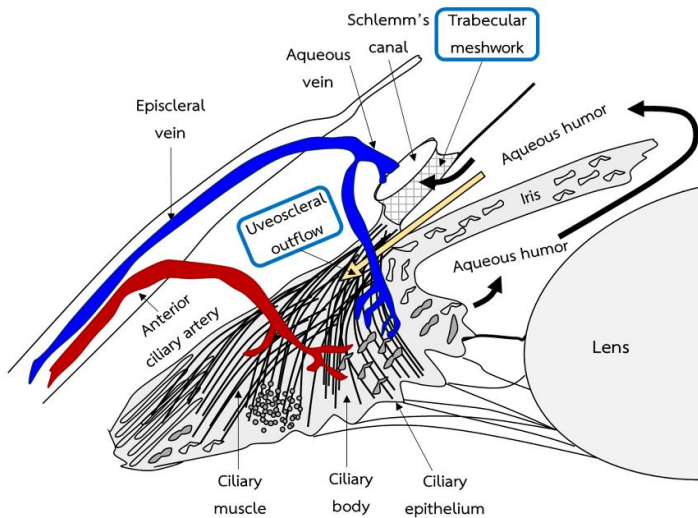
โพรสตาแกลนดิน (เช่น PGE<sub>2</sub> และ PGF<sub>2α</sub>) พบได้เล็กน้อยในน้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้า (ความเข้มข้นระดับ pg/ml)<sup>3-6</sup> โดยโพรสตาแกลนดินธรรมชาติสามารถจับกับตัวรับ (receptor) ได้หลายชนิด ทั้งตัวรับสำหรับ PGE (ได้แก่ EP1, EP2, EP3 และ EP4) และตัวรับสำหรับ PGF (FP)<sup>7</sup> แล้วส่งผลช่วยลดความดันในลูกตา ซึ่งจากการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยให้ PGE<sub>2</sub> และ PGF<sub>2α</sub> ในหนูที่ขาดตัวรับเหล่านี้ พบว่าโพรสตาแกลนดินทั้งสองชนิดไม่สามารถลดความดันในลูกตาของหนูที่ขาด FP ภายในช่วง 60 นาทีที่ติดตามผล ส่วนหนูที่ขาดตัวรับ EP1, EP2 และ EP3 มีความดันในลูกตาลดลงได้เหมือนหนูปกติ<sup>8,9</sup> นอกจากนี้ PGF<sub>2α</sub> ซึ่งสามารถจับกับตัวรับ FP ได้ดีกว่า พบว่ามีความแรงในการลดความดันในลูกตาได้ดีกว่า PGE<sub>2</sub> จึงแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของ PGF<sub>2α</sub> และตัวรับ FP ต่อการลดความดันในลูกตา<sup>8,9</sup>

น้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้าที่ถูกสร้างจาก ciliary epithelium จะมีการไหลเวียนผ่านจากช่องหลังม่านตาเข้าสู่ช่องหน้าม่านตา แล้วถูกระบายออกเพื่อรักษาสมดุลความดันในลูกตาผ่านวิธีการระบาย 2 วิธี (รูปที่ 1, ซ้าย) โดยวิธีหลัก คือ trabecular outflow ซึ่งเป็นเนื้อเยื่อที่มีลักษณะเป็นตะแกรงอยู่ที่มุมตา ระหว่างม่านตา และกระจกตา (cornea) ส่วนวิธีรอง คือ uveoscleral outflow ซึ่งเป็นการดูดซึมผ่านช่องว่างของเนื้อเยื่อ uvea (เนื้อเยื่อชั้นกลางของผนังลูกตาซึ่งประกอบด้วย ม่านตา (iris), ciliary body และ choroid) และ sclera (เนื้อเยื่อลูกตาชั้นนอกสุด หรือตาขาว) ทั้งนี้ uveoscleral outflow มีส่วนเกี่ยวข้องเพียงร้อยละ 30-35 ของการระบายน้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้า<sup>10</sup> (หรือเพียงร้อยละ 5-15 ในบางการศึกษา)<sup>7,10</sup> และยังมีขีดจำกัดในการระบายออก (ไม่เพิ่มตามความดันในลูกตาที่สูงขึ้นซึ่งตรงข้ามกับ trabecular outflow)<sup>10</sup> อีกทั้งเมื่ออายุมากขึ้น (>60 ปี) หรือเมื่อเกิดต้อหิน พบว่าการระบาย

น้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้าผ่าน uveoscleral outflow ลดลงอย่างมาก<sup>10</sup>

กลไกการออกฤทธิ์หลักของโพรสตาแกลนดินโดยเฉพาะ  $PGF_{2\alpha}$  เชื่อว่าเกิดจากการจับกับตัวรับ FP บน ciliary muscles<sup>11</sup> แล้วกระตุ้นการสร้างและหลั่งเอนไซม์ matrix metalloproteinases (MMPs) จากเซลล์กล้ามเนื้อชนิดนี้ เช่น MMP-1, MMP-2, MMP-3 และ MMP-9 เป็นต้น<sup>7,12</sup> ซึ่งทำหน้าที่สลายคอลลาเจน (collagen) รอบ ๆ เซลล์

ส่งผลให้เกิดช่องว่างระหว่างเซลล์บริเวณ ciliary body จึงทำให้น้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้าถูกระบายออกผ่านช่องว่างนี้ แล้วไหลเข้าสู่หลอดเลือดที่มาเลี้ยงบริเวณดังกล่าว จึงสามารถช่วยลดความดันในลูกตาผ่าน uveoscleral outflow (รูปที่ 1, ขวา)<sup>7,12</sup> นอกจากนี้ พบตัวรับ FP บริเวณ trabecular meshwork ซึ่งเชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับผลของโพรสตาแกลนดินต่อการระบายออกของน้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้าผ่านวิถีนี้บางส่วน<sup>11,13</sup> (รูปที่ 1, ขวา)



**รูปที่ 1** กายวิภาคของชั้นหน้าลูกตา และวิถีการระบายน้ำเลี้ยงลูกตาผ่าน trabecular outflow และ uveoscleral outflow (ซ้าย) และกลไกการออกฤทธิ์ลดความดันในลูกตาของโพรสตาแกลนดินและอนุพันธ์ (ขวา) โดยยาในกลุ่มนี้กระตุ้นการสร้างและหลั่ง matrix metalloproteinases (MMPs) จาก ciliary muscle ซึ่งช่วยสลายคอลลาเจนรอบ ๆ เซลล์ ทำให้ช่องว่างระหว่างเซลล์กว้างขึ้น จึงเพิ่มการระบายของน้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้าผ่านวิถี uveoscleral outflow เป็นหลัก (เส้นประ = อาจเกี่ยวข้อง)<sup>7,11-13</sup>

### ยาหยอดตาในกลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน

ยาหยอดตาที่เป็นอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน ได้แก่ bimatoprost, latanoprost, travoprost และ tafluprost เป็นอนุพันธ์  $PGF_{2\alpha}$  (ประกอบด้วย 20 คาร์บอน) ที่ถูกพัฒนาให้สามารถจับกับตัวรับ FP ได้จำเพาะมากขึ้นและมีความแรงมากกว่า  $PGF_{2\alpha}$  ธรรมชาติหลายเท่า<sup>11</sup> อย่างไรก็ตาม ยาเหล่านี้ถูกผลิตในรูปเอสเทอร์ ซึ่งยังไม่มีฤทธิ์ (ester prodrug) เพื่อ

เพิ่มความชอบละลายในไขมัน (lipophilicity) ทำให้ยาสามารถแพร่ผ่านกระจกตา (cornea) เข้าไปยังตำแหน่งการออกฤทธิ์ที่ ciliary body ได้ จากนั้นจึงถูกเอนไซม์ esterase (เช่น บริเวณกระจกตา) ตัดหมู่เอสเทอร์ได้เป็นยาในรูปกรด (prostaglandin acid)<sup>14</sup> (รูปที่ 2) โดยการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ความเข้มข้นของยาภายในเนื้อเยื่อลูกตาส่งกว่าในเลือดประมาณ 10-1,000 เท่า<sup>15,16</sup> และคงอยู่ได้นานถึง 24 ชั่วโมงหลังหยอดยา<sup>15,16</sup>

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ยาที่เป็นอนุพันธ์ โพรสตาแกลนดิน ทั้ง travoprost และ latanoprost โดยเฉพาะในรูปกรดสามารถจับกับตัวรับ FP ได้ดีกว่าตัวรับ ชนิดอื่นมากกว่า 1,000 เท่า<sup>11</sup> แต่ bimatoprost acid สามารถ จับกับทั้งตัวรับ FP, EP1 และ EP3 ได้ดีใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 1) ขณะที่ PGF<sub>2α</sub> ธรรมชาติจับกับตัวรับทั้ง FP และ EP ทุกชนิด (โดยเฉพาะ EP3) ได้ดี<sup>11</sup> นอกจากนี้ พบว่าอนุพันธ์โพรสตา แกลนดินทุกชนิดมีความแรงในการกระตุ้นตัวรับ FP ได้ดีกว่า PGF<sub>2α</sub> ธรรมชาติทั้งบริเวณ ciliary muscle และ trabecular meshwork<sup>11</sup> (ตารางที่ 2) ส่วนยา tafluprost ซึ่งศึกษาใน ภายหลังพบว่า ยาในรูปกรด (AFP-172) สามารถจับกับตัวรับ FP ได้จำเพาะ (binding affinity, Ki = 0.4 nM) และมีความแรง (half maximal inhibitory concentration, IC<sub>50</sub> = 0.53 ± 0.18 nM) มากกว่า PGF<sub>2α</sub> ธรรมชาติเช่นกัน<sup>17</sup> ขณะที่ยา unoprostone (อยู่ในรูป isopropyl ester เพื่อเพิ่มความชอบละลายในไขมัน) แม้จะมีโครงสร้างใกล้เคียง กับอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน แต่จัดเป็นอนุพันธ์ของ docosahexaenoic acid (ประกอบด้วย 22 คาร์บอน)<sup>18</sup> ซึ่งไม่ค่อยจับกับตัวรับ FP หรือ EP<sup>11</sup> (ตารางที่ 1 และ 2) และเชื่อว่ายาอาจเพิ่มการระบายออกของน้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้า ผ่านกลไกอื่น เช่น กระตุ้นการเปิดของช่องไอออนโพแทสเซียม (potassium channel) และช่องไอออนคลอไรด์ (chloride channel) ส่งผลให้เกิดการคลายตัวของ trabecular meshwork เพื่อช่วยระบายน้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้า<sup>18</sup>

## ผลทางคลินิกของยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์ โพรสตาแกลนดิน

จากการศึกษาผลลดความดันในลูกตาของอนุพันธ์ โพรสตาแกลนดินทั้งในผู้ที่มีความดันในลูกตาปกติและ ผู้ป่วยโรคต้อหินชนิดมุมเปิด (open-angle glaucoma) ตลอด 24 ชั่วโมง พบว่า การหยอดยารวันละครั้งสามารถลด ความดันในลูกตาได้นานประมาณ 24 ชั่วโมง และการให้ยา ถี่ขึ้น (เช่น หยอดยารวันละ 2 ครั้ง) ไม่ช่วยลดความดันในลูกตา

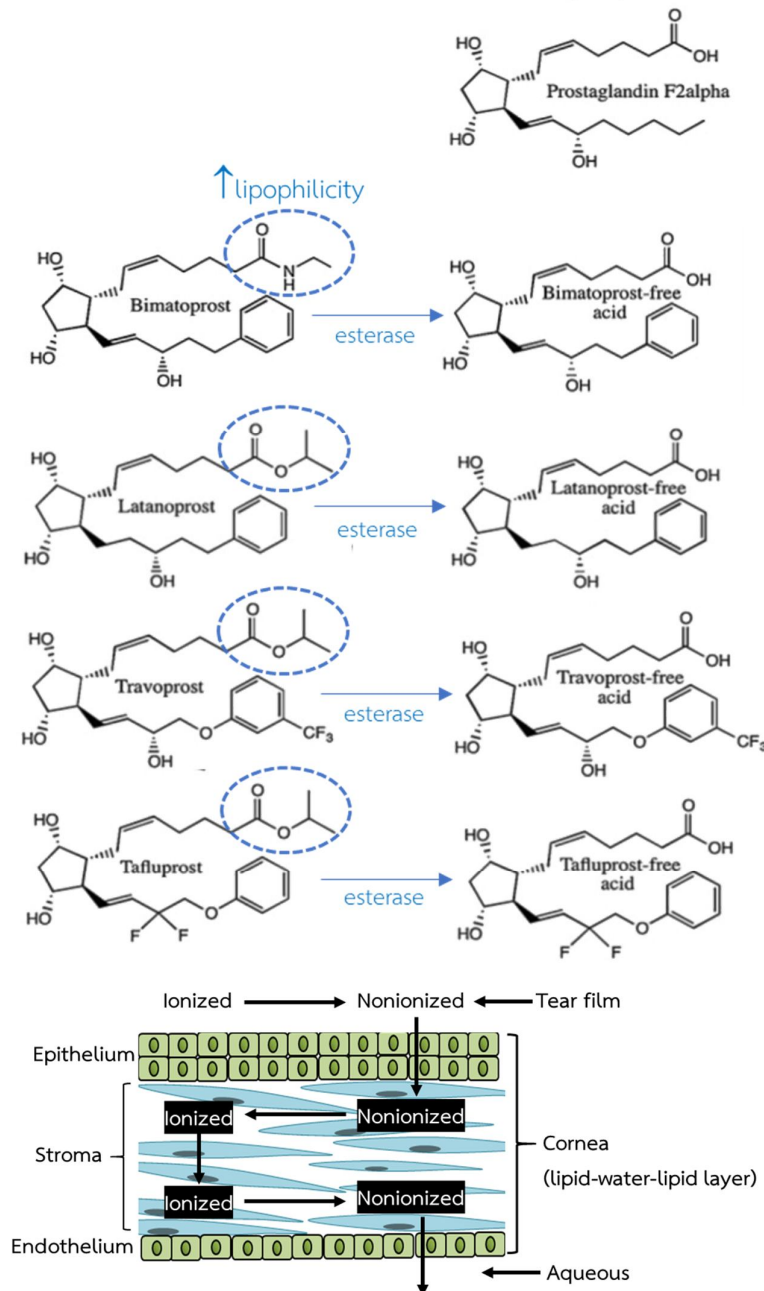
เพิ่มขึ้นและอาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่น<sup>1</sup> จึงสนับสนุนการใช้ยาเพียงวันละครั้ง นอกจากนี้ แม้ว่าปกติความดัน ในลูกตาดอนกลางคืนจะสูงกว่ากลางวัน<sup>20</sup> แต่พบว่าการหยอดยา latanoprost ตอนเช้าให้ผลลดความดันในลูกตาใกล้เคียงกับการหยอดยาดอนเย็น<sup>2</sup> อีกทั้งมีการศึกษาเปรียบเทียบผล ของยา latanoprost, travoprost และ bimatoprost เมื่อ ให้ต่อนกลางคืน (21 นาฬิกา) นาน 1 เดือน พบว่ายาทั้ง 3 ชนิด สามารถลดความดันในลูกตาได้สม่ำเสมอตลอด 24 ชั่วโมง ที่ทำการติดตาม<sup>21,22</sup> ส่วนยา tafluprost ซึ่งศึกษาในภายหลัง พบว่าเมื่อหยอดยาดอนกลางคืน (20 นาฬิกา) สามารถ ควบคุมความดันในลูกตาได้ตลอด 24 ชั่วโมงเช่นกัน<sup>23</sup> ทั้งนี้ ยากลุ่มนี้ได้รับการรับรองให้ใช้สำหรับลดความดันในลูกตา ในผู้ป่วยโรคต้อหินชนิดมุมเปิด หรือผู้ที่มีความดันในลูกตาสูง (ocular hypertension) ซึ่งแนะนำให้ใช้ยารวันละครั้งตอนเย็น และโดยเฉลี่ยยากลุ่มนี้สามารถลดความดันในลูกตาประมาณ 5-8 mmHg<sup>24</sup> หรือลดได้ประมาณร้อยละ 25-35 จากความดัน ในลูกตาเริ่มต้น (ตารางที่ 3) ซึ่งใกล้เคียงกับยากลุ่มอื่น<sup>25</sup> โดยเริ่มเห็นผลชัดเจนเมื่อใช้ยาไปแล้วประมาณ 1-2 สัปดาห์<sup>26</sup>

