



สารคลังข้อมูลยา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เล่ม 2

Drug Information Bulletin

Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Volume 2

ISBN (e-book): 978-616-443-960-3

คลังข้อมูลยา

Drug Information Center (DIC)



คลังข้อมูลยา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สารคลังข้อมูลยา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เล่ม 2

Drug Information Bulletin

Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Volume 2

สารคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เล่ม 2

Drug Information Bulletin, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Volume 2

Online Resource: E-book เผยแพร่ผ่าน <https://pharmacy.mahidol.ac.th/DIC>
ตุลาคม 2567

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

สารคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เล่ม 2.-- กรุงเทพฯ : หน่วยคลังข้อมูลยา
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2567.

175 หน้า.

1. ยา--ฐานข้อมูล. I. จีราพร เลื่อนผลเจริญชัย. II. ชื่อเรื่อง.

615.10285

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537

บรรณาธิการ: ธีรศักดิ์ เหลืองมั่นคง

จัดรูปเล่ม: วารุณีย์ บัวทอง

ออกแบบปก: สิริธร พูลเอี่ยม

จัดทำโดย

หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

447 ถนนศรีอยุธยา แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ 0-2354-4325

รายนามผู้นิพนธ์

จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย

ภ.บ., ปร.ด. (เภสัชการ)

Ph.D. (Pharmaceutics)

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ถาวรีย ธิละเวช

วท.บ. (โภชนาการและการกำหนดอาหาร), วท.ด. (ชีวเวชศาสตร์)

Ph.D. (Biomedical Sciences)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาอาหารเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ธีรภัฏ เหลืองมั่นคง

ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยา)

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

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ศุภกัต ชุมนุวัฒน์

ภ.บ., Pharm.D., อ.ภ. (เภสัชบำบัด),

Certified Pharmacy Practice Resident,

Certified Specialized Residency in Translational Pharmacogenomics

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ปณมาภรณ์ ตั้งธีระคุณ

ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

วีรชัย ไชยจามร

B.Sc. (Pharmacy), BCP, FACP

General residency in Pharmacotherapy

Specialized residency in Nephrology Pharmacotherapy

Specialized fellowship in Nephrology Pharmacotherapy

Critical Care/Nephrology Fellowship

รองศาสตราจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พงศธร มีสวัสดิ์สม

ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยา)

Ph.D. (Physiology and Pharmacology)

อาจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

วิลาสินี หิรัญพานิช ซาโตะ

ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยา)

Ph.D. (Pharmaceutical Sciences)

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

มัลลิกา ไตรเดช ชมนาวัง

ภ.บ., Ph.D. (Microbiology)

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ศุภรัตน์ สุวิชาพานิชย์

ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยาและวิทยาศาสตร์ชีวโมเลกุล), ปร.ด. (พันธุศาสตร์มนุษย์)

อาจารย์ ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำนำ

คลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล จัดทำบทความการศึกษาการต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ ซึ่งนิพนธ์โดยคณาจารย์และผู้ทรงคุณวุฒิมากมาย เพื่อเผยแพร่ให้กับสมาชิกผ่านเว็บไซต์ <https://pharmacy.mahidol.ac.th/DIC> มาอย่างสม่ำเสมอตลอดระยะเวลามากกว่า 25 ปี โดยหลังจากที่ได้นำบทความการศึกษาต่อเนื่องมารวบรวมเป็นเล่มและเผยแพร่ไปแล้วในชื่อ “สารคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เล่ม 1” จนหนังสืออิเล็กทรอนิกส์ (e-book) ของคลังข้อมูลยาเล่มแรกนี้ได้ถูกนำไปใช้ประโยชน์ในวงกว้าง คลังข้อมูลยาจึงมีความยินดีเป็นอย่างยิ่งที่ได้จัดทำ “สารคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เล่ม 2” เพื่อนำออกมาเผยแพร่โดยไม่คิดค่าใช้จ่ายอีกครั้ง และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าสารคลังข้อมูลยาเล่มนี้จะเป็นประโยชน์สำหรับผู้อ่านทุกท่านไม่น้อยไปกว่าเล่มที่ผ่านมา

ทั้งนี้กว่าจะได้รับการเผยแพร่ออกมาเป็นบทความแต่ละเรื่อง ผู้นิพนธ์ได้ปรับปรุงความสมบูรณ์ของเนื้อหาและการเรียบเรียงจากการประเมินและแนะนำโดยผู้ทรงคุณวุฒิจากสถาบันการศึกษาทางเภสัชศาสตร์อย่างน้อย 4 ท่าน ในโอกาสนี้คลังข้อมูลยาจึงขอขอบพระคุณผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่านที่ได้ให้คำแนะนำอย่างดีมาโดยตลอด โดยเฉพาะอย่างยิ่งคณาจารย์จากภายนอกมหาวิทยาลัยมหิดล ได้แก่

- 1) รศ.ดร.ภญ.สุวิมล ยี่ภู่ สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
- 2) ผศ.ดร.ภญ.อารีรัตน์ ลีละธนาฤกษ์ กลุ่มวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม
- 3) ผศ.ภก.ณัฐพล ใจสุภา ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า และ
- 4) อ.ภก.ตรีัย ธารพานิช ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย รวมถึงคณาจารย์จากภายในมหาวิทยาลัยมหิดล ทุกท่าน

รศ.ดร.ภก.ธีรศักดิ์ เหลืองมันคง

บรรณาธิการ

หัวหน้าคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
ยาทาปฏิชีวนะรักษาสิว (Topical antibiotic agents for acne) จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย	1
บทบาทของวิตามินดี วิตามินซี และธาตุสังกะสีในระบบภูมิคุ้มกัน และผลต่อโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (The immunomodulatory roles of vitamin D, vitamin C and zinc and their implications in COVID-19) ถาวรีย์ ถิละเวช	11
การออกฤทธิ์ของยาผ่านรีเซพเตอร์ – ข้อควรระวังเกี่ยวกับยาที่ใช้ในปัจจุบัน ธีรต์ถ์ เหลืองมั่นคง	24
Drug-induced liver injury: a brief overview for pharmacists ศุภทัต ชุมนุวัฒน์	40
การใช้ยาเคมีบำบัดในมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทส่วนกลาง ปถมาภรณ์ ตั้งธีระคุณ	52
การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต วีรชัย ไชยจามร	63
เภสัชวิทยาของยาคลายกล้ามเนื้อ tolperisone, eperisone และ orphenadrine พงศธร มีสวัสดิ์สม	76
เภสัชวิทยาของยาต้านไวรัสที่ได้รับการขึ้นทะเบียนรับรองเพื่อรักษาโรค COVID-19 (Pharmacology of antiviral drugs approved for treatment of COVID-19) วิลาสินี ทิรัญพานิช ซาโตะ	91
ห้องผูกเรือร้างและการใช้ยาระบาย ธีรต์ถ์ เหลืองมั่นคง	104

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากระตุ้นตัวรับเปปไทด์ตัวเหมือนกลูคากอนชนิดที่ 1 ในการ ลดน้ำหนัก (Efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for weight loss) ถาวรีย์ ถิละเวช	114
Cefiderocol ทางเลือกสำหรับแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา มัลลิกา ไตรเดช ชมนาวัง	127
เอนไซม์กลูโคไคเนส เป้าหมายใหม่ของการพัฒนายารักษาเบาหวาน (Glucokinase: A Novel Target for Antidiabetic Drugs Development) ศุภรัตน์ สุวิชาพานิชย์	136
คำถามท้ายบท	146
ดัชนี	170



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-001-01-2565

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 13 มกราคม 2565

วันที่หมดอายุ: 12 มกราคม 2566

ยาทาปฏิชีวนะรักษาสิว (Topical antibiotic agents for acne)

จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย

ภ.บ., ปร.ด. (เภสัชการ)

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

สิวเป็นโรคผิวหนังที่พบได้ทุกเพศทุกวัย พบได้บ่อยในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ พบบริเวณที่มีต่อมไขมันหนาแน่น โดยเฉพาะบริเวณใบหน้า ส่วนมากสิวที่เกิดขึ้นไม่ใช่สิวนิเวศที่รุนแรง แต่มักทำให้ขาดความมั่นใจ และเป็นสาเหตุที่ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง เพราะเป็นอาการที่เกิดเรื้อรัง เป็นสาเหตุของการเกิดแผลเป็น รอยดำ รอยแดง ทำให้ผู้ป่วยขาดความมั่นใจ เครียด หรือวิตกกังวลได้ การรักษาสิวที่ถูกต้องจึงเป็นสิ่งสำคัญ ซึ่งขึ้นอยู่กับทางเลือกยาที่ใช้ในการรักษา คำแนะนำวิธีการทายาที่ถูกต้อง ตลอดจนการป้องกันผลข้างเคียงที่พึงเกิดได้ นอกจากการเลือกวิธีที่เหมาะสมแล้ว การวางแผนการรักษา การป้องกันการเกิดสิว รวมถึงการให้ความรู้เบื้องต้นแก่ผู้ที่เป็นสิว เกี่ยวกับสาเหตุและปัจจัยกระตุ้น การดำเนินโรคของสิว และวิธีปฏิบัติตนในระหว่างการรักษา มีส่วนสำคัญอย่างยิ่งต่อความร่วมมือในการรักษา ซึ่งจะมีผลต่อการรักษาในระยะแรก และการป้องกันในระยะยาว

คำสำคัญ

การเกิดสิว, ลักษณะทางคลินิก, ระดับความรุนแรง, แนวทางการรักษา, ยาทาปฏิชีวนะรักษาสิว

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายกลไกการเกิดสิว ลักษณะทางคลินิก การจัดแบ่งระดับความรุนแรง แนวทางการรักษา รวมถึงรูปแบบของยาทาปฏิชีวนะรักษาสิวได้
2. สามารถเลือกใช้ยาทาปฏิชีวนะรักษาสิวที่เหมาะสมได้

บทนำ

สิวเป็นโรคผิวหนังที่พบได้ในทุกเพศทุกวัย และพบได้บ่อยในวัยรุ่น และผู้ใหญ่ โดยพบบริเวณที่มีต่อมไขมันหนาแน่น โดยเฉพาะบริเวณใบหน้า ส่วนมากสิวที่เกิดขึ้นมักจะมีอาการไม่รุนแรง แต่ทำให้ขาดความมั่นใจ และเป็นสาเหตุที่ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง เนื่องจากเป็นอาการที่เกิดขึ้นเรื้อรัง และเป็นสาเหตุของการเกิดแผลเป็น รอยดำ รอยแดง ซึ่งทำให้ผู้ป่วยขาดความมั่นใจ เครียดหรือวิตกกังวลได้¹ ในปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์รวมถึงยาที่ใช้ในการรักษาสิวมามากมาย บทความนี้ประกอบด้วยเนื้อหาซึ่งมุ่งเน้นในเรื่องการใช้ยาเพื่อรักษาสิว โดยเน้นเฉพาะยาปฏิชีวนะสำหรับทาเฉพาะที่ที่มีการใช้บ่อย ซึ่งรวมถึงรายละเอียดของยา การออกฤทธิ์ ผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ ข้อควรระวัง ข้อห้ามใช้ วิธีใช้ ตลอดจนคำแนะนำในการใช้ยา เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากที่สุด

การเกิดสิว²⁻⁴

สิวเป็นโรคการอักเสบของรูขุมขนและต่อมไขมัน วินิจฉัยจากลักษณะทางคลินิก มักจะเริ่มเกิดขึ้นในวัยรุ่นซึ่งเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนและอาจยังคงมีอยู่จนกระทั่งถึงวัยผู้ใหญ่ ประมาณร้อยละ 80-90 ของวัยรุ่นมักเกิดปัญหาสิว และร้อยละ 20-30 ต้องการการดูแลรักษา โดยแพทย์ สิวจะเริ่มปรากฏอาการในผู้หญิงช่วงอายุ 14-17 ปี และในผู้ชายช่วงอายุ 16-19 ปี ความรุนแรงของสิวจะมากขึ้นหลังจากเริ่มเป็นสิว 3-5 ปี และมักหายไปในช่วงอายุ 20-25 ปี

มีเพียงร้อยละ 10 เท่านั้นที่สิวยังปรากฏอยู่จนถึงช่วงอายุ 30-40 ปี โดยร้อยละ 85 ของผู้เป็นสิวะจะเป็นชนิดไม่รุนแรง และมีเพียงร้อยละ 15 ที่เป็นสิวะอักเสบรุนแรง