ในปี ค.ศ. 2019 มีการศึกษา meta-analysis<sup>27</sup> ซึ่ง เปรียบเทียบผลของยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน ได้แก่ 0.03% bimatoprost, 0.005% latanoprost และ 0.004% travoprost ในผู้ป่วยโรคต้อหินมุมเปิด หรือผู้ที่มี ความดันในลูกตาสูง ซึ่งใช้ยาเป็นระยะเวลา 1-12 เดือน พบว่า ยาทั้ง 3 ชนิดมีประสิทธิภาพลดความดันในลูกตาไม่แตกต่างกัน ในช่วง 1 เดือนแรกของการใช้ยา อีกทั้ง latanoprost และ travoprost มีประสิทธิภาพลดความดันในลูกตาใกล้เคียงกัน ตลอดระยะเวลา 1 ปี ขณะที่ bimatoprost แสดงประสิทธิภาพ เหนือกว่าทั้ง latanoprost (ที่ 3 และ 6 เดือนหลังใช้ยา) และ travoprost (ที่ 3 เดือนหลังใช้ยา) ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ยาหยอดตา bimatoprost มี 2 ความแรง (0.01% และ 0.03%) ซึ่งมีการศึกษาแสดงให้เห็นว่าสามารถลดความดัน ในลูกตาได้ใกล้เคียงกัน แต่ 0.01% bimatoprost อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า (เช่น อาการตาแดง และ ระคายเคืองตา)<sup>28</sup> ส่วนการศึกษาทางคลินิกของยา tafluprost



(0.0015%) พบว่าสามารถลดความดันในลูกตาใกล้เคียงกับ 0.005% latanoprost เช่นกัน นอกจากนี้ เมื่อใช้อนุพันธ์ โพรสตาแกลนดินที่ผสมในขวดเดียวกันกับ 0.5% timolol (fixed combination) พบการลดลงของความดันในลูกตา อีกประมาณ 2-3 mmHg เทียบกับการใช้อนุพันธ์โพรสตา

แกลนดินเดี่ยว<sup>29</sup> อีกทั้ง หากใช้อนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน ร่วมกับยาอื่นอีก 2 ชนิด เช่น timolol-brimonidine<sup>30</sup> หรือ timolol-dorzolamide<sup>31</sup> หรือ brinzolamide-brimonidine<sup>32,33</sup> พบว่าสามารถช่วยลดความดันในลูกตา อีกประมาณ 5-8 mmHg



**รูปที่ 2** โครงสร้างของยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดินซึ่งช่วยเพิ่มการแพร่ผ่านกระจกตา โดยจุดประวงรีแสดง ester form หรือ amide form (เฉพาะ bimatoprost) ของยาที่เพิ่มความสามารถละลายในไขมัน (บน) ซึ่งช่วยการแพร่ผ่านกระจกตาได้ดี (ล่าง)<sup>14,19</sup>

ตารางที่ 1 ความสามารถจับกับตัวรับต่าง ๆ (binding affinity) ของอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 11)

ชื่อยา	Receptor-binding inhibition constants (Ki, nM)*							
	FP	EP1	EP2	EP3	EP4	DP	IP	TP
Travoprost acid	35 ± 5	9540 ± 1240	NA	9540 ± 461	41000 ± 2590	52000 ± 7200	≥90000	≥121000
Bimatoprost acid	83 ± 2	95 ± 27	NA	387 ± 126	25700 ± 2060	>90000	>100000	>77000
Latanoprost acid	98 ± 11	2060 ± 688	39667 ± 5589	7519 ± 879	75000 ± 2830	≥20000	≥90000	≥60000
Fluprostenol	98 ± 9	12300 ± 1240	>100000	4533 ± 597	14400 ± 1550	>50000	>60500	121063 ± 20714
Bimatoprost	6310 ± 1650	19100 ± 1450	NA	>100000	>100000	>90000	>100000	>100000
Unoprostone	5900 ± 710	11700 ± 2710	NA	≥22000	15200 ± 3500	>43000	>30000	>30000
PGF <sub>2α</sub>	130 ± 6	594 ± 12	964 ± 64	24 ± 8	433 ± 25	18000 ± 6460	≥50000	≥190000

\*Ki = ค่าคงที่ในการยับยั้งตัวรับของยาเพื่อไม่ให้โพรสตาแกลนดินธรรมชาติจับได้ โดยหากมีค่าน้อยแสดงถึงการจับกับตัวรับได้แน่น (high affinity) นั่นคือยาสามารถจับกับตัวรับได้ดีแม้ในความเข้มข้นต่ำ, NA = ไม่มีข้อมูล

ตารางที่ 2 ความแรง (potency) ในการกระตุ้นตัวรับ FP ของอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 11)

ชื่อยา	EC50* (nM)	
	Ciliary muscle cells จากมนุษย์	Trabecular meshwork cells จากมนุษย์
Travoprost acid	1.4 ± 0.2	3.6 ± 1.3
Bimatoprost acid	3.8 ± 0.9	26 ± 10
Latanoprost acid	124 ± 47	35 ± 2
Fluprostenol	4.3 ± 1.3	11 ± 2
Travoprost	123 ± 65	103 ± 27
Latanoprost	313 ± 90	564 ± 168
Bimatoprost	9600 ± 1100	3245 ± 980
Unoprostone	3503 ± 1107	3306 ± 1700
PGF <sub>2α</sub>	104 ± 19	62 ± 16

\*EC50 (half maximal effective concentration) = ความเข้มข้นของยาที่ทำให้เกิดการตอบสนองร้อยละ 50 ซึ่งวัดจากการเปลี่ยนแปลงของ inositol phosphate (signaling molecule ที่เกิดจากการกระตุ้นตัวรับ FP) โดยหาก EC50 มีค่าน้อยแสดงว่ามีความแรงในการกระตุ้นตัวรับ FP

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดินกับยาหยอดตากลุ่มอื่น (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 18, 25)

กลุ่มยา	ชื่อยา	ผลลด ความดัน ในลูกตา (%)	กลไกการออกฤทธิ์			
			↑ Trabecular outflow	↑ Uveoscleral outflow	↓ Aqueous production	↓ Episcleral venous pressure
Prostaglandin analogues	Bimatoprost, latanoprost, travoprost, tafluprost	25-35		✓		
DHA analogue <sup>18</sup>	Unoprostone	10-25	✓			
β-blockers	<u>Nonselective</u> : timolol, levobunolol, carteolol, metipranolol <u>β1-selective</u> : betaxolol	20-25			✓	
Carbonic anhydrase inhibitors	Dorzolamide, brinzolamide	20			✓	
Adrenergic agonists	<u>α2-selective</u> : brimonidine, apraclonidine <u>Nonselective</u> : dipivefrin, epinephrine	20-25		✓	✓	
Parasympathomimetics	Pilocarpine, echothiophate	20-25	✓			
Novel IOP-lowering drugs						
- Rho kinase inhibitors	Netarsulid	16-21	✓		✓	✓
- NO-donating prostaglandin analogue	Latanoprostene bunod	32-34	✓	✓		

DHA = docosahexaenoic acid, IOP = intraocular pressure, NO = nitric oxide, ↑ = เพิ่มขึ้น, ↓ = ลดลง, ✓ = กลไกการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้อง

## อาการไม่พึงประสงค์จากยาหยอดตากลุ่ม อนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน

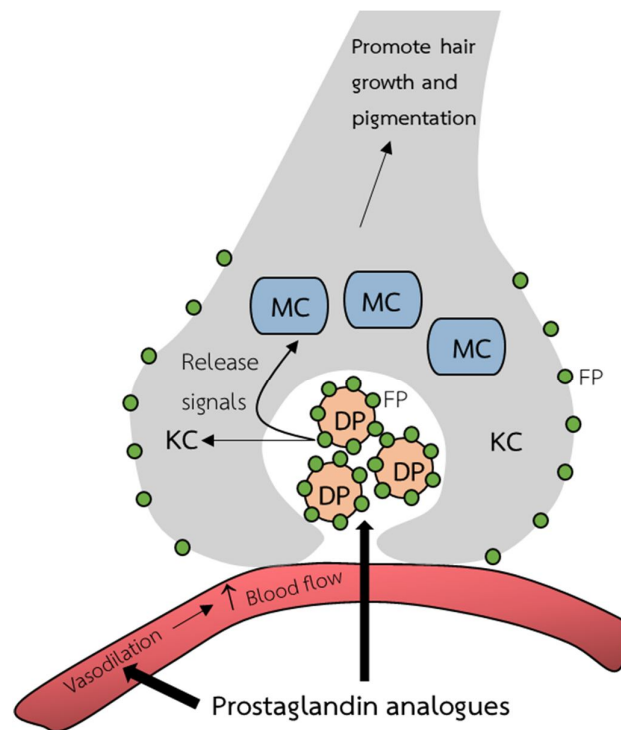
ขนตาที่ยาวและดกดำขึ้น (thickening and darkening of eyelash) เป็นอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการใช้ยาหยอดตาที่เป็นอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน (ตารางที่ 4) โดยเริ่มเห็นการเปลี่ยนแปลงตั้งแต่ 2 สัปดาห์แรก และสังเกตได้ชัดเจนประมาณ 3 เดือนหลังการใช้ยา ซึ่งเชื่อว่าอาจเกิดจากฤทธิ์ขยายหลอดเลือดของยาส่งผลให้มีเลือดไปเลี้ยงที่

ปุ่มรากขน (hair follicle) มากขึ้น จึงช่วยการเจริญของเส้นขน<sup>34</sup> นอกจากนี้ มีการศึกษาแสดงให้เห็นว่าตัวรับทั้ง FP และ EP พบกระจายอยู่ที่เซลล์ต่าง ๆ ภายในปุ่มรากขนในระยะ anagen (ช่วงที่มีการเจริญของเส้นขน) โดยเฉพาะเซลล์ที่อยู่ส่วนปลายลึกสุดซึ่งมี dermis ยื่นเข้ามามีลักษณะเป็นกระเปาะเรียกว่า “dermal papilla” โดยเมื่อโพรสตาแกลนดินหรืออนุพันธ์เข้าไปจับกับตัวรับ FP บน dermal papilla cells อาจกระตุ้นการหลั่งสารบางชนิดที่มีผลส่งเสริมการเจริญของเซลล์ keratinocytes และ melanocytes ของเส้นขน

จึงทำให้ขนตายาวและดกดำขึ้น<sup>35,36</sup> (รูปที่ 3) ทั้งนี้ อาการข้างเคียงนี้สามารถกลับเป็นปกติเมื่อหยุดยา โดยอาจต้องรอให้เส้นขนเก่าหลุดร่วงไป<sup>34</sup> นอกจากนี้ อาจพบเปลือกตามีสีเปลี่ยนได้บ้าง หรือบางรายอาจมีม่านตาสีเข้มขึ้น (iris hyperpigmentation) ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการทำงานเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ tyrosinase ในเซลล์ melanocytes ของม่านตา และอาการดังกล่าวไม่สามารถกลับเป็นปกติเมื่อหยุดยา<sup>34</sup>

อีกหนึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ยาหยอดตาที่เป็นอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน ได้แก่ ตาแดง ซึ่งเกิดจากการขยายตัวของหลอดเลือดบริเวณเยื่อบุตา

(conjunctival hyperemia)<sup>34</sup> (ตารางที่ 4) โดยเฉพาะช่วงแรกของการใช้ยาและมักไม่รุนแรง อีกทั้งอาการจะค่อย ๆ ดีขึ้นเมื่อใช้ยาต่อเนื่อง นอกจากนี้ อาจพบอาการระคายเคืองตาคันตา ตาแห้ง เปลือกตาทอักเสบ เปลือกตาบวม หรือตาพร่ามัวได้บ้าง<sup>34</sup> ซึ่งเกิดได้จากทั้งตัวยาเองหรือจากสารกันเสียที่ผสมในยาหยอดตา เช่น benzalkonium chloride เป็นต้น ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น การอักเสบของเนื้อเยื่อตาชั้นกลาง (uveitis) หรือจตุรภาพตรงกลางบวม (cystoid macular edema) พบได้น้อยและสามารถหายเป็นปกติเมื่อหยุดยา<sup>34</sup>



รูปที่ 3 กลไกที่อาจเกี่ยวข้องกับผลของอนุพันธ์โพรสตาแกลนดินต่อการเจริญของเส้นขน<sup>34,35</sup> (DP = dermal papilla cells, FP = prostaglandin FP receptor, KC = keratinocytes, MC = melanocytes, ↑ = เพิ่มขึ้น)

ตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์จากยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 34)

อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่การเกิด	ความรุนแรง	ปัจจัยส่งเสริม	สามารถกลับเป็นปกติเมื่อหยุดยา
ขนตาวาวและตกค้าง	พบได้ถึง 52%	รุนแรงน้อย	ไม่ทราบ	ใช่
ตาแดง	พบได้ถึง 50%	รุนแรงน้อย (ส่วนใหญ่) พบที่รุนแรงปานกลางถึง มากได้บ้าง	ผู้ที่เพิ่งเริ่มใช้ยา	ใช่
ระคายเคืองตา	พบได้ถึง 14%	รุนแรงน้อยถึงปานกลาง	ไม่ทราบ	ใช่
ม่านตามีสีเข้มขึ้น	พบได้ถึง 10%	รุนแรงน้อย	ผู้ที่มีม่านตาสีอ่อน เช่น สีเขียว-ฟ้า หรือ เหลือง-น้ำตาล	ไม่ใช่
เปลือกตามีสีเปลี่ยน	พบได้ถึง 3%	รุนแรงน้อย	ไม่ทราบ	ใช่
การอักเสบของเนื้อเยื่อตา ชั้นกลาง (uveitis)	พบน้อยมาก	รุนแรงมาก	เคยเกิดหรือกำลังเกิดการอักเสบ ของเนื้อเยื่อตาชั้นกลาง หรือมี กระจกตาอักเสบจากเชื้อไวรัสเริม (herpetic keratitis)	ใช่
จลรัภาพตมรกลางบวม (cystoid macular edema)	พบน้อยมาก	รุนแรงมาก	ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดต้อ กระจก, มีความผิดปกติของเรตินา จากโรคเบาหวาน หรือมีการอุดตัน ของหลอดเลือดดำบริเวณเรตินา (retinal vein occlusion)	ใช่

จากการศึกษา meta-analysis<sup>27</sup> ซึ่งเปรียบเทียบผลของยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน ได้แก่ 0.03% bimatoprost, 0.005% latanoprost และ 0.004% travoprost พบการเกิดอาการตาแดงจาก latanoprost น้อยกว่า travoprost และ bimatoprost ตามลำดับ อีกทั้ง latanoprost ทำให้ขนตาวาวและตกค้างได้น้อยกว่า bimatoprost ขณะที่อาการระคายเคืองหรือรู้สึกไม่สบายตาพบการเกิดใกล้เคียงกันจากยาทั้ง 3 ชนิด และเนื่องจากยาหยอดตาที่เป็นอนุพันธ์โพรสตาแกลนดินถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดน้อยมาก อีกทั้งถูกทำลายแล้วถูกขับออกอย่างรวดเร็ว (เช่น ทางไต)<sup>24</sup> จึงพบอาการไม่พึงประสงค์ต่ออวัยวะอื่นน้อยมาก เช่น อาจพบอาการปวดศีรษะในผู้ป่วยบางราย ซึ่งสามารถหายได้เองแม้ไม่หยุดยา<sup>34</sup> อย่างไรก็ตามเอกสารกำกับยาระบุข้อห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์และหญิงที่กำลังให้นมบุตร ซึ่งเหตุผล ส่วนหนึ่งมาจากการที่โพรสตาแกลนดินที่ให้โดยการฉีดหรือ

รับประทานมีผลเหนี่ยวนำการแท้งของมารดา และยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่ยืนยันความปลอดภัยของยาหยอดตาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีเพียงกรณีศึกษาที่รายงานว่าไม่พบความผิดปกติจากการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์<sup>34</sup>

## บทสรุป

เมื่อพิจารณาถึงคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาหยอดตาที่เป็นอนุพันธ์โพรสตาแกลนดินจะเห็นได้ว่า ยาในกลุ่มนี้จับกับตัวรับ FP ได้จำเพาะกว่าและมีความแรงมากกว่า PGF<sub>2α</sub> ธรรมชาติ และยาออกฤทธิ์ได้นาน 24 ชั่วโมง โดยช่วยลดความดันในลูกตาประมาณ 5-8 mmHg จากการเพิ่มการระบายออกของน้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้าผ่าน uveoscleral outflow ซึ่งเป็นกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยาอื่น จึงสนับสนุนทั้งการใช้เป็นยาเดี่ยวและร่วมกับยาอื่น ส่วนอาการข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ขนตาวาวและตกค้าง หรืออาการตาแดง

ซึ่งมักไม่รุนแรงและสามารถหายเป็นปกติเมื่อหยุดยา อีกทั้งพบอาการไม่พึงประสงค์ต่ออวัยวะอื่นน้อยมาก ดังนั้นยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดินจึงจัดเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสำหรับการรักษาโรคต้อหินชนิดมุมเปิด หรือผู้ที่มีความดันในลูกตาสูง

## เอกสารอ้างอิง

- Linden C. Therapeutic potential of prostaglandin analogues in glaucoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001; 10(4):679-94.
- Larsson LI, Mishima HK, Takamatsu M, Orzalesi N, Rossetti L. The effect of latanoprost on circadian intraocular pressure. *Surv Ophthalmol*. 2002; 47 Suppl 1:S90-6.
- Tomas-Barberan S, Torngren L, Lundberg K, Fagerholm P, Rolfsen W. Effect of diclofenac on prostaglandin liberation in the rabbit after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg*. 1997; 13(2):154-7.
- Gailitis R, Peyman GA, Pulido J, Mitchell MD, Weinreb RM. Prostaglandin release following Nd:YAG iridotomy in rabbits. *Ophthalmic Surg*. 1986; 17(8):467-9.
- Kremer M, Baikoff G, Charbonnel B. The release of prostaglandins in human aqueous humour following intraocular surgery. Effect of indomethacin. *Prostaglandins*. 1982; 23(5):695-702.
- Guyen D, Karakurt A, Saban E, Hasiripi H. The effect of latanoprost on aqueous humor PGF2 $\alpha$  levels in glaucoma patients. *Int Ophthalmol*. 1999; 23(2):91-6.
- Doucette LP, Walter MA. Prostaglandins in the eye: Function, expression, and roles in glaucoma. *Ophthalmic Genet*. 2017; 38(2):108-16.
- Yamagishi-Kimura R, Honjo M, Aihara M. Contribution of prostanoid FP receptor and prostaglandins in transient inflammatory ocular hypertension. *Sci Rep*. 2018; 8(1):11098.
- Crowston JG, Lindsey JD, Aihara M, Weinreb RN. Effect of latanoprost on intraocular pressure in mice lacking the prostaglandin FP receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45(10):3555-9.
- Nilsson SF. The uveoscleral outflow routes. *Eye (Lond)*. 1997; 11(Pt 2):149-54.
- Sharif NA, Kelly CR, Crider JY, Williams GW, Xu SX. Ocular hypotensive FP prostaglandin (PG) analogs: PG receptor subtype binding affinities and selectivities, and agonist potencies at FP and other PG receptors in cultured cells. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2003; 19(6):501-15.
- Weinreb RN, Toris CB, Gabelt BT, Lindsey JD, Kaufman PL. Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. *Surv Ophthalmol*. 2002; 47 Suppl 1:S53-64.
- Sharif NA, Kelly CR, Crider JY. Human trabecular meshwork cell responses induced by bimatoprost, travoprost, unoprostone, and other FP prostaglandin receptor agonist analogues. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44(2):715-21.
- Winkler NS, Fautsch MP. Effects of prostaglandin analogues on aqueous humor outflow pathways. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014; 30(2-3):102-9.
- Sjoquist B, Stjernschantz J. Ocular and systemic pharmacokinetics of latanoprost in humans. *Surv Ophthalmol*. 2002; 47 Suppl 1:S6-12.
- Fukano Y, Kawazu K, Akaishi T, Bezwada P, Pellinen P. Metabolism and ocular tissue distribution of an antiglaucoma prostanoid, tafluprost, after ocular instillation to monkeys. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011; 27(3):251-9.
- Takagi Y, Nakajima T, Shimazaki A, Kageyama M, Matsugi T, Matsumura Y, et al. Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug. *Exp Eye Res*. 2004; 78(4):767-76.
- Fung DS, Whitson JT. An evidence-based review of unoprostone isopropyl ophthalmic solution 0.15% for glaucoma: place in therapy. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8:543-54.



19. Schacknow PN, Samples JR. *The Glaucoma Book : a Practical, Evidence-Based Approach to Patient Care*. 2010.
20. Agnifili L, Mastropasqua R, Frezzotti P, Fasanella V, Motolese I, Pedrotti E, et al. Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle and normal tension glaucoma patients with a contact lens sensor. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93(1):e14-21.
21. Yildirim N, Sahin A, Gultekin S. The effect of latanoprost, bimatoprost, and travoprost on circadian variation of intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2008; 17(1):36-9.
22. Orzalesi N, Rossetti L, Bottoli A, Fogagnolo P. Comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2006; 113(2):239-46.
23. Cho SY, Kim YY, Yoo C, Lee TE. Twenty-four-hour efficacy of preservative-free tafluprost for open-angle glaucoma patients, assessed by home intraocular pressure (Icare-ONE) and blood-pressure monitoring. *Jpn J Ophthalmol*. 2016; 60(1):27-34.
24. Swymer C, Neville MW. Tafluprost: the first preservative-free prostaglandin to treat open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother*. 2012; 46(11): 1506-10.
25. Cvenkel B, Kolko M. Current Medical Therapy and Future Trends in the Management of Glaucoma Treatment. *J Ophthalmol*. 2020; 2020:6138132.
26. Aihara M. Clinical appraisal of tafluprost in the reduction of elevated intraocular pressure (IOP) in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2010; 4:163-70.
27. Tang W, Zhang F, Liu K, Duan X. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(30):e16597.
28. Figus M, Nardi M, Piaggi P, Sartini M, Guidi G, Martini L, et al. Bimatoprost 0.01% vs bimatoprost 0.03%: a 12-month prospective trial of clinical and in vivo confocal microscopy in glaucoma patients. *Eye (Lond)*. 2014; 28(4):422-9.
29. Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol*. 2012; 22(1):5-18.
30. Fechtner RD, Harasymowycz P, Nixon DR, Vold SD, Zaman F, Williams JM, et al. Twelve-week, randomized, multicenter study comparing a fixed combination of brimonidine-timolol with timolol as therapy adjunctive to latanoprost. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5:945-53.
31. Konstas AG, Mikropoulos D, Dimopoulos AT, Moumtzis G, Nelson LA, Stewart WC. Second-line therapy with dorzolamide/ timolol or latanoprost/ timolol fixed combination versus adding dorzolamide/ timolol fixed combination to latanoprost monotherapy. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92(11):1498-502.
32. Fechtner RD, Myers JS, Hubatsch DA, Budenz DL, DuBiner HB. Ocular hypotensive effect of fixed-combination brinzolamide/ brimonidine adjunctive to a prostaglandin analog: a randomized clinical trial. *Eye (Lond)*. 2016; 30(10):1343-50.
33. Feldman RM, Katz G, McMenemy M, Hubatsch DA, Realini T. A Randomized Trial of Fixed-Dose Combination Brinzolamide 1% /Brimonidine 0.2% as Adjunctive Therapy to Travoprost 0.004. *Am J Ophthalmol*. 2016; 165:188-97.
34. Hollo G. The side effects of the prostaglandin analogues. *Expert Opin Drug Saf*. 2007; 6(1):45-52.
35. Khidhir KG, Woodward DF, Farjo NP, Farjo BK, Tang ES, Wang JW, et al. The prostamide-related glaucoma therapy, bimatoprost, offers a novel approach for treating scalp alopecias. *FASEB J*. 2013; 27(2):557-67.
36. Colombe L, Michelet JF, Bernard BA. Prostanoid receptors in anagen human hair follicles. *Exp Dermatol*. 2008; 17(1):63-72.

## คำถามท้ายบท

## เรื่อง สเตียรอยด์พ่นจมูกสำหรับรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้

1. ข้อใดไม่ใช่ยาหลักที่ใช้รักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้
  - ก. ยาแก้คัดจมูก
  - ข. ยาต้านฮิสตามีน
  - ค. ยาขยายหลอดลม
  - ง. สเตียรอยด์พ่นจมูก
2. ข้อใดไม่ใช่สเตียรอยด์พ่นจมูก
  - ก. Dexamethasone
  - ข. Mometasone furoate
  - ค. Fluticasone propionate
  - ง. Triamcinolone acetonide
3. ยาใดมีข้อมูลความปลอดภัยสำหรับใช้ในสตรีมีครรภ์มากที่สุด
  - ก. Ciclesonide
  - ข. Budesonide
  - ค. Dexamethasone
  - ง. Beclometasone dipropionate
4. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับ benzalkonium chloride ในยาพ่นจมูก
  - ก. อาจทำให้มีรสขม
  - ข. ใช้เพื่อเป็นสารกันเสีย
  - ค. อาจทำให้ความพึงพอใจของผู้ใช้มากขึ้น
  - ง. ใช้เพื่อควบคุมความตึงตัวของสารละลาย
- จ. ข้อใดเป็นการออกฤทธิ์ของสเตียรอยด์ในโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้
  - ก. ยับยั้งการแตกของ mast cell
  - ข. ยับยั้งการทำงานของ histamine
  - ค. ยับยั้งการชุมนุมของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ
  - ง. ยับยั้งการส่งสัญญาณภายในเซลล์ของ tumor necrosis factor alpha
6. ข้อใดไม่ใช่ประโยชน์ของสเตียรอยด์พ่นจมูกในโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้
  - ก. บรรเทาอาการน้ำมูกไหล
  - ข. บรรเทาอาการคันในจมูกและลำคอ
  - ค. ทำให้ผู้ป่วยหายจากโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้
  - ง. ทำให้ผู้ป่วยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้
7. ยาใดมีความสามารถในการจับกับ glucocorticoid receptor มากที่สุด
  - ก. Fluticasone furoate
  - ข. Mometasone furoate
  - ค. Fluticasone propionate
  - ง. Beclometasone dipropionate
8. สเตียรอยด์จากยาพ่นจมูกชนิดใดมีโอกาสถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตมากที่สุด
  - ก. Fluticasone furoate
  - ข. Mometasone furoate
  - ค. Fluticasone propionate
  - ง. Beclometasone dipropionate
9. ข้อใดคืออาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้สเตียรอยด์พ่นจมูก
  - ก. ต้อกระจก
  - ข. กระจกพรุน
  - ค. เลือดกำเดาไหล
  - ง. พร่องฮอร์โมนจากต่อมหมวกไต
10. ยาใดอยู่ในบัญชี ข ของบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2563
  - ก. Budesonide
  - ข. Fluticasone furoate
  - ค. Mometasone furoate
  - ง. Fluticasone propionate

11. ข้อใด**ไม่ใช่**ข้อบ่งชี้ของ mometasone furoate
- รักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้
  - บรรเทาอาการคัดจมูกที่เกิดขึ้นจากโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้
  - รักษาโรคจมูกอักเสบเฉียบพลันเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านแบคทีเรียในผู้ที่อายุมากกว่า 12 ปี
  - บรรเทาอาการคัดจมูกและจมูกไม่ได้กลิ่นที่เกิดจากไซนัสอักเสบในผู้ที่อายุมากกว่า 12 ปี
- จ. ข้อใดน่าจะเป็นเหตุผลที่ทำให้ fluticasone furoate มีปริมาณยาต่อ puff น้อยกว่า fluticasone propionate
- Fluticasone furoate ละลายในไขมันได้น้อยกว่า
  - Fluticasone furoate ถูกเมแทบอลิซึมที่ตับมากกว่า
  - Fluticasone furoate จับกับ glucocorticoid receptor ได้ดีกว่า
  - Fluticasone furoate ถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตมากกว่า
13. ยาใดน่าจะทำให้ผู้ใช้ยารู้สึกว่ามียาส่วนเกินไหลจากรูจมูก หลังพ่น**น้อยที่สุด**
- Budesonide
  - Dexamethasone
  - Mometasone furoate
  - Beclometasone dipropionate
14. หากแพ้ potassium sorbate **ไม่ควร**ใช้ยาใด
- Budesonide
  - Fluticasone furoate
  - Mometasone furoate
  - Triamcinolone acetonide
15. ข้อใด**ไม่เกี่ยวข้อง**กับการเกิดโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้
- Histamine
  - Eosinophil
  - Interleukin-1
  - Vasopressin

เฉลย เรื่อง สเตียรอยด์พ่นจมูกสำหรับรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้		
1. ค	6. ค	11. ง
2. ก	7. ก	12. ค
3. ข	8. ง	13. ก
4. ค	9. ค	14. ก
5. ค	10. ก	15. ง

## คำถามท้ายบท

เรื่อง การแพ้ยาข้ามกลุ่มของยาต้านเชื้อแบคทีเรียที่มีโครงสร้าง  $\beta$  lactam

1. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับโครงสร้างทางเคมีของยา  $\beta$  lactam และการแพ้ยาข้ามกลุ่ม
  - ก.  $R_2$  ของ cephalosporin เท่านั้นที่ใช้ในการพิจารณาถึงโอกาสการแพ้ยาข้ามกลุ่มกับ penicillin
  - ข.  $R_2$  ของ cephalosporin รุ่นที่ 1 และ 2 เหมือนกับ penicillin จึงเพิ่มโอกาสแพ้ยาข้ามกลุ่มมากกว่า cephalosporin รุ่นอื่น
  - ค.  $R_1$  ของ carbapenem ใกล้เคียงกับ ceftazidime และ cefiderocol
  - ง.  $R_1$  ของ cephalosporin รุ่นที่ 3 มีความใกล้เคียงกันมากกว่า cephalosporin รุ่นอื่น ๆ
2. ตัวเลือกข้อใดต่อไปนี้เป็นอาการแพ้ยาชนิดรุนแรงทั้งหมดที่สามารถส่งผลการพิจารณาต่อต้านเชื้อแบคทีเรียทางเลือก
  - ก. Thrombocytopenia, agranulocytosis, rash
  - ข. Serum sickness, vasculitis, generalized urticaria
  - ค. SJS/TEN, AGEP, Itching
  - ง. Anaphylactic shock, angioedema, isolated maculopapular eruption
3. หากพิจารณาจากโครงสร้างทางเคมี ยาในข้อใดที่อาจเกิดการแพ้ข้ามกลุ่มในลักษณะของการแพ้จากหมู่ฟังก์ชัน  $R_1$  ได้มากที่สุดและผู้ที่มีประวัติแพ้ยา amoxicillin
  - ก. Cephalexin
  - ข. Cefazolin
  - ค. Ampicillin
  - ง. Dicloxacillin
4. เมื่อพิจารณาจากโครงสร้างทางเคมี ผู้ที่แพ้ cefuroxime มีโอกาสแพ้ยาข้ามกลุ่มในลักษณะของการแพ้จากหมู่ฟังก์ชันกับยาใดน้อยที่สุด
  - ก. Cefdinir
  - ข. Cephalexin
  - ค. Ceftazidime
  - ง. Cefixime
5. เมื่อพิจารณาตามโครงสร้างทางเคมีของยา ยาใดมีโอกาสแพ้ข้ามกลุ่มในลักษณะของการแพ้จากหมู่ฟังก์ชันกับ ampicillin มากที่สุด
  - ก. Amoxicillin
  - ข. Cefazolin
  - ค. Cefaclor
  - ง. Cefoperazone
6. ยาใดต่อไปนี้มีโอกาสแพ้ข้ามกลุ่มกับ ceftriaxone มากที่สุด
  - ก. Amoxicillin
  - ข. Cefazolin
  - ค. Cefotaxime
  - ง. Meropenem
7. ข้อใดถูกต้อง
  - ก. การแพ้ยาจากโครงสร้างวงแหวน  $\beta$  lactam เป็นลักษณะการแพ้ยาข้ามกลุ่มที่พบได้บ่อยที่สุดของยา  $\beta$  lactam
  - ข. ยาที่มี dihydrothiazine ในโครงสร้างเป็นยาที่มีโอกาสเกิดการแพ้ยาข้ามกลุ่มกับ carbapenem ได้ถึงร้อยละ 36-38
  - ค. Carbapenem มีตำแหน่งหมู่ฟังก์ชัน  $R_1$  ที่คล้ายกับ  $\beta$  lactam อื่นๆ
  - ง. Penicillin เป็นยาที่มีโครงสร้างขนาดเล็กจึงมักไม่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้เกิดอาการแพ้ได้โดยตรง
8. ข้อใดถูกต้อง
  - ก. Cephalosporins ไม่เกิดการแพ้ยาข้ามกันภายในกลุ่ม
  - ข. Carbapenems ไม่เกิดการแพ้ยาข้ามกับ cephalosporins
  - ค. Carbapenems มีโอกาสเกิดการแพ้ยาข้ามกับ monobactam ร้อยละ 10
  - ง. Penicillins สามารถทำให้เกิดอาการแพ้ได้ทั้ง 4 ประเภทตามการแบ่งประเภทการแพ้ยาของ Coombs และ Gell