กลไกการเกิดสิว³⁻⁸

สิวเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน โดยเป็นความผิดปกติของต่อมไขมันซึ่งพบมากบริเวณหน้า หน้าอก และหลัง สาเหตุสำคัญ 4 ประการที่ทำให้เกิดสิว ได้แก่

1) ต่อมไขมันที่สร้างไขมัน (sebum) เพิ่มมากขึ้น โดยปกติต่อมไขมันจะสร้างไขมันเพื่อให้ความชุ่มชื้นแก่ผิว และระบายออกมาทางผิวหนัง เมื่อเข้าสู่วัยรุ่น ฮอร์โมนเพศชาย (androgen) ซึ่งสร้างจากต่อมหมวกไต (adrenal gland) และต่อมบ่งเพศ (gonad) จะกระตุ้นให้ต่อมไขมันมีขนาดใหญ่ขึ้น และมีการแบ่งตัวเพื่อสร้างไขมันมากขึ้น จึงมีโอกาสเกิดไขมันอุดตันคั่งค้าง เกิดเป็นสิวะอุดตันและสิวะอักเสบได้

2) ความผิดปกติของ follicular keratinization โดยที่ผิวหนังบริเวณปากรูขุมขนเกิดการหนาตัวขึ้นอย่างผิดปกติ ทำให้เกิดการอุดตันของท่อต่อมไขมัน เมื่อต่อมไขมันสร้างน้ำมันออกมาในปริมาณมาก ทำให้เกิดการอุดตันขึ้นในรูขุมขนเกิดเป็น microcomedone ถ้าการอุดตันมีทางเปิดสู่ผิวหนังภายนอกได้ ก็จะพบสิวะหัวเปิดหรือสิวะหัวดำ (open or blackhead comedone) แต่ถ้ารูเปิดของท่อไขมันเล็กมากเรียกว่าสิวะหัวปิดหรือสิวะหัวขาว (closed or whitehead comedone)

3) เชื้อแบคทีเรีย *Propionibacterium acnes* เป็น anaerobic, gram-positive diptheroids และ colonized อยู่ที่บริเวณรูขุมขน จะมีการเพิ่มจำนวนมากขึ้น และเป็นตัวสร้าง neutrophil chemotactic factor ซึ่งกระตุ้น neutrophil ให้หลั่ง lysozyme ทำให้เกิดการอักเสบรอบ sebaceous follicle นอกจากนี้ *P. acnes* ยังสร้างเอนไซม์ lipase ย่อย triglycerides ในต่อมไขมันให้เป็น free fatty acid ซึ่งทำให้เกิดการอักเสบของต่อมไขมัน กลายเป็นสิวะอักเสบ ถ้าการอักเสบอยู่ส่วนต้นของผิวหนัง ก็จะเห็นเป็นผื่นนูน (papule) หรือตุ่มหนอง (pustule) แต่ถ้าอยู่ลึกลงไปจะเห็นเป็นปุ่มเล็ก (nodule) หรือถุงสิวะ (cyst)

4) การเกิดปฏิกิริยาอักเสบ (inflammation) ทำให้เกิดสิ่ววมแดงและอักเสบเป็นหนอง ในกรณีรุนแรง การอักเสบจะขยายลึกลงไปบริเวณเนื้อเยื่อที่อยู่รอบข้าง

ลักษณะทางคลินิกของสิ่ว^{2,4,8}

สิ่วมีลักษณะของรอยโรคหลายรูปแบบ นอกจากตัวสิ่วแล้ว ยังมีร่องรอยที่หลงเหลือของสิ่วในลักษณะรอยแดง รอยดำ (post inflammatory pigmentation) รอยบุ๋ม (ice-pick scar/depressed fibrotic scar) หรือรอยนูน (hypertrophic scar/keloid) ที่ปรากฏให้เห็นด้วย การแบ่งแยกลักษณะต่าง ๆ ของสิ่วเพื่อบ่งชี้ความรุนแรงของสิ่วเพื่อการรักษา และติดตามผลการรักษา ซึ่งโดยทั่วไปสิ่วแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ

1. สิ่วไม่อักเสบ (Non-inflammatory acne) ซึ่งแบ่งออกเป็น

1.1 สิ่วหัวปิด/สิ่วหัวขาว (closed or whitehead comedone) ท่อเปิดของต่อมไขมันที่ตุ่มสิ่วเหล่านี้แทบจะมองไม่เห็นด้วยตาเปล่า และร้อยละ 75 ของสิ่วชนิดนี้จะกลายเป็นสิ่วอักเสบ

1.2 สิ่วหัวเปิด/สิ่วหัวดำ (open or blackhead comedone) เป็นตุ่มนูน มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 0.1-0.3 มิลลิเมตร มีจุดดำอยู่ตรงกลางซึ่งเกิดจากการขยายตัวของท่อไขมัน และมีสารสีดำอัดแน่นอยู่ภายใน ซึ่งเกิดจากการ oxidize ของ melanin สารนั้นประกอบด้วยเคอราทิน (keratin) ไขมัน และ *P. Acnes*

2. สิ่วอักเสบ (Inflammatory acne) ซึ่งแบ่งออกเป็น

2.1 Papule เป็นผื่นนูนแดงแข็ง มีขนาดแตกต่างกันออกไป ร้อยละ 50 ของสิ่วชนิดนี้เกิดจากสิ่วชนิดที่มองไม่เห็น ร้อยละ 25 เกิดจากสิ่วหัวปิด และร้อยละ 25 เกิดจากสิ่วหัวเปิด

2.2 Pustule สิ่วหนองชนิดตื้นหรือลึก ซึ่งมีได้หลายขนาด สิ่วหนองชนิดตื้นมักจะหายได้เร็วกว่าสิ่วชนิด papules ส่วนสิ่วหนองชนิดลึกจะมีการเจ็บร่วมด้วย และพบในคนที่

เป็นสิ่วรุนแรง

2.3 Nodule สิ่วอักเสบที่เป็นปุ่มนูน มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางตั้งแต่ 0.8 มิลลิเมตรขึ้นไป สิ่วชนิดนี้เมื่อหายไปอาจเกิดแผลเป็นตามมาได้

2.4 Cyst สิ่วขนาดใหญ่เป็นถุงใต้ผิวหนัง ภายในจะมีหนองหรือสารเหลว ๆ หายแล้วมักมีแผลเป็นหลงเหลืออยู่ สิ่วชนิดนี้พบได้ไม่บ่อยนัก

การแบ่งความรุนแรงของสิ่ว^{2,4,9-11}

การจัดระดับความรุนแรงของสิ่วมีหลายวิธี ซึ่งโดยทั่วไปแบ่งเป็น 3 ระดับ ได้แก่ น้อย (mild) ปานกลาง (moderate) และรุนแรง (severe) เกณฑ์มาตรฐานการจัดระดับความรุนแรงของสิ่วที่ใช้กันอย่างแพร่หลายคือเกณฑ์ที่กำหนดโดย American Academy of Dermatology Acne Consensus Conference (ACC) ซึ่งยึดเกณฑ์การพิจารณาจำนวนผื่นนูน ตุ่มหนอง และปุ่มนูน และของ Combined Acne Severity Classification (CASS) ซึ่งนอกจากจะพิจารณาจากจำนวนตุ่มสิ่วแล้ว ยังพิจารณาจำนวนสิ่วที่อักเสบด้วย โดยการจัดระดับความรุนแรงของสิ่วทั้ง 3 ระดับ มีรายละเอียดดังนี้

1. สิ่วเล็กน้อย (mild acne) มีหัวสิ่วที่ไม่อักเสบ (comedone) เป็นส่วนใหญ่หรือมีสิ่วอักเสบชนิด papule และ pustule ไม่เกิน 10 จุด

2. สิ่วปานกลาง (moderate acne) มี papule และ pustule ขนาดเล็กจำนวนมากกว่า 10 จุด และ/หรือ มี nodule น้อยกว่า 5 จุด

3. สิ่วรุนแรง (severe acne) มี papule และ pustule มากมาย มี nodule หรือ cyst เป็นจำนวนมาก หรือมี nodule อักเสบอยู่เป็นระยะเวลานาน และกลับเป็นซ้ำ หรือมีหนองไหล หรือมี sinus tract หรือหายแล้วเกิดเป็นแผลเป็น

การจัดระดับความรุนแรงข้างต้นเป็นเกณฑ์มาตรฐานอ้างอิงที่สำคัญสำหรับการพิจารณาเลือกวิธีการรักษาและยาที่เหมาะสม

แนวทางการรักษาสิว^{2,12-19}

การรักษาสิวขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ ความรุนแรงของสิว ชนิดของสิว ลักษณะแผลเป็นของสิว และผลกระทบต่อจิตใจและสังคม โดยทั่วไปการรักษาสิวมักประกอบด้วย

1. การดูแลทั่วไป ได้แก่

1.1 การทำความสะอาดบริเวณที่เป็นสิว

ควรล้างด้วยสบู่ที่มีค่า pH ประมาณ 5.5 ซึ่งเป็นค่า pH ที่ใกล้เคียงกับผิวหนัง วันละ 2 ครั้ง ไม่ควรใช้สบู่อาบน้ำทั่วไปที่มีความเป็นด่างสูง เพราะจะทำให้ผิวแห้ง และเกิดการอักเสบเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงปัจจัยต่าง ๆ ที่สามารถกระตุ้นให้เกิดสิว เช่น การนวดหน้า การขัดหน้า การใช้เครื่องสำอาง เป็นต้น สำหรับการจะเลือกเครื่องสำอางนั้น ควรเลือกใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีการเขียนกำกับไว้ที่ฉลากว่า “Non-comedogenic” ซึ่งหมายความว่า เครื่องสำอางนั้นไม่กระตุ้นให้มีการอุดตัน หรือไม่กระตุ้นให้เกิด comedone หรือไม่ก่อให้เกิดสิว

1.2 อาหารกับการเกิดสิว

วัยรุ่นส่วนใหญ่ร้อยละ 62-72 เข้าใจว่าสิวกำเริบเกิดจากอาหารบางอย่าง เช่น ช็อกโกแลต นม เป็นต้น จากผลการศึกษาในปัจจุบันพบว่า อาหารที่มีน้ำตาลสูง (high glycemic diet) มีความสัมพันธ์กับการเกิดสิว โดยอาหารที่มีน้ำตาลสูงจะกระตุ้นการสร้างอินซูลิน (insulin) และกระตุ้นการสร้างฮอร์โมนเพศชาย (androgen) นอกจากนี้ยังพบว่าสิวมักสัมพันธ์กับการดื่มนม โดยพบว่า ในวัยรุ่นที่ดื่มนมจำนวนมากจะมีแนวโน้มเกิดสิวได้มากกว่าในกลุ่มที่ดื่มนมน้อยกว่า ทั้งนี้เนื่องจากฮอร์โมนที่พบในนม เช่น insulin-like growth factor 1 (IGF1), 5 alpha-reduced steroids, alpha-lactalbumin เป็นตัวกระตุ้นการสร้างฮอร์โมนเพศชาย (androgen)

2. การใช้ยาทา ใช้ในรายที่เป็นสิวไม่มาก มีความรุนแรงน้อย (mild acne)

3. ยารับประทาน ใช้ร่วมกับยาทาในรายที่เป็นสิวที่มีความรุนแรงปานกลาง (moderate acne) จนถึงรุนแรง

(severe acne) หรือในรายที่มีข้อบ่งชี้ว่าจะมีสิวมืดปกติหรือรอยแผลเป็นจากสิว หรือในรายที่ได้รับผลกระทบรุนแรงต่อจิตใจและสังคม

4. การรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ ซึ่งควรอยู่ในความดูแลของแพทย์ผิวหนัง ได้แก่

4.1 การใช้ฮอร์โมน (hormone)

4.2 การรักษาด้วยวิธีทางกายภาพ (physical therapy) ได้แก่ การใช้ความเย็น (cryotherapy) จากน้ำแข็งแห้งหรือไนโตรเจนเหลว การฉีดยาเข้าใต้หัวสิว (intralesional steroid) การกดสิว (comedone extraction) และการทำเลเซอร์ (laser therapy)

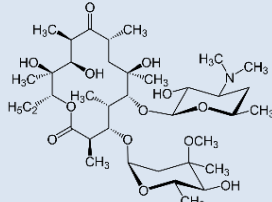
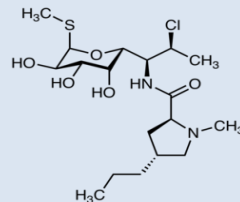
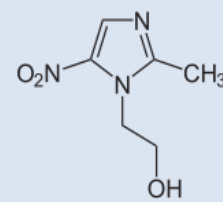
4.3 การใช้ ayurvedic compound

การใช้ยาทารักษาสิว²⁰⁻³²

ยาทาเพื่อรักษาสิวมียาหลายจำพวก เช่น ยาทาเพื่อลดการอักเสบของสิว ยาทาเพื่อลดการเกิด comedone หรือยาทาเพื่อลดการอุดตัน ยาทารักษาสิวมักจะออกฤทธิ์หลักต่อกลไกของการเกิดสิวเพียงกลไกเดียวเท่านั้น และออกฤทธิ์รองต่อกลไกอื่น เช่น ยาในกลุ่ม retinoid จะออกฤทธิ์หลักโดยลดการอุดตันของรูขุมขน ทำให้เยื่อรูขุมขนหลุดลอก แต่ไม่สามารถลดจำนวน *P. acnes* ได้เป็นต้น การรักษาสิวจึงจำเป็นต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน โดยเลือกยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกันจะให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น เช่น ใช้ยาทา retinoids ร่วมกับยาทาปฏิชีวนะ

The consensus statements from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne² ระบุว่า สิวที่ไม่รุนแรงนั้นมักทำการรักษาด้วยยาทา ได้แก่ ยาทา retinoids เป็นหลัก ซึ่งอาจเลือกใช้ salicylic acid หรือ azelaic acid และอาจใช้ยาทาปฏิชีวนะร่วมด้วยได้ ส่วนสิวที่มีความรุนแรงปานกลางนั้นยาทา retinoids ยังคงเป็นยาทาหลักที่เลือกใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานและอาจใช้ benzoyl peroxide ร่วมด้วย สิวที่รุนแรงควรเลือกใช้ isotretinoin ชนิดรับประทาน

ตารางที่ 1 ข้อมูลสรุปของยาทาปฏิชีวนะรักษาสิว^{20,22-32}

ข้อมูลของยา	ยาทาปฏิชีวนะรักษาสิว		
	Erythromycin	Clindamycin	Metronidazole
กลุ่มยา	Macrolides	Lincosamides	Nitroimidazoles
สูตรโครงสร้าง			
ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา	<ul style="list-style-type: none"> - ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนโดยไปจับกับ L-15 ของ 23S RNA บน 50S ribosomal subunit ทำให้ไม่มีการสร้างโปรตีน และยับยั้งการสังเคราะห์สารตั้งต้นทางพันธุกรรมของเชื้อแบคทีเรีย และทำให้เชื้อแบคทีเรียหยุดการเจริญเติบโต - มีฤทธิ์ antichemotaxis โดยลดการทำงานของ leucocyte chemotaxis ทำให้ต้านการอักเสบ 	<ul style="list-style-type: none"> - ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนในระดับพันธุกรรมของแบคทีเรีย โดยจับกับ 50S ribosomal subunit (Inhibiting ribosomal translocation) ทำให้หยุดการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย - มีฤทธิ์ antichemotaxis โดยลดการทำงานของ leucocyte chemotaxis ทำให้ต้านการอักเสบ 	<ul style="list-style-type: none"> - ยาจะซึมเข้าผนังเซลล์ของแบคทีเรียชนิด anaerobic bacteria จากนั้นยาจะเข้าไปรบกวนการสร้างและการสังเคราะห์สารทางพันธุกรรม (DNA) ของเชื้อแบคทีเรีย โดยทำให้เกิดอนุมูลอิสระไนโตร (nitro radicals) ในระบบ electron transport system ทำให้แบคทีเรียไม่สามารถแพร่พันธุ์ได้ - มีฤทธิ์ antichemotaxis โดยลดการทำงานของ leucocyte chemotaxis ทำให้ต้านการอักเสบ
ความเข้มข้นและรูปแบบ	2% solution และ 4% gel	1%, solution/gel	0.75%, gel
ผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย (ชื่อบริษัท)	<u>Erythromycin solution</u> Stiemycin [®] (Stiefel) <u>Erythromycin gel</u> Eryacne (Galderma)	<u>Clindamycin phosphate</u> 1. <u>Solution</u> - Dalacin T (Pfizer) - Klinna (Greater Pharma) - Rosil Topical Solution (Siam Bheasach) 2. <u>Gel</u> - Acnegon (Zyg Pharma) - Cedelin (Patar Lab) - Clindacne (Medicpharma) - Clindalin (Union Drug) - Vitara Clinda Gel (Bangkok Lab & Cosmetic)	Robaz (Galderma)

ข้อมูลของยา	ยาทาปฏิชีวนะรักษาสิว		
	Erythromycin	Clindamycin	Metronidazole
กลุ่มยา	Macrolides	Lincosamides	Nitroimidazoles
		<u>Clindamycin hydrochloride</u> 1. <u>Solution</u> - Clinda-M (RPC International) 2. <u>Gel</u> - Clindaman Gel (T. Man Pharma)	
ผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์	<ul style="list-style-type: none"> - แพ้ ระบายเคือง - อาจมีอาการแดง (erythema) ลอก (desquamation of the epidermis) และแสบ (burning sensation) โดยเฉพาะรอบๆ ดวงตา ซึ่งมักเกิดจากตัวทำละลาย (vehicle) ที่มีองค์ประกอบของแอลกอฮอล์ 	<ul style="list-style-type: none"> - แพ้ ระบายเคือง - อาจมีอาการแดง (erythema) ลอก (desquamation of the epidermis) และแสบ (burning sensation) โดยเฉพาะรอบๆ ดวงตา ซึ่งมักเกิดจากตัวทำละลาย (vehicle) ที่มีองค์ประกอบของแอลกอฮอล์ - อาจเกิดอาการท้องเสีย หรือ ลำไส้ใหญ่อักเสบที่สัมพันธ์กับการใช้ยาปฏิชีวนะ (pseudomembranous colitis) 	<ul style="list-style-type: none"> - แพ้ ระบายเคือง
การใช้ในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร	Pregnancy risk factor: B		
วิธีใช้	ทาบริเวณสิวอักเสบ วันละสองครั้ง		
คำแนะนำในการใช้	<ul style="list-style-type: none"> - เพื่อป้องกันการดื้อยาปฏิชีวนะ แนะนำว่าไม่ควรใช้ยาทาปฏิชีวนะรักษาสิวเป็นระยะเวลาต่อเนื่องนานกว่า 12 สัปดาห์ โดยคำนึงถึงระยะเวลาอย่างน้อย 3 สัปดาห์ กว่าที่จะเริ่มเห็นผล และอีก 6-8 สัปดาห์ เพื่อประเมินผลการรักษา ซึ่งครอบคลุมระยะเวลารวม 8-16 สัปดาห์ ตามที่เคยมีรายงานว่าผู้ป่วยอาจเริ่มมีการแสดงภาวะดื้อยา - ควรใช้ร่วมกับยาทา benzoyl peroxide หรือ retinoids เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์และป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา 		
การเก็บรักษา	<ul style="list-style-type: none"> - เก็บยาที่อุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส - เก็บยาให้พ้นแสงแดดและความร้อน 		

หมายเหตุ: RNA = ribonucleic acid, DNA = deoxyribonucleic acid, % = ร้อยละ

ในบทความนี้จะกล่าวถึงรายละเอียดของการรักษาผิว โดยมุ่งเน้นไปที่ยาปฏิชีวนะชนิดทา ซึ่งใช้กันทั่วไป โดยข้อมูลสรุปของยาทาปฏิชีวนะรักษาผิวจะถูกแสดงไว้ในตารางที่ 1 ซึ่งรูปแบบเภสัชภัณฑ์ของยาปฏิชีวนะชนิดทาเพื่อรักษาผิวมีทั้งชนิดยาน้ำใส (solution) และเจล (gel) การเลือกใช้เภสัชภัณฑ์รูปแบบใดนั้นควรพิจารณาจากลักษณะของผิวด้วย ตัวอย่างเช่น ผิวแห้งควรเลือกใช้รูปแบบเจล ผิวมันควรเลือกใช้รูปแบบยาน้ำใส ในกรณีของผิวปกติสามารถเลือกใช้ในรูปแบบใดก็ได้ เป็นต้น

แม้ว่าการเกิดสิวจะเป็นภาวะที่เรื้อรัง การรักษาผิวจำเป็นต้องใช้ระยะเวลาอันยาวนานจึงจะเห็นผล จึงมีข้อควรระวังในการพิจารณาใช้ยาปฏิชีวนะทั้งชนิดรับประทานและชนิดทา คือควรใช้เมื่อมีข้อบ่งชี้และใช้เป็นระยะเวลาที่เหมาะสมเท่านั้น เพื่อป้องกันการดื้อยาที่อาจเกิดขึ้น

โดยทั่วไปยาทาปฏิชีวนะรักษาผิวจะใช้หลังจากที่ล้างหน้าและใช้โทนเนอร์ (toner) เช็ดหน้าแล้ว โดยจะแต้ม/ทายาปฏิชีวนะชนิดทาเฉพาะบริเวณที่สิ้ออักเสบ เป็นหนอง หลังจากนั้นค่อยทาเอสเซนส์ (essence) หรือเซรัม (serum) บำรุงผิว จากนั้นตามด้วยครีมบำรุงมอยเจอร์ไรเซอร์ (moisturizer) ตามลำดับ หากมีการใช้ผลิตภัณฑ์กันแดดร่วมด้วยให้ทาผลิตภัณฑ์กันแดดเป็นลำดับสุดท้าย

จากตารางที่ 1 จะพบว่ารูปแบบของยาปฏิชีวนะรักษาผิวชนิดทาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปของสารละลาย (solution) และเจล (gel) โดยรายละเอียดของยาเตรียมทั้ง 2 รูปแบบมีดังนี้

1. สารละลาย (solution)³³

ตำรับยาเตรียมที่อยู่ในรูปของสารละลายจะประกอบด้วยตัวยาสำคัญและน้ำกระสายยา (vehicle) อาจมีการเติมสารช่วยอื่น ๆ เช่น สารเพิ่มการละลาย สารปรับ pH สารให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง สารต้านออกซิเดชัน และสารต้านจุลชีพ เป็นต้น น้ำกระสายยาที่ใช้ส่วนใหญ่คือน้ำและตัวทำละลายอื่นที่สามารถเข้ากับน้ำได้ เช่น glycerin, propylene glycol, polyethylene glycol, ethanol, isopropyl alcohol เป็นต้น

ตัวอย่างของยาเตรียมที่อยู่ในรูปของสารละลาย ได้แก่ Stiemycin[®] 2% w/v cutaneous solution³⁰ ที่ใช้ทารักษาสิ้ออักเสบ โดยมีตัวยาสำคัญคือ erythromycin 20 mg/mL (2% w/v) และสารช่วยอื่น ๆ ในตำรับ ได้แก่ polyoxyethylene-4-lauryl ether, propylene glycol และ ethanol

2. เจล (gel)³³⁻³⁵

เป็นยาเตรียมที่มีลักษณะกึ่งแข็ง (semi-solid dosage form) มีของเหลวเป็นองค์ประกอบส่วนใหญ่ และมีสารที่ทำหน้าที่เพิ่มความเหนียวข้นหรือกึ่งแข็ง ได้แก่ สารประเภท polymer เช่น tragacanth, pectin, agar, alginic acid, methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, carboxymethyl cellulose และ Carbopol เป็นต้น คุณสมบัติของสารประกอบ polymer เหล่านี้โดยทั่วไปบางชนิดละลายน้ำได้ดี บางชนิดไม่ละลายน้ำ แต่พองตัวในน้ำ ทำให้สารละลายมีความหนืดสูงและกึ่งแข็ง

ในปัจจุบัน Carbopol เป็นที่นิยมใช้ในการเตรียมตำรับเจล เช่น Robaz[®] 0.75% w/w gel³⁰ ยาเตรียมดังกล่าวประกอบด้วยตัวยาสำคัญคือ metronidazole และมีสารเพิ่มความหนืดในตำรับคือ carbomer 940 ที่กระจายตัวอยู่ใน propylene glycol และน้ำซึ่งเป็นตัวทำละลาย และมีสารช่วยอื่น ๆ ในตำรับ ได้แก่ disodium edetate, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate และ sodium hydroxide