9. ยาใดมีโครงสร้างของหมู่ฟังก์ชันแตกต่างกับ beta lactam อื่น ๆ มากที่สุด
- Aztreonam
  - Cefazolin
  - Cefoperazone
  - Piperacillin
10. ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ Penicillin G อาจมีโอกาสแพ้ยาข้ามกลุ่มกับยาใดมากที่สุด
- Aztreonam
  - Cefaclor
  - Cefazolin
  - Meropenem
11. ผู้ที่มีประวัติแพ้ยา aztreonam อาจมีการแพ้ยาใดต่อไปนี้ได้มากที่สุด
- Imipenem/cilastatin
  - Piperacillin
  - Amoxicillin
  - Ceftazidime
12. ข้อใดต่อไปนี้เป็นอัตราการแพ้ยาข้ามกันระหว่าง penicillins และ carbapenems ที่มีการรายงาน
- น้อยกว่าร้อยละ 1
  - ร้อยละ 2-5
  - ร้อยละ 10
  - มากกว่าร้อยละ 10
13. ข้อใดต่อไปนี้เป็นอัตราการแพ้ยาข้ามกันระหว่าง monobactam และ carbapenems ที่มีการรายงาน
- ร้อยละ 0
  - ร้อยละ 2
  - ร้อยละ 2-5
  - ร้อยละ 10
14. ข้อใดต่อไปนี้เป็นปัจจัยเบื้องต้นที่จำเป็นต้องพิจารณาการเลือกยาด้านเชื้อแบคทีเรียกรณีผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา beta lactam
- ชนิดยา beta lactam ที่แพ้
  - ความรุนแรงของอาการแพ้ยาที่เคยเกิดขึ้น
  - ความน่าเชื่อถือของข้อมูลประวัติแพ้ยา
  - ขนาดยาที่ได้รับเมื่อครั้งที่แพ้ยา
15. ข้อใดเป็นอัตราการแพ้ยาข้ามกันระหว่าง penicillin และ cephalosporin รุ่นที่ 3 ที่มีการรายงาน
- น้อยกว่าร้อยละ 1
  - ร้อยละ 2-5
  - ร้อยละ 10
  - มากกว่าร้อยละ 10

เฉลย เรื่อง การแพ้ยาข้ามกลุ่มของยาด้านเชื้อแบคทีเรียที่มีโครงสร้าง beta lactam		
1. ง	6. ค	11. ง
2. ข	7. ง	12. ก
3. ก	8. ง	13. ก
4. ข	9. ข	14. ง
5. ค	10. ข	15. ก

## คำถามท้ายบท

## เรื่อง SGLT2 inhibitors และบทบาทของยาในโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด

1. ข้อใดผิดเกี่ยวกับข้อจำกัดของการนำ phlorizin มาพัฒนาเป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือด
  - ก. Phlorizin มี bioavailability ต่ำ
  - ข. Phlorizin ยับยั้ง SGLT2 ได้น้อย
  - ค. Phlorizin ยับยั้ง SGLT1 มากเกินไป
  - ง. Metabolite ของ phlorizin ยับยั้ง GLUT-1
2. เพราะเหตุใดจึงต้องพัฒนาโมเลกุลของยาให้มีความจำเพาะต่อ SGLT2
  - ก. เพื่อป้องกันการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา
  - ข. เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการยับยั้ง SGLT1
  - ค. เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการขับน้ำตาลออกทางปัสสาวะมากที่สุด
  - ง. ข้อ ข และ ค ถูกต้อง
3. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor
  - ก. ตัวยาออกฤทธิ์เป็น competitive inhibitor
  - ข. ยาทุกตัวมีความสามารถในการยับยั้ง SGLT2 มากกว่า SGLT1
  - ค. ตัวยายับยั้งการทำงานของ SGLT2 แบบ reversible
  - ง. ถูกทุกข้อ
4. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor
  - ก. ยาส่วนใหญ่มี bioavailability ต่ำ
  - ข. ยาส่วนใหญ่มี protein binding สูง
  - ค. ยาส่วนใหญ่มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานมากเพียงพอสำหรับการบริหารยาวันละ 1 ครั้ง
  - ง. ถูกทุกข้อ
5. ข้อใดผิดเกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor
  - ก. ยาส่วนใหญ่เกิดอันตรกิริยาผ่านการแย่งจับโปรตีน
  - ข. ยาส่วนใหญ่เป็น substrate ของ cytochrome P-450
  - ค. ยาส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนสภาพผ่านกระบวนการ glucuronidation
  - ง. ข้อ ก และ ข ผิด
6. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมและสมดุลฮอร์โมนในร่างกายที่เกิดจากการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor
  - ก. ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น
  - ข. การทำงานของ beta cell ดีขึ้น
  - ค. ทำให้ glucagon-to-insulin ratio ลดลง
  - ง. มีการเผาผลาญไขมันในบริเวณของ visceral fat ลดลง
7. ข้อใดผิดเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับระบบการไหลเวียนโลหิตที่เกิดจากการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor
  - ก. ทำให้เกิดภาวะ osmotic diuresis
  - ข. เพิ่มการขับโซเดียมออกจากร่างกาย
  - ค. เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความดันโลหิตสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ยาในช่วงแรก
  - ง. เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด volume depletion โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ยาในช่วงแรก
8. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ
  - ก. มักเกิดในเพศหญิงบ่อยกว่าเพศชาย
  - ข. เกิดจากฤทธิ์ขับน้ำตาลออกมาทางปัสสาวะ
  - ค. ส่วนใหญ่มีความรุนแรงต่ำถึงปานกลาง
  - ง. ถูกทุกข้อ



9. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitor ที่ทำให้เกิดภาวะ diabetic ketoacidosis
- เกิดจากการที่ยาเพิ่มปริมาณ ketone ในกระแสเลือด
  - เกิดจากการที่ยาทำให้ glucagon-to-insulin ratio เพิ่มขึ้น
  - ผู้ป่วยมักมีระดับน้ำตาลในเลือดที่ไม่สูงมากหรือระดับน้ำตาลในเลือดปกติ
  - ถูกทุกข้อ
10. ผู้ป่วยกลุ่มใดต่อไปนี้เป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ diabetic ketoacidosis
- ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1
  - ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้อินซูลินร่วมด้วย
  - ผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2
  - ข้อ ก และ ข ถูก
11. ข้อใดเป็นปัจจัยกระตุ้นการเกิดภาวะ diabetic ketoacidosis
- ภาวะติดเชื้อ
  - ผู้ป่วยใช้ยา insulin ไม่สม่ำเสมอ
  - การขาดสารอาหารกลุ่มคาร์โบไฮเดรต
  - ถูกทุกข้อ
12. เพราะเหตุใดจึงมีการกำหนดให้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดต้องทำการศึกษานิต cardiovascular outcome trial
- กำหนดให้ทำ CVOT เฉพาะกลุ่มยาที่รับกวนผลทาง metabolic เท่านั้น
  - ผู้ป่วยในปัจจุบันมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น
  - ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มเก่าบางกลุ่มเพิ่มความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด
  - ถูกทุกข้อ
13. ข้อใดต่อไปนี้เป็นชื่อการศึกษาที่ทำการทดสอบการใช้ SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว
- SOLOIST-WHF
  - DECLARE-TIMI 58
  - CANVAS program
  - EMPAREG-OUTCOME
14. กลไกที่ทำให้พบประโยชน์ทางโรคหัวใจและหลอดเลือดในช่วงแรกของการใช้ยาในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว คือข้อใดต่อไป
- การลดระดับน้ำตาลในเลือด
  - การลดปริมาณของเหลวในร่างกาย
  - การเปลี่ยนแปลงรูปแบบการเผาผลาญพลังงาน
  - ถูกทุกข้อ
15. ข้อใดต่อไปนี้เป็นกลไกที่ช่วยชะลอการเสื่อมของไตจากการใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitor
- เพิ่มสัดส่วนของ glucagon-to-insulin ratio
  - ยับยั้งการเกิด tubuloglomerular feedback
  - ยับยั้งการทำงานของ sympathetic nervous system
  - ไม่มีข้อใดถูก

เฉลย เรื่อง SGLT2 inhibitors และบทบาทของยาในโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด		
1. ข	6. ข	11. ง
2. ง	7. ค	12. ค
3. ง	8. ง	13. ก
4. ค	9. ง	14. ข
5. ง	10. ง	15. ข

## คำถามท้ายบท

## เรื่อง การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอ้วน (Drug Dosing in Obese Children)

1. เกณฑ์การวินิจฉัยโรคอ้วนในเด็กของประเทศไทยซึ่งอ้างอิงตามองค์การอนามัยโลกใช้เกณฑ์อะไร
  - ก. ค่ามัธยฐานของ W/A เกิน 3 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดยใช้เกณฑ์อ้างอิงตามกระทรวงสาธารณสุข
  - ข. ค่ามัธยฐานของ W/H เกิน 3 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน โดยใช้เกณฑ์อ้างอิงตามกระทรวงสาธารณสุข
  - ค. BMI เกินค่ามัธยฐานมากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ซึ่งอ้างอิงตามช่วงอายุและเพศ
  - ง. ข้อ ข และ ค ถูก
2. เด็กชายอายุ 10 ปี ส่วนสูง 140 เซนติเมตร น้ำหนัก 44 กิโลกรัม คำนวณ BMI ได้เท่ากับเท่าใด
  - ก. 20 กิโลกรัมต่อตารางเมตร
  - ข. 21.5 กิโลกรัมต่อตารางเมตร
  - ค. 22.4 กิโลกรัมต่อตารางเมตร
  - ง. 23.1 กิโลกรัมต่อตารางเมตร
3. นิยามของเด็กอ้วนตาม the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) คืออะไร
  - ก. BMI for age มากกว่าหรือเท่ากับเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 95
  - ข. BMI for age มากกว่าหรือเท่ากับเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 85
  - ค. BMI for age อยู่ระหว่างเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 85-95
  - ง. % W/H มากกว่าหรือเท่ากับเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 85
4. ข้อใดผิดสำหรับกลศาสตร์ที่อาจเกิดขึ้นในเด็กอ้วน
  - ก. เด็กอ้วนจะมีปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกาย มวลไขมันและกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับเด็กที่มีน้ำหนักตัวปกติ
  - ข. ปัจจัยที่ส่งผลต่อการดูดซึมยาขึ้นกับคุณสมบัติทางเคมีของยาเท่านั้น
  - ค. ยาที่ขบละลายในไขมันมีแนวโน้มจะมีการกระจายตัวได้มากในเด็กอ้วน
  - ง. ความสามารถในการจับกับโปรตีนของยาในเด็กอ้วนและเด็กน้ำหนักตัวปกติไม่แตกต่างกัน
5. ข้อใดถูกต้อง
  - ก. Total body weight (TBW) มักมีค่าเท่ากับ Ideal body weight (IBW)
  - ข. Lean body weight (LBW) คือน้ำหนักที่ควรจะเป็นของผู้ป่วย
  - ค. Adjusted body weight (AjBW) สามารถคำนวณได้จาก  $AjBW = IBW + \text{factor} (TBW - IBW)$
  - ง. นิยมนำค่าพื้นที่ผิวของร่างกายมาใช้ในการคำนวณขนาดยา
6. ข้อใดมีผลต่อการพิจารณาขนาดยาที่เหมาะสมในเด็กอ้วน
  1. คุณสมบัติการละลายน้ำหรือละลายในไขมันของยา
  2. ค่าการกระจายตัวของยา
  3. อัตราการกำจัดยาออกทางไตซึ่งอาจสัมพันธ์กับน้ำหนักตัว
  4. ถูกทุกข้อ
7. ข้อใดผิดเกี่ยวกับคำแนะนำของ Pediatric Pharmacy Advocacy Group (PPAG) เรื่องการคำนวณขนาดยาในเด็ก
  - ก. หากคำนวณขนาดยาตามน้ำหนักตัวได้เกินจากขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในผู้ใหญ่ให้ใช้ขนาดยาตามที่คำนวณได้
  - ข. แนะนำให้ใช้การคำนวณขนาดยาตามน้ำหนักตัวในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี
  - ค. เด็กที่มีน้ำหนัก 30 กิโลกรัมแนะนำให้คำนวณขนาดยาตามน้ำหนักตัว
  - ง. เด็กที่มีน้ำหนัก 50 กิโลกรัมอาจใช้ขนาดยาเท่ากับผู้ใหญ่
8. ข้อใดถูกต้องสำหรับน้ำหนักที่ใช้ในการคำนวณขนาดยา amikacin ในเด็กอ้วน หนัก 45 กิโลกรัม และ IBW 30 กิโลกรัม
  - ก. 30 กิโลกรัม
  - ข. 36 กิโลกรัม
  - ค. 45 กิโลกรัม
  - ง. ไม่มีข้อถูก

9. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับยา vancomycin ในเด็กอ้วน
- ยาสามารถละลายน้ำได้ดีจึงสามารถกระจายตัวไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้มากกว่ารวมถึงเนื้อเยื่อไขมัน
  - ใช้น้ำหนักจริงของผู้ป่วยในการคำนวณขนาดยาเริ่มต้น
  - ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ คือ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง และตามด้วย 60 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยไม่จำเป็นต้องติดตามระดับยาในเลือด
  - การศึกษาพบว่า การกระจายตัวและอัตราการกำจัดยาออกทางไตสัมพันธ์กับ IBW
10. ยาใดต่อไปนี้มีหลักฐานสนับสนุนการใช้น้ำหนักจริงของผู้ป่วย (TBW) ในการคำนวณขนาดยาในเด็กอ้วน
- gentamicin
  - acyclovir
  - voriconazole
  - clindamycin
11. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับยา voriconazole
- คำนวณขนาดยา voriconazole ในผู้ป่วยอ้วนแนะนำใช้น้ำหนักจริงของผู้ป่วย (TBW) เนื่องจากทำให้ได้ระดับยาอยู่ในช่วงการรักษาที่ต้องการได้มากกว่า
  - แนะนำให้ใช้น้ำหนักตัวในอุดมคติ (IBW) ในการคำนวณขนาดยา voriconazole
  - ระดับยา voriconazole ในเลือดที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับค่าเอมไซม์ตับที่เพิ่มขึ้น แนะนำตรวจวัดระดับยาในเลือดเพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสม
  - ข และ ค ถูก
12. ผู้ป่วยเด็กชาย อายุ 9 ปี น้ำหนัก 41.8 กิโลกรัม ส่วนสูง 142 เซนติเมตร (BMI 20.7 อยู่ในช่วงเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 97 ตามอายุและเพศ) น้ำหนักที่ควรจะเป็นเท่ากับ 34 กิโลกรัม ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการคำนวณขนาดยา vincristine
- คำนวณขนาดยาตามพื้นที่ผิวของร่างกายซึ่งมีค่าเท่ากับ 1.15 ตารางเมตร
  - คำนวณขนาดยาตามน้ำหนักตัวโดยใช้น้ำหนัก 34 กิโลกรัม
  - คำนวณขนาดยาตามพื้นที่ผิวของร่างกายซึ่งมีค่าเท่ากับ 1.28 ตารางเมตร
  - คำนวณขนาดยาตามน้ำหนักตัวโดยใช้น้ำหนัก 41.8 กิโลกรัม
13. หากต้องการให้ยา vincristine ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวหนึ่งตารางเมตร สำหรับผู้ป่วยเด็กชายอายุ 9 ปี น้ำหนัก 41.8 กิโลกรัม ส่วนสูง 142 เซนติเมตร (BMI 20.7 อยู่ในช่วงเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 97 ตามอายุและเพศ) น้ำหนักที่ควรจะเป็นเท่ากับ 34 กิโลกรัม ผู้ป่วยรายนี้ควรได้รับยาขนาดเท่าใด
- 1.1 มิลลิกรัม
  - 1.2 มิลลิกรัม
  - 1.4 มิลลิกรัม
  - 1.5 มิลลิกรัม
14. ข้อใดผิดเกี่ยวกับยา propofol ในผู้ป่วยเด็กอ้วน
- แนะนำให้ใช้น้ำหนักที่ได้จากการปรับค่า (AjBW) ในการคำนวณขนาดยา
  - พบว่าน้ำหนักในอุดมคติ (IBW) สามารถอธิบายอัตราการกำจัดยาออกได้ดีกว่าน้ำหนักจริง (TBW)
  - เด็กอ้วนมีแนวโน้มจะเสียชีวิตจาก propofol ในขนาดสูงกว่าเด็กที่มีน้ำหนักตัวปกติ ดังนั้นสามารถปรับขนาดยาจนได้ผลการรักษาที่ต้องการและไม่จำเป็นต้องติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา
  - ผิดทุกข้อ
15. จากคำแนะนำการเลือกใช้น้ำหนักในการคำนวณขนาดยา ข้อใดสัมพันธ์กัน
- Colistin-IBW
  - Fluconazole-TBW
  - Morphine-IBW
  - ถูกทุกข้อ

เฉลย เรื่อง การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอ้วน (Drug Dosing in Obese Children)		
1. ง	6. ง	11. ง
2. ค	7. ก	12. ค
3. ก	8. ข	13. ข
4. ข	9. ข	14. ง
5. ค	10. ง	15. ง

## คำถามท้ายบท

### เรื่อง ความปวดในโรคข้อเข่าเสื่อม: กลไกความปวดและความก้าวหน้าของการรักษาด้วยยา

1. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับลักษณะอาการปวดจากโรคข้อเสื่อม
  - ก. มีลักษณะความปวดแบบ nociceptive pain เท่านั้น
  - ข. มีลักษณะความปวดแบบ neuropathic pain ร่วมด้วยเสมอ
  - ค. ความปวดไม่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางด้านอารมณ์
  - ง. มีความรุนแรงไม่สัมพันธ์กับพยาธิสภาพที่เห็นได้จากภาพถ่ายรังสี
2. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับกลไกที่ทำให้เกิดความปวดในโรคข้อเข่าเสื่อม
  - ก. ปัจจัยส่งเสริมความปวดจำกัดอยู่ภายในข้อเท่านั้น
  - ข. มีการเพิ่มการทำงานของ descending inhibitory pain pathway
  - ค. มีภาวะ sensitization ของระบบประสาทรับความรู้สึกปวดทั้งส่วนนอกและส่วนกลาง
  - ง. มีการเสื่อมสลายของปลายประสาทรับความรู้สึกที่ปกติเข้าไปเลี้ยงในกระดูกอ่อนผิวข้อ
3. นอกเหนือจาก prostaglandin E2 (PGE2) สารสื่อใดที่ในปัจจุบันเชื่อว่ามีผลเพิ่มความไวของวิธีประสาทความปวดทั้งในระยะสั้น ระยะยาว และเป็นสารสื่ออักเสบที่สำคัญในโรคข้อเสื่อมที่มีแนวโน้มจะมีนัยสำคัญทางคลินิกมากที่สุด
  - ก. Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )
  - ข. Nerve growth factor (NGF)
  - ค. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)
  - ง. Vascular endothelial growth factor (VEGF)
4. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับคำแนะนำการใช้ NSAIDs แบบยาทาที่แนะนำโดย ACR 2019 และ OARSI 2019
  - ก. ไม่แนะนำเพราะไม่มีประสิทธิภาพ
  - ข. ไม่มีหลักฐานทางวิชาการว่ามีประสิทธิภาพ
  - ค. แนะนำให้ใช้เพราะมีประสิทธิภาพสูง
  - ง. แนะนำให้ใช้ได้ในกลุ่มมีความเสี่ยงเลือดออกในทางเดินอาหาร
5. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ capsaicin ชนิดยาทาภายนอกในการรักษาความปวดในโรคข้อเสื่อม
  - ก. ความเข้มข้นที่มีประสิทธิภาพในการลดปวดคืออย่างน้อย 0.0125%
  - ข. หลักฐานทางวิชาการสนับสนุนมีความน่าเชื่อถือสูง
  - ค. มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ NSAIDs แบบยาทาภายนอก
  - ง. ACR 2019 แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยทุกรายเทียบเท่ากับ NSAIDs แบบยาทาภายนอก
6. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับคำแนะนำการใช้ paracetamol ที่แนะนำโดย ACR 2019 และ OARSI 2019
  - ก. ขนาดของผลการรักษาน้อยมาก
  - ข. สามารถใช้เป็นยาหลักในการรักษาได้
  - ค. ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำคือ 4 กรัม/วัน
  - ง. ควรใช้ร่วมกับยาอื่นเช่น tramadol หรือ codeine
7. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับเภสัชวิทยาของ paracetamol
  - ก. ยับยั้ง COX-1 มากกว่า COX-2
  - ข. ถูกเปลี่ยนเป็น active metabolite ที่ดับ
  - ค. ยับยั้ง COX-2 ที่ปฏิกิริยาแตกต่างจาก NSAIDs จึงอาจใช้ร่วมกันได้
  - ง. Active metabolite AM404 มีผลลดการทำงานของ endocannabinoids ในสมอง
8. ACR 2019 แนะนำ opioids ชนิดใดที่อาจใช้เป็นทางเลือกในการรักษาความปวดจากข้อเข่าเสื่อมได้
  - ก. Codeine
  - ข. Tramadol
  - ค. Low dose morphine
  - ง. Weak opioids ชนิดใดก็ได้ที่ผสม paracetamol

9. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับคำแนะนำการใช้ glucosamine และ chondroitin ที่แนะนำโดย ACR 2019 และ OARSI 2019
- คัดค้านการใช้เพราะประสิทธิภาพยังคงเป็นที่ถกเถียง
  - คัดค้านการใช้เพราะไม่มีหลักฐานทางวิชาการว่าได้ผล
  - แนะนำให้ใช้เป็นอย่างยิ่งเพราะมีความปลอดภัยสูง
  - แนะนำให้ใช้ glucosamine ในรูปเกลือไฮโดรคลอไรด์ เท่านั้น
10. หลักการทางเภสัชวิทยาใดที่ทำให้ duloxetine มีที่ใช้ในการรักษาความปวดในโรคข้อเข่าเสื่อม
- ออกฤทธิ์เป็น symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA)
  - มีฤทธิ์ต้านอักเสบอย่างอ่อน
  - ต้านฤทธิ์ PGE<sub>2</sub> ที่ปลายประสาทรับความปวด
  - เสริมการทำงานของ descending inhibitory pathway
11. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับบทบาทของ intraarticular corticosteroids (IACs) ในการรักษาความปวดจากข้อเข่าเสื่อม
- ไม่ควรใช้เพราะความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์
  - ไม่ควรใช้เพราะทำให้ข้อเสื่อมรุดหน้าเร็วขึ้นอย่างชัดเจน
  - ใช้เป็นทางเลือกได้ในกรณีที่ยากินหรือยาทาภายนอกไม่ได้ผล
  - ใช้เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยทุกรายเพราะมีฤทธิ์ต้านอักเสบสูงมาก
12. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับบทบาทของ intraarticular hyaluronic acid (IAHA) ในการรักษาความปวดจากข้อเข่าเสื่อม
- ออกฤทธิ์ลดปวดได้รวดเร็ว
  - มีผลช่วยลดทั้งปวดและอักเสบ
  - มีหลักฐานทางวิชาการชัดเจนว่าช่วยชะลอการดำเนินโรคได้
  - ACR 2019 แนะนำให้ใช้ก่อน intraarticular corticosteroids
13. ข้อใดเป็นเหตุให้การศึกษาดังกล่าวของยา tanezumab ต้องถูกระงับไปชั่วคราว
- พบว่าได้ผลไม่แตกต่างจากยาหลอก
  - พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทซีพาทิกที่รุนแรง
  - พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลางที่รุนแรง
  - พบ rapid progressive osteoarthritis มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก
14. ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือสมุนไพรชนิดใดที่มีหลักฐานทางวิชาการว่าไม่ได้ผลในการรักษาความปวดจากข้อเข่าเสื่อม
- Fish oil
  - Curcuminoids
  - Avocado soybean unsaponifiables
  - ผลิตภัณฑ์จาก Boswellia serrata
15. ยาในข้อใดที่ทั้ง ACR 2019 และ OARSI 2019 มีความเห็นตรงกันในการแนะนำให้ใช้รักษาความปวดจากข้อเข่าเสื่อม
- Tramadol
  - Glucosamine
  - Topical NSAIDs
  - Topical capsaicin

เฉลย เรื่อง ความปวดในโรคข้อเข่าเสื่อม: กลไกความปวดและความก้าวหน้าของการรักษาด้วยยา		
1. ง	6. ก	11. ค
2. ค	7. ค	12. ข
3. ข	8. ข	13. ง
4. ง	9. ก	14. ค
5. ค	10. ง	15. ค

## คำถามท้ายบท

## เรื่อง Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for cancer therapy

1. Poly (ADP-ribose) polymerases (PARPs) ตัวใดที่อยู่ในนิวเคลียส
  - ก. PARP1
  - ข. PARP4
  - ค. PARP7
  - ง. PARP9
2. จากโครงสร้างของ PARP1 บริเวณใดของ PARP1 ที่สามารถจับกับ DNA ได้
  - ก. BRCT motifs
  - ข. ART domain
  - ค. WGR domain
  - ง. Zinc finger domain
3. กระบวนการที่ PARP1 ใช้ในการเติม ADP-ribose ให้กับโปรตีนเป้าหมายเรียกว่าอะไร
  - ก. PARylation
  - ข. Acetylation
  - ค. Sumoylation
  - ง. Palmitoylation
4. สารประกอบใดที่ให้ ADP-ribose กับ PARP1 ในกระบวนการตอบสนองเมื่อเกิดความเสียหายต่อ DNA
  - ก. Adenosine triphosphate (ATP)
  - ข. Nicotinamide mononucleotide (NMN)
  - ค. Deoxythymidine monophosphate (dTMP)
  - ง. Nicotinamide adenine diphosphate (NAD+)
5. เซลล์มะเร็งที่ไม่มีฮีสตันใดต่อไปนี้จะมีโอกาสตายได้สูงเมื่อได้รับ PARP1 inhibitors
  - ก. GST
  - ข. BRCA1
  - ค. COMT
  - ง. BCR-ABL
6. PARP inhibitors ตัวใดที่ระดับยาในพลาสมาอาจเพิ่มสูงขึ้นอย่างมากเมื่อได้รับ clarithromycin ซึ่งเป็น strong CYP3A4 inhibitor
  - ก. Olaparib
  - ข. Niraparib
  - ค. Rucaparib
  - ง. Talazoparib
7. สารประกอบตัวแรกที่พบว่ามียุทธียับยั้ง catalytic activity ของ PARP ได้แก่
  - ก. Adenosine
  - ข. Phosphate
  - ค. ADP-ribose
  - ง. Nicotinamide
8. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของ PARP inhibitors
  - ก. จับกับ helical subdomain ทำให้ PARP อยู่ในฟอร์มที่ไม่ออกฤทธิ์
  - ข. ป้องกันไม่ให้ PARP จับกับ DNA ที่เสียหาย จึงไม่เกิดการซ่อมแซม DNA
  - ค. ยับยั้งการตัด ADP-ribose ออกจากโปรตีนเป้าหมาย จึงไม่เกิดการซ่อมแซม DNA
  - ง. แย่ง NAD+ จับที่ catalytic site บน PARP จึงไม่เกิดการเติม ADP-ribose ให้กับโปรตีนเป้าหมาย
9. ในปัจจุบันยาเคมีบำบัดตัวใดที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ร่วมกับ PARP inhibitors เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่
  - ก. Vincristine
  - ข. Carboplatin
  - ค. 5-Fluorouracil
  - ง. Methotrexate



10. PARP inhibitors ตัวใดที่ทำให้ PARP จับกับ DNA (PARP-DNA trapping) ได้ดีที่สุด
- ก. Olaparib  
ข. Niraparib  
ค. Rucaparib  
ง. Talazoparib
11. Rucaparib ถูกเปลี่ยนสภาพให้เป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์ โดยเอนไซม์ใด
- ก. CYP3A4  
ข. CYP2D6  
ค. Carboxylesterase  
ง. ไม่มีการเปลี่ยนสภาพ
12. PARP inhibitors ตัวใดที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง catalytic activity ของ PARP1 ได้ดีที่สุด
- ก. Olaparib  
ข. Niraparib  
ค. Rucaparib  
ง. Talazoparib
13. อาการไม่พึงประสงค์แบบรุนแรงที่พบได้จากการใช้ PARP inhibitors ได้แก่
- ก. ท้องเสีย  
ข. ปวดท้อง  
ค. ภาวะโลหิตจาง  
ง. คลื่นไส้ อาเจียน
14. เซลล์มะเร็งที่มีความบกพร่องในข้อใดต่อไปนี้ น่าจะตอบสนองได้ดีต่อ PARP inhibitors
- ก. Single-strand annealing  
ข. Single-strand break repair  
ค. Non-homologous end-joining  
ง. Homologous recombinant repair
15. อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ olaparib ได้แก่
- ก. คลื่นไส้  
ข. ความดันโลหิตสูง  
ค. ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ  
ง. ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ

เฉลย เรื่อง Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for cancer therapy		
1. ก	6. ก	11. ข
2. ง	7. ง	12. ง
3. ก	8. ง	13. ค
4. ง	9. ข	14. ง
5. ข	10. ง	15. ก

## คำถามท้ายบท

เรื่อง ผลของโรคร่วม เภสัชวิทยา และอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยโรคไวรัสโคโรนา 2019  
(Comorbidities, pharmacology and drug-drug interactions in patients with COVID-19)