Carbopol เป็น polymer ของ carboxyvinyl allyl sucrose ที่สามารถเพิ่มความหนืดให้แก่ตัวทำละลายได้ดีกว่า natural gums (ได้แก่ acacia, tragacanth, guar gum, pectin เป็นต้น) ทั่วไป เมื่อนำ Carbopol ไปกระจายตัวในน้ำจะทำให้สารละลายมีฤทธิ์เป็นกรดและมีสีขุ่น และถ้าทำให้สารละลายมีฤทธิ์เป็นกลางด้วยด่าง sodium hydroxide หรือ triethanolamine จะได้สารละลายที่มีความหนืดสูงและใส Carbopol มีความคงตัวสูงใน pH ช่วงกว้าง นอกจากนี้ยังสามารถทนต่อความร้อนสูงใน autoclave ได้โดยไม่ทำให้ความคงตัวเปลี่ยนแปลง Carbopol

สามารถใช้ได้ดีกับตัวทำละลายหลายชนิดโดยเฉพาะอย่างยิ่ง hydrophilic organic solvents เช่น alcohols และ glycols นอกจากนี้ยังพบว่า Carbopol ไม่มีพิษหรือไม่ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงต่อผิวหนัง ยาเตรียมประเภท topical antibiotics ที่มี Carbopol เป็นองค์ประกอบนั้น พบว่าตัวยาสำคัญคือ antibiotics จะถูกปลดปล่อยจากยาพื้นได้ง่าย

ส่วนประกอบของ medicated gels ได้แก่ ตัวยาสำคัญ (medicament) สารก่อเจล (gelling agents) ที่ใช้ในการเตรียมยาพื้น (gel base) และสารช่วยอื่น ๆ เช่น

- สารก่อเจล แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ๆ ได้แก่ 1) สารก่อเจลจากธรรมชาติ ได้แก่ polysaccharides (เช่น acacia, tragacanth, guar gum, pectin, agar, starch, chitosan เป็นต้น), protein derivatives (เช่น gelatin เป็นต้น) และ inorganic colloids (เช่น bentonite, magnesium aluminum silicate, colloidal silicon dioxide เป็นต้น) 2) สารก่อเจลสังเคราะห์ ได้แก่ ethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, methylcellulose, carboxymethyl cellulose, hypromellose, pyroxylin เป็นต้น 3) สารก่อเจลสังเคราะห์ประเภท ionic (เช่น carbomer เป็นต้น) และ nonionic (เช่น povidone เป็นต้น)

- สารให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง (humectants) เช่น propylene glycol, glycerol, sorbitol, urea เป็นต้น

- สารช่วยเพิ่มอัตราการดูดซึมเข้าผิวหนัง (sorption promoters) เช่น dimethyl sulfoxide, dimethylacetamide, dimethylformamide, alkyl sulfoxides, azocycloalkane-2-ones, tetrahydrofurfuryl alcohol, surfactants เป็นต้น

- สารต้านจุลชีพ (antimicrobial agents) เช่น benzoic acid, thimerosal, p-chloro-m-cresol, methylparaben, propylparaben, benzalkonium chloride, cetylpyridinium chloride เป็นต้น

- สารต้านออกซิเดชัน (antioxidants) เช่น butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, ascorbic acid, citric acid, tartaric acid, ethylenediaminetetraacetic acid เป็นต้น

โดยลักษณะของเจลที่ดี ตัวยาคงต้องสามารถกระจายตัวได้ดี เป็นเนื้อเดียว เนียนเรียบ ไม่ระคายเคืองต่อผิวหนัง เมื่อทายาแล้วสามารถแผ่กระจายบนผิวหนังดี เกิดการปลดปล่อยตัวยาสำคัญ และดูดซึมเข้าสู่ผิวหนังแล้วออกฤทธิ์ได้ตามต้องการ รวมทั้งมีคงสภาพที่ดีทั้งทางกายภาพและเคมี

บทสรุป

สิวแม้ไม่ใช่ภาวะที่เป็นอันตราย แต่โดยธรรมชาติของสิวที่เป็นโรคที่ไม่รุนแรงแต่เรื้อรัง ซึ่งสร้างความกังวลใจและส่งผลกระทบต่อจิตใจของผู้ที่เป็นสิว รวมทั้งการรักษาซึ่งต้องใช้ระยะเวลาในการรักษานาน ซึ่งอาจมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและในบางกรณีเมื่อสิวยาวแล้วยังปรากฏเป็นรอยแผลเป็นซึ่งหายได้ยากและทำการรักษาได้ยาก การรักษาสิวที่ถูกต้องจึงเป็นสิ่งสำคัญ ซึ่งขึ้นอยู่กับทางเลือกยาที่ใช้ในการรักษา คำนะนำวิธีการทายาที่ถูกต้อง ตลอดจนการป้องกันผลข้างเคียงที่พึงเกิดได้ ซึ่งนอกจากการเลือกวิธีที่เหมาะสมแล้ว การวางแผนการรักษา การป้องกันการเกิดสิว รวมถึงการให้ความรู้เบื้องต้นแก่ผู้ที่เป็นสิว เกี่ยวกับสาเหตุและปัจจัยกระตุ้นการดำเนินโรคของสิว และวิธีปฏิบัติตนในระหว่างการรักษา มีส่วนสำคัญอย่างยิ่งต่อความร่วมมือในการรักษา ซึ่งจะมีผลต่อการรักษาในระยะแรก และการป้องกันในระยะยาว

เอกสารอ้างอิง

1. Thomas DR. Psychosocial effects of acne. J Cutan Med Surg 2004; 8(Suppl 4):3-5.
2. นกมล นพคุณ, เพ็ญวดี ทิมพัฒน์พงศ์, วัฒนศิริ สินธุภัก, เพ็ญพรรณ วัฒนไกร, รัศนี อัครพันธ์, นลินี สุทธิไพศาล, รัชยาณี คเนจร ณ อยุธยา, นิยม ตันติคุณ, รัฐภรณ์ อึ้งภากรณ์, วิบูลย์ โรจนวานิช, ภาวิณี ถุภักษ์มิตร, เจตน์ วิทิตสุวรรณกุล. Clinical Practice Guideline Acne (ออนไลน์). เข้าถึงได้จาก http://www.dst.or.th/files_news/Acne_2010.pdf. สืบค้นวันที่ 5 กุมภาพันธ์ 2561.
3. รัฐภรณ์ อึ้งภากรณ์. Acne vulgaris treatment & management in community pharmacy. Update ACNE treatment: Southeast Asia guideline (ออนไลน์). เข้าถึงได้จาก <http://>

- www.wongkarnpat.com/upfilecpe/CPE%20217.pdf. สืบค้นวันที่ 5 กุมภาพันธ์ 2561.
4. ศรีสุภลักษณ์ สิงคาลวณิช. Update management of acne in adolescent. *กุมารเวชสาร* 2552; 16(3):180-7.
 5. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol* 2000; 142(6): 1084-91.
 6. Tom WL, Barrio VR. New insights into adolescent acne. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(4):436-40.
 7. เจนจิรา อังศุสิงห์. สิว. *วารสารเพื่อการวิจัยและพัฒนา องค์การเภสัชกรรม* 2559; 23(3):17-20.
 8. รชนี อัครพันธ์. The disease of sebaceous glands: acne. ใน: *ปรียา กุลละวณิชย์, ประวีตร พิศาลบุตร (บรรณาธิการ). ตำราโรคผิวหนังในเวชปฏิบัติปัจจุบัน (Dermatology 2010). กรุงเทพฯ: บริษัท โฮลิสติก แพบลิชชิง จำกัด; พ.ศ. 2548.*
 9. O'Brien SC, Lewis JB, Cunliffe WJ. The Leeds revised acne grading system. *Dermatol Treat* 1998; 9(4):215-20.
 10. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB, et al. Report of the consensus conference on acne classification. Washington, D.C., March 24 and 25, 1990. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24(3):495-500.
 11. Tan JK, Tang J, Fung K, et al. Development and validation of a comprehensive acne severity scale. *J Cutan Med Surg* 2007; 11(6):211-6.
 12. Choi JM, Lew VK, Kimball AB. A single-blinded, randomized, controlled clinical trial evaluating the effect of face washing on acne vulgaris. *Pediatr Dermatol* 2006; 23(5):421-7.
 13. Gollnick H. Current perspectives on the treatment of acne vulgaris and implications for future directions. *J Eur Dermatol Venereol* 2001; 15(Suppl 3):1-4.
 14. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(1 Suppl):S1-37.
 15. Goulden V. Guidelines for the management of acne vulgaris in adolescents. *Pediatr Drugs* 2003; 5(5):301-13.
 16. Krowchuk DP. Managing acne in adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(4):841-57.
 17. Spencer EH, Fredowsian HR, Barnard ND. Diet and acne: a review of the evidence. *Int J Dermatol* 2009; 48(4):339-47.
 18. Yan AC. Current concepts in acne management. *Adolesc Med Clin* 2006; 17(3):613-37.
 19. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(5):945-73.
 20. กุสวดี เมลืองนนท์. ยารักษาสิว (ออนไลน์). เข้าถึงได้จาก <http://www.pharm.tu.ac.th/pdf/acne57.pdf>. สืบค้นวันที่ 5 กุมภาพันธ์ 2561.
 21. Braathen LR. Topical clindamycin versus oral tetracycline and placebo in acne vulgaris. *Scand J Infect Dis* 1984; 16(Suppl 43):71-5.
 22. Chalker DK, Shalita A, Smith JG Jr, et al. A double-blind study of the effectiveness of a 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide combination in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9(6):933-6.
 23. Gollnick HP, Krauthem A. Topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology* 2003; 206(1):29-36.
 24. Krakowski AC, Stendardo S, Eichenfield LF. Practical considerations in acne treatment and the clinical impact of topical combination therapy. *Pediatr Dermatol* 2008; 25(Suppl 1):1-14.
 25. Krauthem A, Gollnick HPM. Acne: topical treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22(5):401-2.
 26. Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(4):590-5.
 27. Tan HH. Antibacterial therapy for acne. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(5):307-14.
 28. Jones EL, Crumley AF. Topical erythromycin vs blank vehicle in a multiclinic acne study. *Arch Dermatol* 1981; 117(9):551-3.

29. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, et al. eds. Drug information handbook, 19th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2010.
30. MIMS Thailand [Homepage on the Internet]. [Updated 2018]. Available at: <https://www.mims.com/thailand>. Accessed date: 5 February 2018.
31. Seaton TL. Acne. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, et al. editors. Applied therapeutics: the clinical use of drugs, 9th ed. Pennsylvania: Lippincott Williams& Wilkins; 2009.
32. West DP, West LE, Musumeci ML, et al. Acne vulgaris. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. editors. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, 8th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Publishing; 2011.
33. พิมพ์พรรณ พิทยานุกุล. หลักการตั้งตำรับยาเตรียมและเครื่องสำอาง. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2533.
34. ปลื้มจิตต์ โรจนพันธุ์, พรรณวิภา กฤษฎาพงษ์, วราภรณ์ จรรยาประเสริฐ, กอบธัม สติรกุล, บรรณาธิการ. การพัฒนาผลิตภัณฑ์เจล: ตำรับยาทางผิวหนังและเครื่องสำอาง. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2537.
35. สิริพร บุรพาเดชะ. รูปแบบยาทาผิวหนัง. เชียงใหม่: ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2536.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-002-02-2565

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 8 กุมภาพันธ์ 2565

วันที่หมดอายุ: 7 กุมภาพันธ์ 2566

บทบาทของวิตามินดี วิตามินซี และธาตุสังกะสีในระบบภูมิคุ้มกัน และผลต่อโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

(The immunomodulatory roles of vitamin D, vitamin C and zinc
and their implications in COVID-19)

ถาวรีย์ ธิละเวช

วท.บ. (โภชนาการและการกำหนดอาหาร), Ph.D. (Biomedical Sciences)

ภาควิชาอาหารเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ส่งผลให้การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายผิดปกติ กระตุ้นกระบวนการอักเสบ ทำลายระบบทางเดินหายใจและอวัยวะอื่น ๆ ซึ่งเป็นสาเหตุของอาการแสดงที่รุนแรงและการเสียชีวิตอย่างรวดเร็วในผู้ที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ ผู้สูงอายุ และผู้ที่มีภาวะอ้วน เป็นต้น การดูแลด้านโภชนาการเป็นปัจจัยหนึ่งที่สามารถส่งเสริมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเพื่อต่อต้านการติดเชื้อไวรัส สารอาหารรอง (micronutrients) ได้แก่ วิตามินดี วิตามินซี และธาตุสังกะสีมีบทบาทในการควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immunity) และระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (adaptive immunity) และเกี่ยวข้องกับการป้องกันหรือลดอาการแสดงในโรคติดเชื้อทางเดินหายใจ (respiratory tract infections) มีรายงานพบระดับของวิตามินดีและธาตุสังกะสีในเลือดในผู้ป่วยโรค COVID-19 ต่ำกว่าคนสุขภาพดี รายงานการศึกษาวิจัยประเมินการใช้วิตามินดี วิตามินซี และธาตุสังกะสีในการป้องกันหรือเสริมการรักษา (adjuvant therapy) ในผู้ป่วยโรค COVID-19 โดยเฉพาะการศึกษาในระดับคลินิกในรูปแบบสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (randomized controlled trial) ส่วนใหญ่ยังมีผลการศึกษาที่ค่อนข้างขัดแย้งถึงประสิทธิภาพของการใช้วิตามินดี วิตามินซี และธาตุสังกะสีในการลดความรุนแรงของอาการแสดง ระยะเวลาที่รักษาตัวในโรงพยาบาล รวมถึงอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรค COVID-19 จึงอาจกล่าวได้ว่าปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานคุณภาพดีเพียงพอที่สนับสนุนการใช้วิตามินดี วิตามินซี หรือธาตุสังกะสีในการป้องกันหรือเสริมรักษาสำหรับผู้ป่วยโรค COVID-19 และจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในระดับคลินิกที่มีการออกแบบมาอย่างดีและมีขนาดตัวอย่างเพียงพอเพื่อประเมินประสิทธิภาพของการใช้วิตามินดี วิตามินซี หรือธาตุสังกะสีในผู้ป่วยโรค COVID-19 ต่อไปในอนาคต

คำสำคัญ

วิตามินดี, วิตามินซี, ธาตุสังกะสี, ระบบภูมิคุ้มกัน, โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

สารคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ISSN 2286-6272

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในโรค COVID-19 ได้
2. อธิบายบทบาทของวิตามินดี วิตามินซี และธาตุสังกะสีต่อระบบภูมิคุ้มกันได้
3. อธิบายประสิทธิภาพของวิตามินดี วิตามินซี และธาตุสังกะสีในการป้องกันหรือเสริมการรักษาโรค COVID-19 โดยอ้างอิงจากหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ได้

การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือ coronavirus disease 2019 (COVID-19) เกิดจากการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ซึ่งมี ribonucleic acid (RNA) เป็นสารพันธุกรรม โรค COVID-19 เริ่มแพร่ระบาดจากคนสู่คนตั้งแต่ปลายปี ค.ศ. 2019 ผ่านละอองฝอยขนาดเล็ก (aerosol) ของสารคัดหลั่งจากระบบทางเดินหายใจ ผู้ป่วยบางรายไม่มีอาการแสดง (asymptomatic symptoms) ในขณะที่ผู้ป่วยบางรายมีอาการแสดงของโรค COVID-19 ได้แก่ ไข้สูง ไอ หายใจลำบาก (shortness of breath) อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ท้องเสีย สูญเสียการรับกลิ่นและรส เป็นต้น^{1,2} ในรายที่รุนแรงไวรัสจะทำลายเซลล์ในหลอดลมและปอดกระตุ้นให้ร่างกายตอบสนองโดยการสร้างสารกระตุ้นการอักเสบและไซโตไคน์ (cytokine) ซึ่งการตอบสนองที่มากเกินไปจากการเกิดพายุไซโตไคน์ (cytokine storm) จะกระตุ้นกระบวนการอักเสบของร่างกายซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ลายระบบทางเดินหายใจและอวัยวะอื่น ๆ ส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตอย่างรวดเร็ว³

เชื้อ SARS-CoV-2 เมื่อเข้าสู่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดลม (alveolar epithelial cells) จะกระตุ้นการตอบสนองของ

ระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด และระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะของผู้ป่วยให้มีการสร้างสารกระตุ้นการอักเสบและไซโตไคน์เพื่อมาทำลายเซลล์ปอดที่ติดเชื้อ จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจะมีระดับของสารกระตุ้นการอักเสบชนิด IL (interleukin)-2, IL-7, G-CSF (granulocyte-colony-stimulating factor), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) และ TNF- α (tumor necrosis factor alpha) เพิ่มขึ้นในระดับสูง¹ นอกจากนี้ ในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการรุนแรงจะพบการเพิ่มขึ้นของระดับสารกระตุ้นการอักเสบชนิด IL-6 ซึ่งอาจเป็นค่าบ่งชี้สำคัญสำหรับการพยากรณ์ความรุนแรงของโรคได้⁴ การตอบสนองที่มากเกินไปจากการเกิดพายุไซโตไคน์ จะกระตุ้นกระบวนการอักเสบของร่างกาย การต่อต้านเชื้ออย่างรุนแรงของระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยจะทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (lymphopenia) เกิดความผิดปกติของการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันส่งผลให้มีระดับของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T lymphocyte, B lymphocyte และ natural killer (NK) cells ลดจำนวนลง ทำให้เกิดภาวะปอดบวม (pneumonia) เกิดน้ำท่วมปอด (pulmonary edema) ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะทางเดินหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome หรือ ARDS) พบได้มากในผู้ที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันของร่างกายต่ำ ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคปอด และระบบทางเดินหายใจ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ผู้ที่มีภาวะอ้วน เป็นต้น^{5,6}

เนื่องด้วยโรค COVID-19 เป็นโรคอุบัติใหม่ซึ่งยังไม่มียาที่ออกฤทธิ์จำเพาะในการรักษา การฉีดวัคซีนป้องกันโรค COVID-19 จึงเป็นแนวทางการปฏิบัติเพื่อลดอัตราการเจ็บป่วยและความรุนแรงของโรค อย่างไรก็ตามเนื่องจากเชื้อเกิดการกลายพันธุ์ได้ง่าย จึงทำให้จำนวนผู้ติดเชื้อและผู้เสียชีวิตยังมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง มีหลักฐานการศึกษามากมายที่แสดงถึงความสำคัญของการดูแลด้านโภชนาการซึ่งอาจช่วยส่งเสริมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเพื่อต่อต้านการติดเชื้อไวรัส ผลกระทบของภาวะทุพโภชนาการ

(malnutrition) นำไปสู่ปัญหาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันบกพร่องและเสี่ยงต่อการติดเชื้อโรคต่าง ๆ ได้ง่าย มีอาการแสดงที่รุนแรง และเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิต⁷ โดยเฉพาะภาวะขาดสารอาหารในกลุ่มวิตามินและแร่ธาตุ เนื่องจากวิตามินและแร่ธาตุบางชนิดมีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมและสนับสนุนการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน⁷ มีรายงานการศึกษาถึงประโยชน์ของการใช้วิตามินดี วิตามินซี และธาตุสังกะสี ในการป้องกันหรือลดอาการแสดงในโรคติดเชื้อทางเดินหายใจ⁸⁻¹⁰ จึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยจำนวนมากเพื่อประเมินประสิทธิภาพของวิตามินและแร่ธาตุดังกล่าวในการช่วยป้องกันหรือเสริมการรักษาในโรค COVID-19 ทั้งการศึกษาเชิงสังเกต (observational study) และการศึกษาในระดับคลินิก (clinical trial) ที่มีข้อมูลเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง

บทบาทของวิตามินดีต่อระบบภูมิคุ้มกัน

วิตามินดีเป็นวิตามินที่ละลายในไขมัน มีโครงสร้างแบบสเตอรอยด์ (steroid) มี 2 ชนิด คือ วิตามินดี 2 (ergocalciferol) ซึ่งแหล่งที่มาคือ ยีสต์หรือเห็ดที่ได้รับแสงแดด และวิตามินดี 3 (cholecalciferol) ซึ่งสังเคราะห์ได้บริเวณผิวหนังโดยอาศัยรังสีอัลตราไวโอเล็ตบี (ultraviolet B หรือ UVB) จากแสงอาทิตย์ UVB ทำหน้าที่เปลี่ยน 7-dehydrocholesterol ที่อยู่ในเซลล์ keratinocytes บริเวณผิวหนังเป็น cholecalciferol และลำเลียงเข้าสู่กระแสเลือด การสังเคราะห์วิตามินดี 3 ที่บริเวณผิวหนังขึ้นกับปริมาณรังสี UVB และ 7-dehydrocholesterol ที่มีอยู่ของบุคคลนั้น นอกจากนี้วิตามินดี 3 ยังพบในอาหารจำพวกปลาที่มีไขมันสูง เช่น ปลาแซลมอน เป็นต้น วิตามินดีที่สังเคราะห์ในร่างกายหรือได้รับจากอาหารเข้าสู่ร่างกายจะอยู่ในรูปแบบไม่ทำงาน (inactive form) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนโครงสร้างเป็น 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] ที่ตับ โดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ 1- α -hydroxylase ก่อนจะเปลี่ยนโครงสร้างอีกครั้งเป็น 1,25-hydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] ที่ไต ซึ่ง 1,25(OH)₂D เป็นวิตามินดีรูปมีฤทธิ์ (active form)¹¹

วิตามินดีมีบทบาทต่อสุขภาพในหลาย ๆ ด้าน หนึ่งในนั้นคือบทบาทในการควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน รายงานการศึกษาพบว่าเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น เม็ดเลือดขาวชนิด B lymphocyte และ T lymphocyte มีการแสดงออกของโปรตีนตัวรับของวิตามินดี (vitamin D receptor) รวมถึงเซลล์เม็ดเลือดขาว monocyte, macrophage และ antigen-presenting dendritic cell ที่สามารถสังเคราะห์ 1,25(OH)₂D ได้ภายในเซลล์จาก 25(OH)D ซึ่ง 1,25(OH)₂D ในเซลล์เม็ดเลือดขาวนี้จะทำหน้าที่เป็น autocrine และ paracrine เพื่อควบคุมการพัฒนาของเซลล์ซึ่งออกฤทธิ์เฉพาะจุดและสลายไปอย่างรวดเร็วโดยไม่เข้าสู่กระแสเลือด วิตามินดีควบคุมระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดโดยยับยั้งการพัฒนาเซลล์ dendritic cell ไปเป็น antigen-presenting dendritic cell ส่งผลยับยั้งการทำงานของเซลล์ดังกล่าวในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ นอกจากนี้ยังส่งเสริมการพัฒนาของเซลล์เม็ดเลือดขาว monocyte ไปเป็น macrophage เพิ่มประสิทธิภาพในการเคลื่อนที่ไปยังบริเวณที่มีสิ่งแปลกปลอม (chemotaxis) และจับกินสิ่งแปลกปลอม (phagocytosis)^{12,13} ในส่วนของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะพบว่าวิตามินดีกระตุ้นการสร้างสารไซโตไคน์ที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory cytokine) เช่น IL-10 เป็นต้น จากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T helper 2 cell (Th2) ร่วมกับ ยับยั้งการทำงานของ T helper 1 cell (Th1) ทำให้การสร้างสารกระตุ้นการอักเสบและไซโตไคน์ลดลง ลดการเกิดภาวะอักเสบ ทั้งนี้วิตามินดียังเพิ่มการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิด regulatory T cell ซึ่งทำหน้าที่รักษาสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันและป้องกันการทำลายเซลล์ของร่างกาย¹³ (รูปที่ 1)

วิตามินดีมีส่วนช่วยส่งเสริมระบบภูมิคุ้มกันทั่วไปโดยกระตุ้นการแสดงออกของเพปไทด์ต้านจุลชีพ cathelicidin และ defensins ในเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils เพิ่มความต้านทานของพื้นผิวเยื่อต่อการทำลายโดยเชื้อจุลินทรีย์¹³ รายงานการศึกษาแสดงให้เห็นว่าวิตามินดีช่วยรักษาความสมบูรณ์ของผนังกันระหว่างเซลล์เยื่อผิวในระบบ

ทางเดินหายใจ (รูปที่ 2ก) ป้องกันการทำลายจากเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ (influenza) ลดความเสี่ยงในการติดเชื้อและการเกิดภาวะน้ำท่วมปอด การศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) แสดงถึงบทบาทของวิตามินดีในการลด

ความเสี่ยงการเกิดโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบหายใจ (acute respiratory infection)⁹ ซึ่งอาจสืบเนื่องมาจากกลไกของวิตามินดีในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันเพื่อลดการเกิดภาวะอักเสบร่วมกับกลไกขัดขวางการแบ่งตัวของไวรัส¹⁴