1. ยาชนิดใดพิจารณาใช้เป็นลำดับแรกในการรักษาผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีภาวะปอดอักเสบ (ตามแนวทางการรักษากรมการแพทย์ประเทศไทย ฉบับปรับปรุง วันที่ 25 มิถุนายน 2564)
  - ก. Chloroquine
  - ข. Lopinavir
  - ค. Favipiravir
  - ง. Remdesivir
2. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของ favipiravir
  - ก. ยับยั้ง viral entry
  - ข. ยับยั้งเอนไซม์ protease
  - ค. ยับยั้งกระบวนการ viral assembly
  - ง. ยับยั้ง RNA-dependent RNA polymerase
3. ข้อใดเป็นข้อบ่งชี้การใช้ remdesivir แทน favipiravir
  - ก. ผู้สูงอายุที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย
  - ข. ผู้ป่วยที่มีภาวะ QTc-prolongation
  - ค. ผู้ป่วยที่มีโรคไตเสื่อมเรื้อรัง
  - ง. หญิงตั้งครรภ์ตั้งแต่ไตรมาสที่ 1 ที่มีปอดอักเสบ
4. เหตุใด ritonavir จึงใช้ร่วมกับ lopinavir ในการรักษาการติดเชื้อไวรัส
  - ก. เพิ่มการดูดซึมในทางเดินอาหาร
  - ข. ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ทำให้ระดับ lopinavir ถูกทำลายลดลง
  - ค. ยับยั้งการถูกขับออกที่ไต ทำให้ระดับ lopinavir ในเลือดสูงขึ้น
  - ง. แย่งจับ plasma protein ทำให้ lopinavir ในรูปของ free form สูงขึ้น
5. ผู้ป่วยลักษณะใดที่สามารถพิจารณาใช้ยากลุ่ม corticosteroids รักษาผู้ป่วยโรค COVID-19 ซึ่งมีอาการรุนแรงได้
  - ก. ผู้ป่วยอ้วน
  - ข. ผู้ป่วยที่ต้องให้ออกซิเจนเสริม
  - ค. ผู้ป่วยที่มีโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังร่วมด้วย
  - ง. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยาทางปากได้
6. ประโยชน์ที่คาดหวังจากการใช้ dexamethasone ในการรักษาโรค COVID-19 คือข้อใด
  - ก. ลด 28-day mortality
  - ข. กดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน
  - ค. มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ SARS-CoV-2 ได้โดยตรง
  - ง. ยับยั้งกระบวนการ viral transcription
7. จากข้อมูลการศึกษาปัจจุบัน ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมชนิดใดส่งเสริมอัตราการเสียชีวิตจากโรค COVID-19 มากที่สุด
  - ก. COPD
  - ข. Diabetes
  - ค. Obesity
  - ง. Hypertension
8. ข้อใดเกี่ยวข้องกับผลการเปลี่ยนแปลง ACE2 ขณะเกิดการติดเชื้อ SARS-CoV-2
  - ก. มีการสร้าง Ang-(1-9) มากขึ้น
  - ข. มีการสร้าง Ang-(1-7) มากขึ้น
  - ค. ACE2 ปริมาณลดลงหรือทำงานลดลง
  - ง. ACE2 ปริมาณมากขึ้นหรือทำงานมากขึ้น

9. ข้อใดเกี่ยวข้องกับน้อยที่สุดเกี่ยวกับสมมติฐานสาเหตุของโรคเบาหวานที่ส่งเสริมความรุนแรงโรค COVID-19
- การมีระดับ furin เพิ่มขึ้น
  - เพิ่มกระบวนการ viral replication
  - กุดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย
  - เพิ่มการ expression ของ ACE-2 receptor
10. สารไซโตไคน์ชนิดใดที่มีบทบาทสำคัญที่สุดทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ขณะเกิดการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2
- IL-1
  - IL-6
  - INF- $\gamma$
  - TNF- $\alpha$
11. ข้อใดเป็นการเปลี่ยนแปลงปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ขณะเกิดการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2
- ในกระเพาะอาหาร pH มีความเป็นกรดมากขึ้น
  - ปริมาณ plasma protein และ albumin ในเลือดสูงขึ้น
  - เอนไซม์ CYP และ transporters เช่น P-gp ปริมาณลดลง
  - กระบวนการขับถ่ายยาออกทางไตทำงานลดลง
12. ยารักษาโรค COVID-19 ชนิดใดมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์มากที่สุดเมื่อใช้ร่วมกับ midazolam
- Favipiravir
  - Remdesivir
  - Dexamethasone
  - Lopinavir/ritonavir
13. เหตุใด favipiravir จึงมีรายงานโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาชนิดอื่นน้อย
- ยามีครึ่งชีวิตสั้นจึงถูกทำลายในร่างกายอย่างรวดเร็ว
  - ถูกเมแทบอลิท์หลักโดยเอนไซม์ hydrolase ในตับ
  - จับกับ plasma protein ต่ำ
  - มีฤทธิ์ยับยั้ง P-gp, OAT1/3 transporters ที่ตับ
14. ยาชนิดใดเมื่อใช้ในขนาดสูงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยา favipiravir
- ACEIs
  - ARBs
  - Paracetamol
  - Phenobarbital
15. ยาชนิดใดมีประสิทธิภาพยับยั้งเชื้อ SARS-CoV2 ในหลอดทดลองได้สูงที่สุด
- Hydroxychloroquine
  - Remdesivir
  - Favipiravir
  - Lopinavir

เฉลย เรื่อง ผลของโรคร่วม เภสัชวิทยา และอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยโรคไวรัสโคโรนา 2019 (Comorbidities, pharmacology and drug-drug interactions in patients with COVID-19)		
1. ค	6. ก	11. ค
2. ง	7. ง	12. ง
3. ง	8. ค	13. ข
4. ข	9. ข	14. ค
5. ข	10. ข	15. ข

**คำถามท้ายบท**  
**เรื่อง โพรไบโอติก จุลินทรีย์กับสุขภาพ**

1. โพรไบโอติกในข้อใดเป็นแบคทีเรียแกรมลบ
  - ก. *S. thermophilus*
  - ข. *S. cerevisiae* subsp. *bouardii*
  - ค. *Lactobacillus animalis*
  - ง. ไม่มีข้อใดถูก
2. โพรไบโอติกในข้อใดสามารถสร้างสปอร์ได้
  - ก. *B. subtilis*
  - ข. *B. longum*
  - ค. *W. coagulans*
  - ง. *E. faecium*
3. โพรไบโอติกในข้อใดเป็นยีสต์
  - ก. *L. salivarius*
  - ข. *B. lactis*
  - ค. *W. coagulans*
  - ง. *S. cerevisiae* subsp. *bouardii*
4. คุณสมบัติที่สำคัญของเชื้อโพรไบโอติก
  - ก. การทนต่อสภาวะความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร
  - ข. การทนต่อสภาวะของเกลือแร่
  - ค. ความสามารถในการเกาะติดกับเซลล์ผิวเยื่อ
  - ง. ถูกทุกข้อ
5. ในการผลิตโยเกิร์ตนิยมใช้เชื้อคู่ใดร่วมกัน
  - ก. *B. lactis*, *S. cerevisiae* subsp. *Bouardii*
  - ข. *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *S. thermophilus*
  - ค. *S. cerevisiae* subsp. *Bouardii*, *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*
  - ง. *S. thermophilus*, *B. lactis*
6. ปัญหาที่สำคัญของจุลินทรีย์กลุ่ม *Lactobacillus* ที่ทำให้ขาดคุณสมบัติการเป็นโพรไบโอติก
  - ก. ไม่ทนต่อสภาวะความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร
  - ข. ไม่ทนต่อสภาวะของเกลือแร่
  - ค. มีความสามารถในการเกาะติดกับเยื่อเมือกหรือเซลล์ผิวเยื่อ
  - ง. มีความสามารถในการทำลายเม็ดเลือดแดง
7. จุลินทรีย์ในข้อใดที่มีการเปลี่ยนเป็นยีสต์ *Weizmannia*
  - ก. *L. zeae*
  - ข. *E. durans*
  - ค. *B. coagulans*
  - ง. *B. adolescentis*
8. โพรไบโอติกในข้อใดที่มีการขึ้นทะเบียนเป็นยาและใช้ในการรักษาได้
  - ก. *B. subtilis*
  - ข. *B. longum*
  - ค. *W. coagulans*
  - ง. *S. cerevisiae* subsp. *bouardii*
9. จุลินทรีย์ในข้อใดที่มักพบเป็นเชื้อกลุ่มแรกในทางเดินอาหารของเด็กแรกเกิด
  - ก. *Bacillus*
  - ข. *Bifidobacterium*
  - ค. *Coliforms*
  - ง. *Escherichia*
10. เชื้อกลุ่ม *Bifidobacterium* ใช้สารอาหารใดในน้ำนมแม่
  - ก. *Oligosaccharides*
  - ข. *Fatty acid*
  - ค. *Short chain peptides*
  - ง. *Folic acid*
11. เชื้อจุลินทรีย์ในข้อใดไม่สร้างกรดแลคติก
  - ก. *Bifidobacterium infantis*
  - ข. *Leuconostoc mesenteroides*
  - ค. *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis*
  - ง. *Lactobacillus salivarius*
12. ในผลิตภัณฑ์ที่มีการใช้จุลินทรีย์โพรไบโอติกจะต้องตรวจพบปริมาณเชื้อเท่าไร
  - ก.  $10^5$  CFU ต่ออาหาร 1 กรัม
  - ข.  $10^6$  CFU ต่ออาหาร 1 กรัม
  - ค.  $10^7$  CFU ต่ออาหาร 1 กรัม
  - ง. ไม่มีการกำหนดปริมาณเชื้อขั้นต่ำ

13. ข้อใดไม่ใช่ข้อกำหนดในการประเมินความปลอดภัยของโพรไบโอติก
- การติดต่อสารปฏิชีวนะ
  - การสร้างสารพิษ
  - ความสามารถในการทำลายเม็ดเลือดแดง
  - ทุกข้อคือข้อกำหนดในการประเมินความปลอดภัย
14. เพราะเหตุใดในผู้ป่วยที่เป็น lactose intolerance จึงสามารถทานโยเกิร์ตได้
- โยเกิร์ตมีความเป็นกรดทำให้ย่อย lactose ในโยเกิร์ตหมดไป
  - เชื้อที่มักใช้ในการทำโยเกิร์ตมีคุณสมบัติในการย่อยน้ำตาล lactose
  - โปรตีนที่กระตุ้นให้เกิดการแพ้เกิดการรวมตัวจากความเป็นกรดของโยเกิร์ต
  - โปรตีนที่กระตุ้นให้เกิดการแพ้เสื่อมสลายจากความเป็นกรด
15. จุลินทรีย์ในข้อใดที่พบมากที่สุดในอุจจาระของทารกที่เลี้ยงด้วยนมแม่
- B. bifidum
  - B. longum subsp. infantis
  - B. breve
  - จุลินทรีย์ทั้งสามสายพันธุ์

เฉลย เรื่อง โพรไบโอติก จุลินทรีย์กับสุขภาพ		
1. ง	6. ค	11. ก
2. ค	7. ค	12. ข
3. ง	8. ง	13. ง
4. ง	9. ข	14. ข
5. ข	10. ก	15. ง

## คำถามท้ายบท

## เรื่อง โรคเยื่อตาอักเสบและการรักษาด้วยยา

1. ผู้ป่วยตาแดงทั้งสองข้าง คันตา น้ำตาไหลลักษณะใส มักมีอาการเมื่อเข้าห้องเก็บของที่บ้าน มีประวัติเป็นโรคภูมิแพ้ น่าจะเป็นเยื่อตาอักเสบประเภทใด
  - ก. Viral conjunctivitis
  - ข. Allergic conjunctivitis
  - ค. Bacterial conjunctivitis
  - ง. Gonococcal conjunctivitis
2. ผู้ป่วยโรคหืดที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเยื่อตาอักเสบจากภูมิแพ้ ควรระวังการใช้ยาใด
  - ก. Ketorolac
  - ข. Epinastine
  - ค. Disodium cromoglycate
  - ง. Antazoline/tetrahydrozoline
3. ผู้ป่วย allergic conjunctivitis ที่ใช้ยาหยอดตาต้านฮิสตามีนที่ผสมกับยาที่มีฤทธิ์หดหลอดเลือด มาแล้ว 2 สัปดาห์ แต่ยังคงคันตาและมีน้ำตาไหลอยู่ อาจพิจารณาใช้ยาใด
  - ก. Loteprednol
  - ข. Disodium cromoglycate
  - ค. Antazoline/tetrahydrozoline
  - ง. Oxytetracycline/polymyxin B
4. ผู้ป่วยตาแดงสองข้าง ไม่คัน น้ำตาลักษณะเป็นมูกใส มีอาการไข้ เจ็บคอเล็กน้อยร่วมด้วย ชอบขยี้ตา ตอนแรกตาแดงก่อนหนึ่งข้าง และที่บ้านมีคนตาแดงอยู่ น่าจะเป็นเยื่อตาอักเสบประเภทใด
  - ก. Viral conjunctivitis
  - ข. Allergic conjunctivitis
  - ค. Bacterial conjunctivitis
  - ง. Gonococcal conjunctivitis
5. ผู้ป่วยตาแดงทั้งสองข้างโดยเริ่มจากข้างซ้ายก่อน ไม่คัน มีน้ำมูกและเจ็บคอเล็กน้อย มีคนที่บ้านอาการคล้ายกัน ไม่แพ้ยา จำเป็นต้องไปทำงานแต่ไม่อยากให้ตาแดง ควรพิจารณาจ่ายยาใด
  - ก. Ketorolac
  - ข. Chloramphenicol
  - ค. Disodium cromoglycate
  - ง. Antazoline/tetrahydrozoline
6. ผู้ป่วยตาแดงข้างเดียว พบสารคัดหลั่งเป็นมูกสีเหลืองเขียว ตอนเช้าตื่นนอนตาข้างที่แดงลืมตาขึ้นยากเหมือนเปลือกตาติดกัน ไม่มีประวัติมีเพศสัมพันธ์ ชอบเอามือขยี้ตา ไม่แพ้ยา น่าจะเป็นเยื่อตาอักเสบประเภทใด
  - ก. Viral conjunctivitis
  - ข. Allergic conjunctivitis
  - ค. Gonococcal conjunctivitis
  - ง. Non-gonococcal conjunctivitis
7. ผู้ป่วย non-gonococcal conjunctivitis ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase ไม่ควรได้รับยาใด
  - ก. Tobramycin
  - ข. Moxifloxacin
  - ค. Polymyxin B
  - ง. Chloramphenicol
8. ยาใดเป็นทางเลือกแรกในการรักษา non-gonococcal conjunctivitis
  - ก. Ketorolac
  - ข. Gentamicin
  - ค. Gatifloxacin
  - ง. Chloramphenicol



9. ผู้ป่วยตาแดงสองข้าง คันตาเล็กน้อย น้ำตาใส ไม่มีอาการ  
อย่างอื่น ทำงานโดยใช้สายตาจ้องหน้าจอคอมพิวเตอร์  
ตลอดทั้งวันและทุกวัน ไม่มีประวัติภูมิแพ้ อาการของ  
ผู้ป่วยเข้าได้กับข้อใด
- ก. Dry eye disease  
ข. Viral conjunctivitis  
ค. Allergic conjunctivitis  
ง. Bacterial conjunctivitis
10. ยาใดไม่ควรใช้ใน viral conjunctivitis
- ก. Alcaftadine  
ข. Loteprednol  
ค. Pheniramine/naphazoline  
ง. Antazoline/tetrahydrozoline
11. ข้อใดถูกเกี่ยวกับยาที่มีฤทธิ์หดหลอดเลือด
- ก. บรรเทาอาการคันตา  
ข. ใช้ได้นานเกิน 2 สัปดาห์  
ค. เป็น  $\alpha_1$  receptor blockers  
ง. ทำให้เกิด rebound hyperemia
12. ยาใดไม่ควรใช้ในผู้ป่วยต้อหิน
- ก. Ketorolac  
ข. Olopatadine  
ค. Disodium cromoglycate  
ง. Antazoline/tetrahydrozoline
13. ควรส่งตัวผู้ป่วยไปปรึกษากับแพทย์ทันทีหากมีอาการใด
- ก. สูญเสียการมองเห็น  
ข. มีอาการปวดตามาก  
ค. มีภาวะกัวแสงร่วมกับมีประวัติใส่คอนแทคเลนส์  
ง. ถูกทุกข้อ
14. ข้อใดไม่ใช่ข้อควรระวังในการใช้ยาหยอดตาสเตียรอยด์
- ก. ทำให้แผลหายช้า  
ข. เพิ่มความดันลูกตา  
ค. ทำให้โรคติดเชื้อกำเริบ  
ง. เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อแบคทีเรีย
15. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา tobramycin มีโอกาสแพ้ยาใด  
มากที่สุด
- ก. Neomycin  
ข. Moxifloxacin  
ค. Oxytetracycline  
ง. Chloramphenicol