ดูรูปภาพผ่านระบบสมาชิก

รูปที่ 1 ชนิด หน้าที่ และบทบาทของวิตามินดีต่อระบบภูมิคุ้มกัน¹³

คำย่อ: UVB: ultraviolet B, 7-DHC: 7-dehydrocholesterol, IL: interleukin, TNF- α : tumor necrosis factor alpha, TGF- β : transforming growth factor beta, PGE2: prostaglandin E2, IFN- γ : interferon gamma, Th17: T helper cell-17, Tregs: regulatory T cell

ภาวะขาดวิตามินดีกับโรค COVID-19

ปัจจุบันระดับของ 25(OH)D ในเลือดใช้เป็นค่าบ่งชี้สถานะของวิตามินในร่างกาย สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย ได้มีคำแนะนำเกี่ยวกับภาวะการขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency) ประจำปี พ.ศ. 2556 ไว้ว่าระดับ 25(OH)D ในเลือดที่ต่ำกว่า 20 ng/mL บ่งชี้ถึงภาวะขาดวิตามินดี การศึกษาส่วนหนึ่งแสดงถึงแนวโน้มความสัมพันธ์ในเชิงลบของระดับวิตามินดีในเลือดกับอุบัติการณ์การติดเชื้อและอาการแสดงที่รุนแรงของโรค COVID-19 และภาวะขาดวิตามินดีในผู้ป่วยโรค COVID-19 มีแนวโน้มสอดคล้องกับอาการรุนแรงของโรคและอัตราการเสียชีวิต อย่างไรก็ตาม

การศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณโดย Bassatne และคณะใน ปี 2021 ที่รวบรวมจากการศึกษาเชิงสังเกต (observational study) ทั้งหมด 31 การศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ของระดับ 25(OH)D ในเลือดที่ต่ำกว่า 20 ng/mL กับอุบัติการณ์การเกิดโรค ความรุนแรงและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรค COVID-19¹⁵ ในขณะที่รายงานการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณโดย Kazemi และคณะ พบว่าอัตราการติดเชื้อ SARS-CoV-2 และอาการแสดงที่รุนแรงของโรค COVID-19 ในผู้ที่มีภาวะขาดวิตามินดีสูงกว่าผู้ที่มีวิตามินดีในเลือดระดับปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า odd ratio เท่ากับ 1.77 และ 2.57 ตามลำดับ¹⁶ ถึงแม้ว่าผลการศึกษามีความขัดแย้งกันเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลในเชิงสถิติ

อย่างไรก็ตามการศึกษาเชิงสังเกตส่วนใหญ่แสดงแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกันว่าผู้ป่วยโรค COVID-19 มีระดับวิตามินดีในเลือดต่ำกว่าอาสาสมัครสุขภาพดี และมีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่าผู้ป่วยที่มีระดับ 25(OH)D ปกติในเลือด¹⁷⁻¹⁹

การใช้วิตามินดีในผู้ป่วยโรค COVID-19

รายงานการศึกษาในประชากรสหราชอาณาจักรผ่านการเก็บข้อมูลด้วยวิธีการรายงานด้วยตนเอง (self-report) จำนวน 372,720 คน พบว่าผู้บริโภคมะเร็งที่มีพฤติกรรมการใช้วิตามินดีในรูปแบบผลิตภัณฑ์เสริมอาหารมากกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน ติดต่อกันมีความเสี่ยงในการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ลดลงร้อยละ 9 ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในประชากรประเทศสหรัฐอเมริกาและสวีเดน²⁰ การศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุที่รักษาตัวในโรงพยาบาลในประเทศฝรั่งเศส จากโรค COVID-19 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดี 3 ในปริมาณสูง 50,000-100,000 IU ทุก ๆ 1 ถึง 3 เดือน เป็นประจำก่อนการเจ็บป่วยมีความรุนแรงและอัตราการเสียชีวิตที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับวิตามินดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²¹ ผลการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่ได้รับการเสริมวิตามินดีตั้งแต่วันแรกที่รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ทั้งในรูปแบบวิตามินดี 3 (20,000-50,000 IU) หรือรูปแบบ 25(OH)D (266-532 ไมโครกรัม)^{22,23}

การศึกษาในระดับคลินิกในรูปแบบสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (randomized controlled trial หรือ RCT) ผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการแสดงระดับปานกลางถึงรุนแรง พบว่าการใช้วิตามินดี 3 ขนาด 200,000 IU แบบรับประทานครั้งเดียวหลังมีอาการแสดงประมาณ 10 วันไม่มีผลต่อการลดระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p = 0.59$) อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวมีข้อจำกัดในด้านจำนวนของอาสาสมัครและระยะเวลาเริ่มการศึกษาที่ช้าเกินไป²⁴ การศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการแสดงระดับน้อยถึงปานกลางที่ใช้วิตามินดี 3 ขนาด 5,000 IU ต่อวันเป็นเวลา 14 วัน พบว่า

สามารถลดระยะเวลาของอาการไอ และการสูญเสียการรับรสเมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่ใช้วิตามินดี 3 ขนาด 1,000 IU ต่อวัน โดยไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระยะเวลาของอาการแสดงอื่น ๆ เช่น อาการไข้ และปวดศีรษะ เป็นต้น²⁵ การศึกษาแบบ RCT ที่มีการเผยแพร่ล่าสุดในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่ใช้วิตามินดีขนาด 60,000 IU ต่อวัน เป็นเวลา 8-10 วัน พบว่าสามารถลดระดับสารกระตุ้นการอักเสบในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงระดับน้อยถึงปานกลางที่มีภาวะขาดวิตามินดี²⁶ อย่างไรก็ตามยังจำเป็นต้องมีการศึกษาแบบ RCT ที่มีการออกแบบมาอย่างดีและมีขนาดตัวอย่างมากเพียงพอเพื่อประเมินประสิทธิภาพของการใช้วิตามินดี เพื่อเสริมการรักษาโรค COVID-19 ต่อไปในอนาคต

กล่าวโดยสรุปได้ว่าปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะบ่งบอกอย่างชัดเจนถึงประโยชน์ของการใช้วิตามินดีเพื่อป้องกันหรือเสริมการรักษาโรค COVID-19²⁷ อย่างไรก็ตามในคนสุขภาพดีทั่วไปควรได้รับวิตามินดีขนาดระหว่าง 2,000-4,000 IU ต่อวัน เพื่อส่งเสริมให้มีระดับ 25(OH)D ที่เหมาะสม ป้องกันภาวะขาดวิตามินดี หรือจำเป็นต้องได้รับปริมาณมากขึ้นในผู้ที่มีความเสี่ยงของการขาดวิตามินดี เช่น มีภาวะอ้วน ผิวดำ หรือได้รับแสงแดดน้อย วิตามินดีที่ร่างกายสามารถสร้างได้ที่ผิวหนังคิดเป็นร้อยละ 80-90 ของความต้องการวิตามินดีต่อวัน ซึ่งควรได้รับจากแสงแดดในช่วงเวลา 9.00-15.00 น. เป็นเวลา 5-10 นาที เนื่องจากช่วงเวลาดังกล่าวมีรังสี UVB ที่จำเป็นสำหรับการสร้างวิตามินดีมากกว่าช่วงเวลาอื่น ทั้งนี้ควรได้รับควบคู่กับการรับประทานอาหารที่เป็นแหล่งของวิตามินดี หรืออาหารที่มีการเติมวิตามินดี ในประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์อาหารที่มีการเติมวิตามินดี เช่น นมวัว นมถั่วเหลือง โยเกิร์ต น้ำส้ม และอาหารเข้าประเภทซีเรียล ซึ่งเติมวิตามินดีประมาณ 100 IU ต่อ 1 หน่วยบริโภค ส่วนผลิตภัณฑ์เนยมากกว่านั้น เนยแข็ง มีวิตามินดีประมาณ 80-400 IU ต่อ 100 กรัม หรืออาจพิจารณาเสริมวิตามินดีทดแทนในรูปวิตามินดี 2 หรือวิตามินดี 3 ซึ่งมีข้อบ่งชี้เพื่อรักษาภาวะขาดหรือพร่องวิตามินดี²⁸

บทบาทของวิตามินซีต่อระบบภูมิคุ้มกัน

วิตามินซีหรือกรดแอสคอร์บิก (ascorbic acid) เป็นวิตามินชนิดละลายได้ในน้ำที่ไม่สามารถสังเคราะห์ได้ภายในร่างกายและจำเป็นต้องได้รับจากอาหาร มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ช่วยป้องกันสารชีวโมเลกุลภายในร่างกายจากการทำลายโดยสารอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species หรือ ROS) วิตามินซีมีความสำคัญในการสังเคราะห์คอลลาเจน (collagen) คาร์นิทีน (carnitine) และสารสื่อประสาท (neurotransmitter) ช่วยเพิ่มการดูดซึมธาตุเหล็ก นอกจากนี้วิตามินซียังมีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน เนื่องจากคุณสมบัติของวิตามินซีในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ เสริมการต้านทานของพื้นผิวเยื่อ (barrier integrity) ของผนังหลอดเลือดจากการทำลายโดยเชื้อไวรัส (รูปที่ 2ก) และเสริมการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวต่อการทำลายของจุลินทรีย์²⁹ การศึกษาพบว่าระดับของวิตามินซีที่สะสมในเซลล์เม็ดเลือดขาวมีปริมาณสูงกว่าระดับวิตามินซีในเลือดประมาณ 50-100 เท่า

กลไกการทำลายเชื้อจุลินทรีย์จากกระบวนการจับกิน สิ่งแปลกปลอมภายในเซลล์เม็ดเลือดขาวจะอาศัยอนุมูลอิสระที่ร่างกายสร้างขึ้นปริมาณมาก ดังนั้นวิตามินซีมีหน้าที่ปกป้องเซลล์เม็ดเลือดขาวจากการทำลายโดยสารอนุมูลอิสระ ระดับของวิตามินซีในเซลล์เม็ดเลือดขาวจะถูกใช้ไปอย่างรวดเร็วระหว่างที่ร่างกายเกิดการติดเชื้อ ส่งผลให้สมดุลระหว่างสารอนุมูลอิสระและสารต้านอนุมูลอิสระภายในเซลล์สูญเสียไป สารอนุมูลอิสระที่เพิ่มมากขึ้นกระตุ้นการทำงานของ nuclear factor kappa-B (NF- κ B) ซึ่งเป็น transcription factor ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างสารอนุมูลอิสระและไซโตไคน์กระตุ้นการอักเสบ เช่น IL-6, IL-1 β และ TNF- α เป็นต้น ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของพยาธิสภาพในโรคติดเชื้อไวรัส วิตามินซียังเกี่ยวข้องกับความสามารถของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ในการเคลื่อนที่ไปยังบริเวณที่มีสิ่งแปลกปลอมและจับกินสิ่งแปลกปลอม ซึ่งเป็นกลไกต่อต้านการติดเชื้อของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (รูปที่ 2ข) และยังเพิ่มจำนวนและการพัฒนาของ T lymphocyte และ B lymphocyte ในระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะอีกด้วย²⁹

ดูรูปภาพผ่านระบบสมาชิก

รูปที่ 2 บทบาทของวิตามินซีต่อระบบภูมิคุ้มกัน (ก) ป้องกันการทำลายเยื่อผนังหลอดเลือดโดยเชื้อไวรัส³⁰ และส่งเสริมการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวเพื่อทำลายเชื้อจุลินทรีย์ (ข)²⁹

ภาวะขาดวิตามินซี (vitamin C deficiency) มีโอกาสพบได้มากขึ้นในคนสูงอายุ ผู้ที่เสพติดแอลกอฮอล์ สูบบุหรี่ ผู้ป่วยทางจิตเวช และผู้ที่จำกัดอาหาร ภาวะดังกล่าวเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ²⁹ การเสริมวิตามินซีอาจช่วยส่งเสริมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันและป้องกันการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ ลดความรุนแรงและระยะเวลาการเจ็บป่วยได้ โดยวิตามินซีจะมีประโยชน์ชัดเจนในผู้ที่มีระดับวิตามินซีต่ำมากกว่าผู้ที่ได้รับวิตามินซีอย่างเพียงพอ อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของวิตามินซีเพื่อส่งเสริมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันอาจมีความแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล³¹