เฉลย เรื่อง โรคเยื่อบุตาอักเสบและการรักษาด้วยยา		
1. ข	6. ง	11. ง
2. ก	7. ง	12. ง
3. ก	8. ง	13. ง
4. ก	9. ก	14. ค
5. ง	10. ข	15. ก

## คำถามท้ายบท

## เรื่อง Drug Repurposing in the COVID-19 era

1. ข้อใดผิดเกี่ยวกับไวรัส SARS-CoV-2
  - ก. จัดอยู่ในกลุ่ม Betacoronavirus
  - ข. อยู่ใน Family เดียวกันกับ MERS และ Ebola
  - ค. อาศัย ACE2 receptor ในการเข้าสู่เซลล์โฮสต์
  - ง. ก่อให้เกิดกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน
2. ข้อใดไม่ใช่โครงสร้างที่สำคัญของไวรัส SARS-CoV-2
  - ก. envelope
  - ข. spike
  - ค. nucleocapsid
  - ง. ACE2 receptor
3. ส่วนประกอบของไวรัส SARS-CoV-2 ที่มีผลเป็นอย่างไรมากที่สุดต่อประสิทธิภาพของวัคซีนคือ
  - ก. RNA
  - ข. spike
  - ค. nucleocapsid
  - ง. enzyme polymerase
4. สิ่งที่เป็นจำเป็นในกระบวนการ Drug repurposing คือ
  - ก. การทดสอบในห้องปฏิบัติการ
  - ข. การทดสอบในอาสาสมัคร
  - ค. การตรวจสอบสิทธิบัตร
  - ง. ถูกทุกข้อ
5. ข้อดีของกระบวนการ Drug repurposing คือ
  - ก. ประหยัดเวลาในการทดสอบ
  - ข. ลดค่าใช้จ่ายในการพัฒนายาใหม่
  - ค. มีความปลอดภัย
  - ง. ถูกทุกข้อ
6. ข้อใดไม่ใช่แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหรือมีอาการไม่รุนแรง แต่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรครุนแรงหรือมีโรคร่วมสำคัญ หรือผู้ป่วยที่มีปอดอักเสบเล็กน้อยสำหรับประเทศไทย
  - ก. ให้อยู่ในระบบการรักษาและการแยกโรคอย่างน้อย 14 วัน นับจากวันที่เริ่มมีอาการหรือจนกว่าอาการจะดีขึ้น
  - ข. ให้ corticosteroid ร่วมกับ chloroquine ในผู้ป่วยที่เริ่มมีปอดอักเสบ
  - ค. ให้ favipiravir โดยเริ่มให้ยาเร็วที่สุด โดยให้ยานาน 5 วันหรือมากกว่า
  - ง. ให้ corticosteroid ร่วมกับ favipiravir ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ hypoxia
7. ยาไดออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ RNA-Dependent RNA Polymerase
  - ก. Remdesivir
  - ข. Favipiravir
  - ค. Sofosbuvir
  - ง. ถูกทุกข้อ
8. ยาที่มีการนำมาใช้สำหรับโรค COVID-19 ที่ไม่ได้มาจากวิธี Drug repurposing คือ
  - ก. Remdesivir
  - ข. Favipiravir
  - ค. Lopinavir
  - ง. ไม่มีข้อใดถูก
9. โพรตีนในกลุ่ม cytokines ที่เซลล์สร้างขึ้นเพื่อตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสคือ
  - ก. CXCR1
  - ข. Interferon
  - ค. Complement
  - ง. ถูกทุกข้อ

10. ยาไดออกฤทธิ์ต้านเอนไซม์ protease
- Ebselen
  - Lopinavir
  - Ritonavir
  - ถูกทุกข้อ
11. ข้อใดผิดเกี่ยวกับ Ivermectin
- เป็นยาต้านปรสิตแบบออกฤทธิ์กว้าง
  - สามารถยับยั้งการขนส่งเอนไซม์ integrase
  - มีผลยับยั้งการเข้าจับกับ ACE2 receptor
  - มีผลลดปริมาณ RNA ของไวรัส SARS-CoV-2
12. ข้อใดไม่ใช่ผลของยา melatonin
- กระตุ้นการแสดงออกของ ACE2
  - กระตุ้นการสร้างสารอนุมูลอิสระ
  - ลดการสร้าง proinflammatory nuclear factor kappa
  - กระตุ้นการแสดงออก silent information regulator 1
13. ข้อใดไม่ใช่ผลของยาในกลุ่ม statins
- ลดคอเลสเตอรอล
  - เพิ่มปริมาณ ACE-2 receptor
  - ต้านการอักเสบ
  - ลดความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตระหว่างการรักษาโรค COVID-19 ในโรงพยาบาล
14. ข้อใดไม่ใช่กลไกการออกฤทธิ์ของ N-Acetylcysteine ที่อาจมีผลต่อเชื้อไวรัส SARS-CoV-2
- กระตุ้นการหลั่ง cytokines
  - ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส
  - ยับยั้งการกระตุ้น NF-kB
  - เข้าจับกับ active site ของเอนไซม์ protease
15. สิ่งที่สำคัญที่สุดก่อนการเลือกใช้ยารักษาโรค COVID-19 คือ
- ยามีราคาไม่แพง
  - ยาสามารถทำลายเชื้อไวรัสได้
  - ยาสามารถป้องกันการแพร่กระจายของไวรัสได้
  - ยาได้รับการรับรองจากหน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับการกำหนดแนวทางการรักษาโรค COVID-19

เฉลย เรื่อง Drug Repurposing in the COVID-19 era		
1. ข	6. ข	11. ค
2. ง	7. ง	12. ข
3. ข	8. ง	13. ข
4. ง	9. ข	14. ก
5. ง	10. ง	15. ง

## คำถามท้ายบท

### เรื่อง แนวทางการรักษาโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์

1. ข้อใดไม่ใช่อันตรายที่อาจเกิดจากโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์
  - ก. การคลอดยาก (dystocia)
  - ข. การตกเลือดหลังคลอด (postpartum hemorrhage)
  - ค. ทารกพิการแต่กำเนิด (congenital malformation)
  - ง. ภาวะอหิวาตกโรคในเด็ก
2. ข้อใดไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงของโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์
  - ก. เพศหญิงอายุน้อยกว่า 25 ปี
  - ข. ผู้ป่วยที่เป็นโรคอ้วน หรือมีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร
  - ค. ผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการผิดปกติทางเมแทบอลิก
  - ง. ผู้ป่วยที่มีภาวะถุงน้ำรังไข่หลายใบ (polycystic ovary syndrome; PCOS)
3. ข้อใดไม่ใช่เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นระหว่างตั้งครรภ์ของภาวะการตั้งครรภ์ปกติ
  - ก. เซลล์เบต้าที่ตับอ่อนมีการเพิ่มจำนวนและขยายขนาดขึ้น
  - ข. ระดับอินซูลินในเลือดเพิ่มขึ้น
  - ค. ระดับกลูโคสในเลือดเพิ่มขึ้น
  - ง. ความไวต่ออินซูลินที่เนื้อเยื่อเป้าหมายเพิ่มขึ้น
4. ข้อใดไม่ใช่เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นระหว่างตั้งครรภ์ของโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์
  - ก. เซลล์เบต้าที่ตับอ่อนมีการเพิ่มจำนวนและขยายขนาดขึ้น
  - ข. ระดับอินซูลินในเลือดปกติ
  - ค. ระดับกลูโคสในเลือดเพิ่มขึ้น
  - ง. ความไวต่ออินซูลินที่เนื้อเยื่อเป้าหมายลดลง
5. เป้าหมายระดับน้ำตาลในเลือดจากการเจาะตรวจจากปลายนิ้วที่เวลาหลังอาหาร 2 ชั่วโมง สำหรับผู้ที่เป็นโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ คือเท่าใด
  - ก. 70-95 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
  - ข. 80-100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
  - ค. 110-140 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
  - ง. 100-120 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
6. การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ที่ตรวจพบโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ควรเริ่มต้นด้วยวิธีใด
  - ก. การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม
  - ข. การฉีด insulin
  - ค. การให้ metformin
  - ง. การให้ glibenclamide
7. แนะนำให้ใช้ ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดใดเป็นยาลำดับแรกสำหรับรักษาโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์
  - ก. Insulin
  - ข. Metformin
  - ค. Glibenclamide
  - ง. Pioglitazone
8. ไม่แนะนำให้ใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดใดสำหรับรักษาโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากยังขาดข้อมูลการศึกษาทางคลินิกด้านความปลอดภัยในระยะยาว
  - ก. Insulin
  - ข. Metformin
  - ค. Glibenclamide
  - ง. Rosiglitazone
9. ยาฉีดอินซูลินชนิดใดเหมาะสำหรับให้ “ก่อนมื้ออาหาร” สำหรับรักษาโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์
  - ก. Neutral protamine hagedorn (NPH)
  - ข. Insulin detemir
  - ค. Insulin lispro
  - ง. Insulin glargine
10. ยาฉีดอินซูลินชนิดใดเหมาะสำหรับให้ “ก่อนนอน” สำหรับรักษาโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์
  - ก. Regular insulin (RI)
  - ข. Insulin glulisine
  - ค. Insulin aspart
  - ง. Neutral protamine hagedorn (NPH)

11. ข้อใดไม่ใช่ข้อจำกัดของการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทานสำหรับรักษาโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์
- ยาสามารถผ่านทางรกได้
  - ไม่แนะนำสำหรับการใช้เป็นยาลำดับแรก
  - อาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในทารกแรกเกิด
  - บริหารง่าย ไม่ต้องใช้เทคนิคพิเศษ
12. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ aspirin สำหรับลดโอกาสเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia)
- ขนาดยา 81 มิลลิกรัมต่อวัน โดยเริ่มยาในสัปดาห์ที่ 12-16 ของการตั้งครรภ์
  - ขนาดยา 100-150 มิลลิกรัมต่อวัน โดยเริ่มยาในสัปดาห์ที่ 12-16 ของการตั้งครรภ์
  - ขนาดยา 100-150 มิลลิกรัมต่อวัน โดยเริ่มยาหลังสัปดาห์ที่ 16 ของการตั้งครรภ์
  - ขนาดยา 325 มิลลิกรัมต่อวัน โดยเริ่มยาหลังสัปดาห์ที่ 16 ของการตั้งครรภ์
13. กรณีสตรีมีมวลกาย (body mass index; BMI) ก่อนการตั้งครรภ์เท่ากับ 21.0 ควรมีน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์เท่าใด
- 12.5-18.0 กิโลกรัม
  - 11.5-16.0 กิโลกรัม
  - 7.0-11.5 กิโลกรัม
  - 5.0-9.0 กิโลกรัม
14. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับการควบคุมอาหารสำหรับโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์
- ควรควบคุมอาหารอย่างเหมาะสมให้ได้รับพลังงานเพียงพอในแต่ละวัน และมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นอย่างเหมาะสมตามเกณฑ์
  - หลีกเลี่ยงของหวานทุกชนิด
  - จำกัดปริมาณอาหารให้ได้พลังงานวันละ 32 กิโลแคลอรีต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวที่ควรจะเป็น (ideal body weight) ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์
  - อาหารควรประกอบด้วยคาร์โบไฮเดรตร้อยละ 25-30 โปรตีนร้อยละ 20 และไขมันร้อยละ 50-55
15. ภายหลังจากคลอดบุตรแล้วภายในสัปดาห์ที่ 4-12 ผู้หญิงที่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ตรวจได้รับการตรวจติดตามชนิดใด
- HbA1C
  - Fasting blood sugar (FBS)
  - Glucose challenge test (GCT)
  - Oral glucose tolerance test (OGTT)

เฉลย เรื่อง แนวทางการรักษาโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์		
1. ง	6. ก	11. ง
2. ก	7. ก	12. ข
3. ง	8. ง	13. ข
4. ก	9. ค	14. ง
5. ง	10. ง	15. ง

### คำถามท้ายบท

#### เรื่อง เกสัชวิทยาของยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน

1. ข้อใดคือกลไกการออกฤทธิ์หลักของยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน
  - ก. ยับยั้งเอนไซม์ carbonic anhydrase แล้วลดการสร้างน้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้า
  - ข. กระตุ้นการสร้าง matrix metalloproteinases แล้วเพิ่มการระบายน้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้าผ่านวิถี uveoscleral outflow
  - ค. กระตุ้น muscarinic receptor ที่ ciliary muscle แล้วเพิ่มการระบายน้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้าผ่านวิถี uveoscleral outflow
  - ง. ยับยั้ง beta-adrenergic receptor ที่ ciliary muscle แล้วเพิ่มการระบายน้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้าผ่านวิถี trabecular outflow
2. โพรสตาแกลนดินชนิดใดมีความแรงสูงสุดในการลดความดันในลูกตา
  - ก. PGI<sub>2</sub>
  - ข. PGE<sub>2</sub>
  - ค. PGD<sub>2</sub>
  - ง. PGF<sub>2α</sub>
3. ยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดินมีโครงสร้างคล้ายโพรสตาแกลนดินชนิดใดในร่างกาย
  - ก. PGI<sub>2</sub>
  - ข. PGE<sub>2</sub>
  - ค. PGD<sub>2</sub>
  - ง. PGF<sub>2α</sub>
4. เหตุใดยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดินจึงถูกผลิตในรูปแบบ prodrug
  - ก. เพื่อช่วยให้แพร่ผ่านกระจกตาได้ดีขึ้น
  - ข. เพื่อช่วยเพิ่มความคงตัวของยาในตำรับ
  - ค. เพื่อให้ยาละลายในน้ำเลี้ยงลูกตาได้ดีขึ้น
  - ง. เพื่อให้สามารถทนต่อการถูกทำลายโดยเอนไซม์ในลูกตาได้
5. ยาใดสามารถจับได้ดีทั้ง FP และ EP receptor
  - ก. Tafluprost
  - ข. Travoprost
  - ค. Bimatoprost
  - ง. Latanoprost
6. ยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดินมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ลดความดันในลูกตานานเท่าใด
  - ก. 4 ชั่วโมง
  - ข. 8 ชั่วโมง
  - ค. 12 ชั่วโมง
  - ง. 24 ชั่วโมง
7. Unoprostone มีโครงสร้างใกล้เคียงกับสารชนิดใด
  - ก. Palmitoleic acid
  - ข. Alpha-linoleic acid
  - ค. Docosahexaenoic acid
  - ง. Eicosapentaenoic acid
8. ยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดินสามารถลดความดันในลูกตาประมาณกี่ mmHg
  - ก. 1-2
  - ข. 2-5
  - ค. 5-8
  - ง. 8-10
9. สามารถเห็นผลลดความดันในลูกตาอย่างชัดเจน เมื่อใช้ยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดินนานเท่าใด
  - ก. 24 ชั่วโมง
  - ข. 2-3 วัน
  - ค. 3-5 วัน
  - ง. 1-2 สัปดาห์



10. การใช้ยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน ร่วมกับ 0.5% timolol สามารถลดความดันในลูกตาได้อีกประมาณกี่ mmHg
- 2-3
  - 3-5
  - 5-8
  - 8-10
11. เอนไซม์ใดเปลี่ยนแปลงยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดินให้อยู่ในรูปมีฤทธิ์
- Esterase
  - Peptidase
  - Decarboxylase
  - Dehydrogenase
12. อาการไม่พึงประสงค์ใดที่อาจไม่กลับเป็นปกติเมื่อหยุดยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน
- ขนตายาวขึ้น
  - ม่านตาสีเข้มขึ้น
  - เนื้อเยื่อตาชั้นกลางอักเสบ
  - หลอดเลือดบริเวณเยื่อตาขยายตัว
13. ข้อใดเป็นอาการข้างเคียงที่อาจเกิดจาก benzalkonium chloride ในตำรับยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน
- ระคายเคืองตา
  - ขนตายาวและตกดำขึ้น
  - เนื้อเยื่อตาชั้นกลางอักเสบ
  - หลอดเลือดบริเวณเยื่อตาขยายตัว
14. อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน ได้แก่
- เปลือกตามีสีเปลี่ยน
  - ขนตายาวและตกดำขึ้น
  - จุดรับภาพตรงกลางบวม
  - เนื้อเยื่อตาชั้นกลางอักเสบ
15. อาการตาแดงจากการใช้ยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน อาจเกิดจากสาเหตุใด
- เยื่อตาถูกทำลาย
  - เยื่อตาเกิดการอักเสบ
  - หลอดเลือดบริเวณเยื่อตาขยายตัว
  - มีการบาดเจ็บของหลอดเลือดบริเวณเยื่อตา