การใช้วิตามินซีในผู้ป่วยโรค COVID-19

งานวิจัยเชิงสังเคราะห์ (Cochrane review) แสดงให้เห็นว่าการใช้วิตามินซีมากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวันเป็นประจำในคนปกติทั่วไปช่วยลดระยะเวลาการเจ็บป่วยและความรุนแรงของโรคหวัด (common cold) แต่ไม่มีผลในการป้องกันโรค³⁰ ในขณะที่การศึกษาในอาสาสมัครที่มีความเครียดทางด้านร่างกาย (physical stress) เช่น นักวิ่งมาราธอน หรือทหารที่ประจำการบริเวณขั้วโลกเหนือที่มีสภาพอากาศหนาวรุนแรง พบว่าการใช้วิตามินซีลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหวัดในอาสาสมัครกลุ่มดังกล่าวได้ถึงร้อยละ 52³¹ จากการศึกษาถึงประสิทธิภาพของวิตามินซีในการป้องกัน ลดการเจ็บป่วยและความรุนแรงของโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบหายใจส่วนต้น จึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยถึงประสิทธิภาพของวิตามินซีในการป้องกันการติดเชื้อ SARS-CoV-2 รวมถึงการใช้วิตามินซีทดแทนสำหรับเสริมการรักษาในผู้ป่วยโรค COVID-19

รายงานการศึกษาในอาสาสมัครจากสหราชอาณาจักรผ่านการเก็บข้อมูลด้วยวิธีการรายงานด้วยตนเองจำนวน 372,720 คน พบว่าการเสริมวิตามินซีมากกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือนในคนสุขภาพดีไม่พบความสัมพันธ์กับการลดหรือเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ

SARS-CoV-2 ผลการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับการเก็บรวบรวมข้อมูลจากอาสาสมัครในประเทศสหรัฐอเมริกาและสวีเดน²⁰ การศึกษาเชิงสังเกตถึงผลของการใช้วิตามินซีต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรค COVID-19 ส่วนใหญ่ยังมีผลการศึกษาที่ค่อนข้างขัดแย้ง ยกตัวอย่างการศึกษาแบบการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง (retrospective chart review) ในโรงพยาบาลย่านบรูคลิน รัฐนิวยอร์ก ประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าการใช้วิตามินซีควบคู่กับธาตุสังกะสีไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต³² แต่การใช้วิตามินซีกลับเกี่ยวข้องกับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยสูงอายุโรค COVID-19 ที่มีภาวะปอดบวมและจำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ (mechanical ventilator) จากการศึกษาแบบทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังของโรงพยาบาลในรัฐมิชิแกน ประเทศสหรัฐอเมริกา³³

งานวิจัยทางคลินิกแบบ RCT ในผู้ป่วยโรค COVID-19 ในประเทศเม็กซิโกที่ได้รับยา pentoxifylline ร่วมกับวิตามินซี 1,000 มิลลิกรัมทุก ๆ 12 ชั่วโมงเป็นเวลา 5 วัน มีระดับสารกระตุ้นการอักเสบ IL-6 และ procalcitonin ลดลง และเพิ่มความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant capacity) ในเลือดอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับช่วงเริ่มการรักษา โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา pentoxifylline เพียงอย่างเดียว³⁴ ในขณะที่การศึกษาแบบ RCT ที่ใช้วิตามินซีปริมาณสูง 8,000 มิลลิกรัมต่อวัน หรือวิตามินซีร่วมกับธาตุสังกะสี 50 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการไม่รุนแรงและไม่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ไม่มีผลลดระยะเวลาการเจ็บป่วย³⁵ นอกจากการใช้วิตามินซีในรูปแบบรับประทานแล้วยังมีการศึกษาการใช้วิตามินซีขนาดสูงในรูปแบบยาฉีดขนาด 6-24 กรัมต่อวันในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการระดับปานกลางถึงรุนแรง ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่รักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต พบว่าการได้รับวิตามินซีในปริมาณสูงไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการเสียชีวิต ระยะเวลาที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต และความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือด³⁶⁻³⁸

แม้วิตามินซีจะมีหลักฐานบ่งชี้ถึงประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤติทางระบบการหายใจ หรือปอดบวมที่ไม่ได้มีสาเหตุจากโรค COVID-19⁸ อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะบ่งบอกถึงประโยชน์ของการเสริมวิตามินซีในการป้องกันหรือรักษาโรค COVID-19 และยังมีการศึกษาในระดับคลินิกที่อยู่ระหว่างดำเนินการเพื่อประเมินประสิทธิภาพของวิตามินซีกับโรค COVID-19 เพิ่มเติม²⁷ ถึงแม้ปัจจุบันปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย พ.ศ. 2563 (Thai Dietary Reference Intake หรือ DRI) จะยังไม่มีกำหนดค่าปริมาณสูงสุดของวิตามินซีที่รับประทานได้โดยไม่เกิดผลข้างเคียง (Tolerable Upper Intake Levels หรือ UL) ไว้ อย่างไรก็ตามประเทศสหรัฐอเมริกาได้กำหนดค่า UL ของวิตามินซีไว้ที่ขนาดไม่เกิน 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งควรได้รับจากทั้งในรูปแบบอาหารหรือวิตามินซีเสริมทดแทน ทั้งนี้ในผู้ป่วยอาจมีความต้องการวิตามินซีสูงกว่าคนสุขภาพดี ดังนั้นผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้วิตามินซีควรปรึกษาแพทย์แนะนำขนาดของวิตามินซีที่เหมาะสม เนื่องจากการได้รับวิตามินซีในปริมาณสูงอาจเป็นอันตรายในผู้ที่มีประวัติโรคเกี่ยวกับไต ภาวะขาดเอนไซม์จีซีพีดี (G6PD deficiency) หรือภาวะเหล็กเกิน (hemochromatosis)³⁹

บทบาทของธาตุสังกะสี (zinc) ต่อระบบ

ภูมิคุ้มกัน

สังกะสีเป็นแร่ธาตุที่มีความสำคัญต่อระบบการทำงานต่าง ๆ ภายในร่างกาย เนื่องจากธาตุสังกะสีเป็นองค์ประกอบของเอนไซม์หลายชนิด อีกทั้งแร่ธาตุสังกะสียังมีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของระบบประสาท ต้านอนุมูลอิสระ ต้านการอักเสบ และควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเพื่อต่อต้านการติดเชื้อ ธาตุสังกะสีมีบทบาทสำคัญต่อการสร้างและการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดและภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ รวมถึงการทำงานของโปรตีนในระบบคอมพลีเมนต์ (complement system)

เพื่อช่วยแอนติบอดีในการทำลายแบคทีเรียและควบคุมการอักเสบ ธาตุสังกะสีมีส่วนสำคัญในการรักษาความสมบูรณ์ของเซลล์เยื่อบุเพื่อต้านทานการทำลายของเชื้อจุลินทรีย์⁴⁰ ผู้ที่มีภาวะขาดธาตุสังกะสี (zinc deficiency) จะพบความบกพร่องในการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเนื่องจากการสร้างและการพัฒนาของเซลล์เม็ดเลือดขาวไม่สมบูรณ์ การทำงานของเซลล์มีความบกพร่อง มีสัดส่วนของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T helper cell ต่อ regulatory T cell ลดลง ซึ่งพบได้ในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยโรค acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) รวมถึงมีการทำงานของเซลล์ cytotoxicity T lymphocyte, เซลล์ natural killer และเซลล์ macrophage ลดต่ำลง⁴⁰ นอกจากนี้ธาตุสังกะสียังมีความจำเป็นเกี่ยวข้องกับการรับรสและกลิ่น ดังนั้นอาการแสดงของภาวะขาดธาตุสังกะสีจึงสังเกตได้จากความผิดปกติในการรับรสและกลิ่น ผิวหนังอักเสบ เบื่ออาหาร ผอมร่วม ท้องเสีย ติดเชื้อง่ายและรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้⁴¹

นอกจากบทบาทของธาตุสังกะสีในการส่งเสริมการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันและต้านการอักเสบแล้ว การศึกษามากมายแสดงถึงฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสของธาตุสังกะสีผ่านกลไกการขัดขวางการเข้าสู่เซลล์ การแบ่งตัว และการสร้างโปรตีนที่จำเป็นของเชื้อไวรัสได้อีกด้วย^{42,43} (รูปที่ 3) มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าธาตุสังกะสีสามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่, เชื้อไวรัสเริม (herpes simplex หรือ HSV) รวมถึงเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ได้^{44,45} งานวิจัยเชิงสังเคราะห์รวบรวมการศึกษาเกี่ยวกับประโยชน์ของการใช้ธาตุสังกะสีในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่แสดงให้เห็นว่าการได้รับธาตุสังกะสีภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากมีอาการแสดงจะสามารถลดระยะเวลาการเจ็บป่วยได้ หากได้รับธาตุสังกะสีต่อเนื่องอย่างน้อย 75 มิลลิกรัมต่อวัน จะทำให้อาการแสดงของโรคหายภายใน 7 วัน และลดอุบัติการณ์การเกิดโรคไข้หวัดใหญ่ได้ถึงร้อยละ 36 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม¹⁰

ดูรูปภาพผ่านระบบสมาชิก

รูปที่ 3 กลไกของธาตุสังกะสีในการต้านเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 และบทบาทในการกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในโรค COVID-19⁴³

คำย่อ: SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, ACE2: angiotensin-converting enzyme 2, Nk-cell: natural killer cell. สัญลักษณ์: (-) และ ✕: ยับยั้ง

ภาวะขาดธาตุสังกะสีกับโรค COVID-19

ระดับของธาตุสังกะสีในเลือดปกติควรมีค่ามากกว่า 80 µg/dL ในกรณีที่มีระดับธาตุสังกะสีในเลือดต่ำกว่า 60 µg/dL จัดเป็นผู้ที่มีภาวะขาดธาตุสังกะสี⁴¹ การศึกษาในประเทศอินเดียและเยอรมันนี้ พบว่าค่าเฉลี่ยของธาตุสังกะสีในเลือดในผู้ป่วยโรค COVID-19 มีระดับต่ำกว่าคนสุขภาพดี และอาจใช้เป็นค่าบ่งชี้ในการทำนายระดับความรุนแรงของโรคได้^{45,46} การศึกษาวิจัยเชิงสังเกตในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่รักษาตัวในโรงพยาบาลพบความสัมพันธ์ของภาวะขาดธาตุสังกะสี (การศึกษาใช้เกณฑ์ระดับธาตุสังกะสีในเลือดต่ำกว่า 50 µg/dL) กับอาการแสดงทางคลินิกที่รุนแรง ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวใช้เวลาในการรักษายาวนานกว่าผู้ป่วยที่มีระดับธาตุสังกะสีในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติถึง 3 เท่า เพิ่มอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน และอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ^{44,46} อย่างไรก็ตามภาวะขาดธาตุสังกะสีในเลือดต่ำมักพบในผู้ที่เจ็บป่วยรุนแรงเฉียบพลัน ซึ่งปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่าภาวะขาดธาตุสังกะสีในเลือดต่ำนั้นเป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยรุนแรงในผู้ป่วยโรค COVID-19 หรือเป็นอาการเพิ่มเติมที่ผู้ป่วยพัฒนาขึ้นในระหว่างการเกิดโรค (epiphenomenon)

การใช้ธาตุสังกะสีในผู้ป่วยโรค COVID-19

รายงานการศึกษาในประชากรสหราชอาณาจักร สหรัฐอเมริกา และสวีเดน ผ่านการเก็บข้อมูลด้วยวิธีการรายงานด้วยตนเองจำนวน 445,850 คน ที่รับประทานธาตุสังกะสีในรูปแบบผลิตภัณฑ์เสริมอาหารมากกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลาต่อเนื่องกันนานอย่างน้อย 3 เดือน พบว่าไม่เกี่ยวข้องกับการลดความเสี่ยงในการติดเชื้อ SARS-CoV-2²⁰ การศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่รักษาตัวในโรงพยาบาลและได้รับการรักษาด้วยยา

hydroxychloroquine และยา azithromycin ร่วมกับการใช้ zinc sulfate ที่มีธาตุสังกะสีขนาด 50 มิลลิกรัม เป็นเวลา 5 วัน พบว่าไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล การใช้เครื่องช่วยหายใจ หรือระยะเวลาการรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน⁴⁷ ผลการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่ได้รับธาตุสังกะสีขนาดสูงถึง 100 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งไม่มีผลต่อการลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานธาตุสังกะสี⁴⁸ อย่างไรก็ตามการศึกษาแบบย้อนหลังถึงการรับประทานธาตุสังกะสีในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่รักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต พบว่าผู้ป่วยที่มีการรับประทานธาตุสังกะสีก่อนการเจ็บป่วยอาจช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ร้อยละ 48 นอกจากนี้การรับประทานธาตุสังกะสีในรูปแบบ zinc sulfate ในผู้ป่วยโรค COVID-19 ในระยะวิกฤตยังช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) ได้ร้อยละ 54 ซึ่งภาวะไตวายเฉียบพลันมักพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบอื่น ๆ และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย⁴⁹