เฉลย เรื่อง เกณฑ์วิทยาของยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน		
1. ข	6. ง	11. ก
2. ง	7. ค	12. ข
3. ง	8. ค	13. ก
4. ก	9. ง	14. ข
5. ค	10. ก	15. ค

## ก

กล้วแสง, 110  
 กล้ามเนื้อและมวลไขมัน, 40  
 การกระจายตัวของยา, 37, 39-40, 42-43, 45-49  
 การกระจายยา, 37  
 การกำหนดขนาดยา, 37-38, 41-42, 44  
 การขับยาออกจากร่างกาย, 39, 41  
 การเจริญของเส้นขน, 150-151  
 การทดสอบการแพ้ยา, 22  
 การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์, 37-39, 82, 89, 90  
 การระบายน้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้า, 145  
 โกลโคเปปไทด์, 124

## ข

ขนตาที่ยาวและดกดำขึ้น, 150  
 ข้อเสื่อม, 55-59, 61-64  
 ไข้วัดใหญ่, 91, 121-122, 124

## ค

ความดันในลูกตาสูง, 144, 147, 153,  
 ความรู้สึกค้างในลำคอหลังพ่นยา, 6  
 คันในจมูก, 1, 3  
 ค่าชีวอนุเคราะห์, 40  
 คำวนขนาดยา, 37-38, 40-48, 51  
 คุณสมบัติทางเคมี, 37, 40, 42, 47  
 คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของยา, 37, 40, 42, 47  
 โครงสร้างทางเคมี, 5, 12, 13, 15, 18, 22

## จ

จาม, 1-3

## ช

ไซนัสอักเสบ, 2

## ด

ดัชนีมวลกาย, 38-39, 47, 59, 133, 138,  
 เด็กอ้วน, 37-48, 50-51

## ต

ตาแดง, 107-112, 115, 144, 147, 151-152  
 ตาแห้ง, 111, 115, 151

## ท

ท่อไตส่วนต้น, 25

## น

น้ำตาลกลูโคส, 25-28, 30, 34, 135  
 น้ำมูกไหล, 1-3  
 น้ำเลี้ยงลูกตาส่วนหน้า, 144, 145-147, 152  
 น้ำหนักตามเกณฑ์ส่วนสูง, 38-39  
 น้ำหนักในอุดมคติ, 41  
 แนวทางการรักษาโรค COVID-19, 81-83, 118-119, 127

## บ

แบบคที่เรียสร้างกรดแลคติก, 96

## ป

ประวัติแพ้ยา, 13, 19, 21-22  
 ประสิทธิภาพ, 6, 21, 24-26, 32, 35, 37, 43, 47, 49, 54, 59, 60-63, 65, 67, 70-71, 75-76, 79, 81, 83-84, 87, 93, 107, 112, 117-118, 121-126, 139, 144, 153  
 ปวดตา, 108, 110  
 ปอดบวม, 117-118, 120, 123  
 ปุ่มรากขน, 150

## ผ

ผื่นนูนสลับแบนราบ, 14  
 ผื่นลมพิษ, 13  
 ผู้ป่วยเด็ก, 37-39, 41-47, 51, 83  
 ผู้ป่วยเด็กโรคอ้วน, 38  
 ผู้ป่วยเด็กอ้วน, 37-39, 41-42, 45-47, 51  
 ผลที่เยื่อบุดวงตา, 110

## พ

แพ้ยา, 12-15, 18, 19, 21, 22, 92  
 แพ้ยาข้ามกลุ่ม, 12-15, 18-19, 21-22  
 โพรไบโอติก, 96-105

## ฟ

ฟ้าทะลายโจร, 85, 119

## ภ

ภาวะครรภ์เป็นพิษ, 131, 139  
 ภาวะดื้อต่ออินซูลิน, 30, 133-134  
 ภาวะพร่องฮอร์โมนจากต่อมหมวกไต, 4  
 เภสัชจลนศาสตร์, 4, 24-26, 28-29, 37-40, 42-49, 71, 74, 77, 82, 89, 90-92, 145  
 เภสัชจลนศาสตร์ของยา, 25, 28-29, 38-40, 42-48, 74, 145  
 เภสัชพลศาสตร์, 24-27, 89

**ม**

มองเห็นภาพไม่ชัด, 110

มาตราส่วนอัลโลเมตริก, 41

ม่านตาสีเข้มขึ้น, 151

เมแทบอลิซึมของยา, 39-41, 46, 89

มาลาเรีย, 120, 122

**ย**

ยากัดคั่งงอก, 2

ยากั้ปวด, 46, 54, 63

ยาขับปัสสาวะ, 28, 32

ยาฉีดอินซูลิน, 131, 133, 135, 137-139, 141

ยาด้านเชื้อแบคทีเรีย, 12, 13, 21, 22, 112

ยาด้านปรสิติ, 123

ยาด้านอ็อกเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์, 114-115

ยาด้านฮิสตามีน, 2-3, 9, 111, 114-115

ยาด้านฮิสตามีน, 2, 3, 9, 111, 114, 115

ยาทางเลือก, 14, 21, 22, 112

ยาที่ละลายได้ดีในไขมัน, 40

ยาที่ละลายได้ดีในน้ำ, 40

ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน, 131, 137

ยาหยอดตา, 107, 111-115, 144-148, 150-153

ยาหยอดตากลุ่มอนุพันธ์โพรสตาแกลนดิน, 144-148, 150, 152, 153

เยื่อตาอักเสบ, 6, 107-112, 115

**ร**

ระดับน้ำตาลในเลือด, 24-28, 30, 33, 35, 64, 87-88, 131-137, 139-141

ระดับยาในเลือด, 37, 39, 43-49, 62, 94

ริดสีดวงงอก, 2, 5, 7-9

โรคงอกอักเสบจากภูมิแพ้, 1-10

โรคต่อหิน, 115, 144, 145, 147, 153

โรคเบาหวาน, 25-26, 30-35, 64, 81-82, 85, 87-88, 131-141, 143, 152

โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์, 131-138, 140-141

โรคเบาหวานชนิดที่ 2, 25, 31, 33, 131-134, 139-140

โรคเบาหวานที่พบก่อนการตั้งครรภ์, 131-133, 137

โรคร่วม, 81

โรคไวรัสโคโรนา 2019, 81

**ว**

วงแหวนหกเหลี่ยม, 17

วงแหวนห้าเหลี่ยม, 15, 17

ไวรัสตับอักเสบบี, 122

**ส**

สเตียรอยด์, 1-10, 65, 89, 107, 110, 111, 114-115

สเตียรอยด์พ่นจมูก, 1-10

สมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา, 131, 137, 139

สารก่อภูมิแพ้, 109

สารกันเสีย, 6, 151

สูญเสียการมองเห็น, 110

**ท**

หญิงตั้งครรภ์, 85, 94, 131-137, 139-141, 152

หมู่ฟังก์ชัน, 12, 15, 17, 19-22

หัวใจล้มเหลว, 24, 30-35

หัวใจและหลอดเลือด, 24-25, 31-35, 83, 85, 89, 126

หูชั้นกลางอักเสบ, 2

**อ**

องค์ประกอบ, 37-40, 42, 63, 65, 98

อันตรกิริยาระหว่างยา, 24, 28, 81-82, 88-89, 91-94

อาการไม่พึงประสงค์, 1, 4-5, 13, 24-25, 27, 29-32, 35, 37, 46-47, 54, 59, 61-66, 75, 79, 81, 84, 89, 91-94, 100, 144, 145, 147, 150-153

**ฮ**

ฮีโมโกลบินเอวันซี, 136

**A**

absorption, 4, 39, 40-41, 80  
acute generalized exanthematous pustulosis, 14  
acyclovir, 44, 48, 52  
adenovirus, 107-108, 111  
adjusted body weight, AjbW, 40  
ADP-ribose, 70-73, 79-80  
adrenal insufficiency, 4  
adverse drug reactions, 13  
aftertaste, 6  
alcaftadine, 115  
allergic conjunctivitis, 109-111, 116  
allergic rhinitis, 2, 5, 10-11, 109  
Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, 2  
allometric scaling, 41  
American Diabetes Association, 131, 137, 141-142  
aminoglycosides, 43, 52, 112  
analgesics, 50  
angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) receptor, 118  
anti-histamines, 2  
aqueous humor, 145, 153  
arbidol, 120, 122, 129  
aspirin, 131, 139,  
azelastine hydrochloride, 9  
aztreonam, 16-17

**B**

bacterial conjunctivitis, 108, 110-111  
Beclometasone dipropionate, 5, 7, 10  
benzalkonium chloride, 6, 10, 151  
beta lactam, 12-22, 43,  
bifidobacterium, 96, 98-101, 104  
blurred vision, 110  
body mass index, BMI, 38  
body surface area, 42  
BRCA, 70-76, 78-80  
budesonide, 4-6, 11

**C**

capsaicin, 60-61, 68  
carbapenems, 12, 19, 23  
cephalosporins, 12, 17, 19, 23

*Chlamydia trachomatis*, 108  
chloramphenicol, 112-113  
chloroquine, 66, 81, 83-84, 93, 120, 122-123, 125, 129, 130  
chondroitin, 60  
ciclesonide, 7, 10, 11  
colistin, 44, 48, 52  
comorbidities, 81  
conjunctival hyperemia, 151  
conjunctivitis, 14, 108-111, 116  
coronavirus, 94-95, 117-118, 122, 125, 127  
corticosteroid, 2, 11, 54, 60, 64, 81, 83-85, 89, 95, 120  
COVID-19, 81-95, 117-130  
cross allergy, 12

**D**

dapagliflozin, 26, 32, 35  
decongestants, 2  
delayed response, 13  
dermal papilla cells, 150-151  
dexamethasone, 5, 93-94, 115  
diabetic ketoacidosis, 24, 30, 88  
dihydropyrrrole, 17  
dihydrothiazine, 17  
dipropionate, 4-5, 7, 10  
distribution, 39-40, 51, 77, 80, 153  
DNA damage, 70-71, 79  
drug allergy, 13, 22-23  
drug repurposing, 117-118, 120, 127  
drug-drug interactions, 81, 95  
duloxetine, 60, 64

**E**

ebselen, 120, 128-129  
empagliflozin, 27, 29, 31, 33, 36  
epidermic keratoconjunctivitis, 108  
epinastine, 115  
excretion, 39, 41, 80

**F**

favipiravir, 81, 83-85, 91-92, 94, 117-121  
fluoromethalone, 115  
fluoroquinolones, 112-113  
fluticasone furoate, 5, 7, 10  
fluticasone propionate, 4-6, 9, 11,  
fusidic acid, 112-113

**G**

genital tract infection, 29  
gestational diabetes, 131-133, 135, 142-143  
glaucoma, 115, 145, 147, 153-154  
glibenclamide, 131, 137-138, 141  
glucocorticoid receptor, 1-2, 4-5, 11, 64  
glucosamine, 60, 63, 69  
glucosuria, 27, 29

**H**

*Haemophilus influenzae*, 107-108, 112  
hair follicle, 150, 154  
hapten, 18  
health claim, 96, 103  
heart failure with reduced ejection fraction, 32  
hemoglobin A1C; HbA1C, 136  
herpes simplex, 108, 110, 115  
herpes zoster, 108  
histamine, 2-3, 13-14, 109, 111, 115  
homologous recombinant deficiency, 70  
hydrophilic drugs, 37, 40, 43  
hydroxychloroquine, 66, 81, 83-84, 122-123, 125, 129, 130

**I**

ideal body weight, 40, 50, 53, 140  
immediate response, 13, 21  
insulin, 23, 28, 30, 88, 133, 137-138, 142-143  
insulin resistance, 30, 88, 133  
interferons, 120, 125  
intraarticular corticosteroids, 60, 64  
intraarticular hyaluronic acid, 60, 65  
intranasal corticosteroids, 2, 11  
iris hyperpigmentation, 151  
ivermectin, 120, 123, 129

**K**

ketorolac, 115  
ketotifen, 115

**L**

Lactobacillus, 96, 98-106  
lean body weight, 42  
lipophilic drugs, 37, 40  
lopinavir/ritonavir, 81, 83-84, 88, 92, 94, 120-122, 129  
loteprednol, 115

**M**

major determinant, 18  
mast cell, 2-3, 13-14, 56, 109, 111, 114-115  
mast cell stabilizer, 114-115  
matrix metalloproteinases (MMPs), 65, 146  
melanocytes, 150-151  
melatonin, 120, 126, 130  
metabolism, 26, 39-41, 51, 77  
metformin, 131, 137-138, 141-142  
minor determinant, 18  
mometasone furoate, 5, 8, 10, 11  
monobactam, 12-13, 16-18, 20, 23,

**N**

N-acetylcysteine, 120, 126  
naphazoline, 114-115  
nasal polyps, 2  
*Neisseria gonorrhoeae*, 108, 112  
*Neisseria meningitidis*, 108  
niraparib, 70, 74, 76, 80  
non-immediate, 13

**O**

ocular hypertension, 147, 153-154  
olaparib, 70, 74-76, 78, 80  
olopatadine, 115  
opioids, 60, 62  
oral antidiabetic drugs, 131, 137  
oral glucose tolerance test, 135  
osmotic diuresis, 27-28  
osteoarthritis, 54, 56, 59-60, 63, 67-69  
otitis media, 2

**P**

pain, 67-69  
paracetamol, 46-47, 54, 61-63, 67, 69, 91  
PARP inhibitors, 70-71, 74-75, 77-79  
penicillanyl, 18  
penicillenate, 18  
penicillins, 12, 17-19, 23  
penicilloyl, 18  
perennial allergic rhinitis, 5  
pharmacology, 11, 68-69, 81, 116  
pharyngoconjunctival fever, 108  
pheniramine, 115  
photophobia, 110  
physicochemical properties, 37, 40  
plasma protein binding, 40  
poly (ADP-ribose) polymerases, 70  
population pharmacokinetics, 44, 52  
potassium sorbate, 6, 10  
preauricular lymphadenopathy, 108  
prednisolone, 64, 84, 93, 115  
preeclampsia, 139, 143  
pre-gestational diabetes, 131-133, 142  
prostaglandin; PG analogues, 145  
protease Inhibitor, 120, 122

**R**

rebound hyperemia, 115  
remdesivir, 81, 83-85, 92, 94, 117-118, 120-121, 125, 128  
rucaparib, 70, 74, 76, 80

**S**

SARS-CoV-2, 81-92, 94, 117-126, 128-130  
seasonal allergic rhinitis, 5, 11  
side chain, 15, 19, 22-23  
sinusitis, 2, 11  
sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2), 24-25  
sofosbuvir/daclatasvir, 120, 122  
statins, 120, 126  
Stevens-Johnson syndrome, 14, 21  
*Streptococcus pneumoniae*, 102, 107, 108, 112  
sulfonylureas, 131, 137

**T**

talazoparib, 70, 74, 76, 80  
teicoplanin, 120, 124, 130  
tetrahydrozoline, 114-115  
thiazolidine, 15, 17, 30  
thickening and darkening of eyelash, 150  
total body weight, 40, 50, 53  
toxic epidermal necrolysis, 14, 21  
trabecular outflow, 145-146  
triamcinolone acetonide, 5, 9, 10  
tubuloglomerular feedback, 34  
tyrosinase, 151

**U**

uveoscleral outflow, 144-146, 152-153

**V**

vancomycin, 43-44, 52, 124  
viral conjunctivitis, 108, 110-111  
voriconazole, 45

**W**

weight base dosing, 41-42  
weight-for-height, 38-39  
White's classification, 135-136