การศึกษาแบบ RCT แสดงให้เห็นว่าการรับประทานธาตุสังกะสี 50 มิลลิกรัมต่อวัน หรือการรับประทานธาตุสังกะสีร่วมกับวิตามินซีขนาด 8,000 มิลลิกรัมต่อวันไม่มีผลต่อระยะเวลาการเจ็บป่วยในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการไม่รุนแรงและไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล³⁵ สอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่รักษาตัวในโรงพยาบาลในประเทศอียิปต์ พบว่าการรับประทาน zinc sulfate ขนาดสูงถึง 440 มิลลิกรัมต่อวัน ที่มีธาตุสังกะสี 100 มิลลิกรัม ร่วมกับการรักษาด้วยยา hydroxychloroquine เป็นเวลา 5 วัน ไม่มีผลต่อการเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาของยา hydroxychloroquine จำนวนผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ รวมถึงอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรค COVID-19 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา hydroxychloroquine เพียงอย่างเดียว^{50,51} ปัจจุบันยังมีการศึกษาแบบ RCT ที่อยู่

ระหว่างการดำเนินการเพื่อหาคำตอบถึงประโยชน์ของการใช้ธาตุสังกะสีในรูปแบบของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือยา รวมถึงการใช้ธาตุสังกะสีร่วมกับวิตามินดีและวิตามินซีเพื่อช่วยป้องกันหรือเสริมการรักษาโรค COVID-19²⁷

วัยผู้ใหญ่เพศหญิงและเพศชายควรได้รับธาตุสังกะสีประมาณ 8 และ 11 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ ปริมาณสูงสุดของธาตุสังกะสีที่รับได้ในแต่ละวัน (UL) ในคนสุขภาพดีไม่ควรเกิน 40 มิลลิกรัมต่อวัน เมื่อพิจารณาการได้รับธาตุสังกะสีจากอาหารร่วมกับผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร²⁸ ทั้งนี้ในผู้ป่วยอาจมีความต้องการธาตุสังกะสีมากกว่าคนสุขภาพดี แหล่งอาหารของธาตุสังกะสีที่ดีจะต้องเป็นแหล่งที่ร่างกายดูดซึมและนำไปใช้ประโยชน์ได้ (bioavailable zinc) เช่น เนื้อสัตว์และเครื่องในสัตว์ สัตว์น้ำเปลือกแข็งโดยเฉพาะหอยนางรม สัตว์ปีก ปลา ไข่ นม และผลิตภัณฑ์จากนม การได้รับธาตุสังกะสีปริมาณสูงเกินไปจะทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน การรับรสผิดปกติ ท้องเสียหรือปวดศีรษะได้ นอกจากนี้ธาตุสังกะสียังเกิด อันตรกิริยากับยาหลายชนิด เช่น ลดการดูดซึมยา penicillamine และ ยาต้านแบคทีเรีย (antibiotic) กลุ่ม quinolones และ tetracyclines ซึ่งมีผลลดประสิทธิภาพการรักษาของยาดังกล่าวได้⁵² ในขณะที่ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide diuretics มีผลเพิ่มการขับธาตุสังกะสีออกทางปัสสาวะได้สูงถึงร้อยละ 60⁵³ ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มดังกล่าวเป็นระยะเวลานานอาจมีการสะสมของธาตุสังกะสีในร่างกายลดลง นอกจากยาแล้วธาตุสังกะสียังสามารถเกิดอันตรกิริยากับองค์ประกอบในอาหารหรือแร่ธาตุอื่น ๆ ได้ เช่น อาหารที่มีปริมาณสารไฟเตท (phytate) สูงโดยเฉพาะธัญพืชและพืชตระกูลถั่วจะยับยั้งการดูดซึมธาตุสังกะสีจากแหล่งอาหารดังกล่าว ธาตุสังกะสียังขัดขวางการดูดซึมธาตุทองแดง (copper) จากทางเดินอาหาร การบริโภคธาตุสังกะสีปริมาณสูงขนาด 150-450 มิลลิกรัมต่อวันเป็นระยะเวลานานเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะขาดธาตุทองแดง (copper deficiency) ซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะโลหิตจาง (anemia) และอาการทางระบบประสาท (neurologic manifestations) ได้⁵⁴

สรุป

วิตามินดี วิตามินซีและธาตุสังกะสีเกี่ยวข้องกับการควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดและภูมิคุ้มกันแบบเฉพาะเจาะจงผ่านหลากหลายกลไก ประกอบไปด้วยการรักษาความสมบูรณ์ของเซลล์เยื่อบุเพื่อต้านทานการทำลายของเชื้อจุลินทรีย์ กระตุ้นการสร้างและการพัฒนาของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน รวมถึงเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของเซลล์ในการเคลื่อนที่ไปยังบริเวณที่มีสิ่งแปลกปลอมและจับกินสิ่งแปลกปลอม ลดการเกิดภาวะอักเสบ และเพิ่มความสามรถในการต้านอนุมูลอิสระ อย่างไรก็ตามจากหลักฐานการศึกษาระดับคลินิกในปัจจุบันยังมีความขัดแย้งและไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนการใช้วิตามินดี วิตามินซี หรือธาตุสังกะสีในป้องกันหรือการเสริมการรักษาสำหรับผู้ป่วยโรค COVID-19

เอกสารอ้างอิง

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res*. 2020; 7(1):11.
- CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(12):343-6.
- Liu X, Wang H, Shi S, Xiao J. Association between IL-6 and severe disease and mortality in COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2021;postgradmedj-2021-139939.
- Mauvais-Jarvis F. Aging, male sex, obesity, and metabolic inflammation create the perfect storm for COVID-19. *Diabetes*. 2020; 69(9):1857-63.
- Meftahi GH, Jangravi Z, Sahraei H, Bahari Z. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflamm-aging”. *Inflamm Res*. 2020; 69(9):825-39.
- Calder PC. Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. *Eur J Clin Nutr*. 2021; 75(9):1309-18.
- Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (8):Cd005532.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017; 356:i6583.
- Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (6):Cd001364.
- Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: Available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites*. 2021; 11(4):255.
- Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology*. 2011; 134(2):123-39.
- Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021; 143:1-9.
- Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the antiviral state. *J Clin Virol*. 2011; 50(3):194-200.
- Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, El Zein O, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2021; 119:154753.
- Kazemi A, Mohammadi V, Aghababae SK, Golzarand M, Clark CCT, Babajafari S. Association of vitamin D status with SARS-CoV-2 infection or COVID-19 severity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Nutr*. 2021; 12(5):1636-58.

17. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(9):e2019722-e.
18. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest.* 2021; 44(4):765-71.
19. Im JH, Je YS, Baek J, Chung M-H, Kwon HY, Lee J-S. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020; 100:390-3.
20. Louca P, Murray B, Klaser K, Graham MS, Mazidi M, Leeming ER, et al. Modest effects of dietary supplements during the COVID-19 pandemic: insights from 445 850 users of the COVID-19 Symptom Study app. *BMJ Nutr Prev Health.* 2021; 4(1):149.
21. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients.* 2020; 12(11).
22. Alcalá-Díaz JF, Limia-Pérez L, Gómez-Huelgas R, Martín-Escalante MD, Cortes-Rodríguez B, Zambrana-García JL, et al. Calcifediol treatment and hospital mortality due to COVID-19: A cohort study. *Nutrients.* 2021; 13(6).
23. Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong MF, et al. High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with COVID-19: A cross-sectional multi-centre observational study. *Nutrients.* 2020; 12(12).
24. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2021; 325(11):1053-60.
25. Sabico S, Enani MA, Sheshah E, Aljohani NJ, Aldisi DA, Alotaibi NH, et al. Effects of a 2-week 5000 IU versus 1000 IU vitamin D3 supplementation on recovery of symptoms in patients with mild to moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *Nutrients.* 2021; 13(7).
26. Lakkireddy M, Gadiga SG, Malathi RD, Karra ML, Raju ISSVPM, Ragini SC, et al. Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID-19 disease. *Sci Rep.* 2021; 11(1):10641.
27. National Institutes of Health. Dietary Supplements in the Time of COVID-19 2021 [updated 2021 Oct 5; cited 2021 Dec 15]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/COVID19-HealthProfessional/>.
28. สำนักโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. ปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย พ.ศ. 2563. กรุงเทพฯ: ห้างหุ้นส่วนจำกัด เอ.วี. โพรเกรสซีฟ; 2563.
29. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients.* 2017; 9(11):1211.
30. Name JJ, Souza ACR, Vasconcelos AR, Prado PS, Pereira CPM. Zinc, vitamin D and vitamin C: perspectives for COVID-19 with a focus on physical tissue barrier integrity. *Front Nutr.* 2020; 7:606398.
31. Hemilä H. Vitamin C and infections. *Nutrients.* 2017; 9(4).
32. Capone S, Abramyan S, Ross B, Rosenberg J, Zeibeck J, Vasudevan V, et al. Characterization of critically ill COVID-19 patients at a Brooklyn Safety-Net Hospital. *Cureus.* 2020; 12(8):e9809-e.
33. Krishnan S, Patel K, Desai R, Sule A, Paik P, Miller A, et al. Clinical comorbidities, characteristics, and outcomes of mechanically ventilated patients in the State of Michigan with SARS-CoV-2 pneumonia. *J Clin Anesth.* 2020; 67:110005.
34. Chavarría AP, Vázquez RRV, Cherit JGD, Bello HH, Suastegui HC, Moreno-Castañeda L, et al. Antioxidants and pentoxifylline as adjuvant measures to standard therapy to improve prognosis of patients with pneumonia by COVID-19. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021; 19:1379-90.

35. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: The COVID A to Z randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(2):e210369-e.
36. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Med Drug Discov*. 2020; 5:100028.
37. Zhang J, Rao X, Li Y, Zhu Y, Liu F, Guo G, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care*. 2021; 11(1):5.
38. JamaliMoghadamSiahkali S, Zarezade B, Koolaji S, SeyedAlinaghi S, Zendehtdel A, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *Eur J Med Res*. 2021; 26(1):20.
39. Yanase F, Fujii T, Naorungroj T, Belletti A, Luethi N, Carr AC, et al. Harm of IV high-dose vitamin C therapy in adult patients: a scoping review. *Crit Care Med*. 2020; 48(7):e620-8.
40. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients*. 2017; 9(12):1286.
41. Prasad AS. Zinc deficiency: its characterization and treatment. *Met Ions Biol Syst*. 2004; 41:103-37.
42. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr*. 2019; 10(4):696-710.
43. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis*. 2020; 100:343-9.
44. te Velthuis AJW, van den Worm SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity In vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010; 6(11):e1001176.
45. Vogel-González M, Talló-Parra M, Herrera-Fernández V, Pérez-Vilaró G, Chillón M, Nogués X, et al. Low zinc Levels at admission associates with poor clinical outcomes in SARS-CoV-2 infection. *Nutrients*. 2021; 13(2).
46. Heller RA, Sun Q, Hackler J, Seelig J, Seibert L, Cherkezov A, et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol*. 2021; 38:101764.
47. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Microbiol*. 2020; 69(10):1228-34.
48. Yao JS, Paguio JA, Dee EC, Tan HC, Moulick A, Milazzo C, et al. The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19: An observational study. *Chest*. 2021; 159(1):108-11.
49. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Al Shaya AI, Kharbosh A, Kensara R, Al Guwairy A, et al. Evaluation of zinc sulfate as an adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients: a two center propensity-score matched study. *Crit Care*. 2021; 25(1):363.
50. Derwand R, Scholz M. Does zinc supplementation enhance the clinical efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine to win today's battle against COVID-19? *Med Hypotheses*. 2020; 142:109815.
51. Abd-El salam S, Soliman S, Esmail ES, Khalaf M, Mostafa EF, Medhat MA, et al. Do Zinc supplements enhance the clinical efficacy of hydroxychloroquine?: A randomized, multicenter trial. *Biol Trace Elem Res*. 2021; 199(10):3642-6.
52. Lomaestro BM, Bailie GR. Absorption interactions with fluoroquinolones. 1995 update. *Drug Saf*. 1995; 12(5):314-33.
53. Wester PO. Urinary zinc excretion during treatment with different diuretics. *Acta Med Scand*. 1980; 208(3):209-12.
54. Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr*. 2000; 130(5S Suppl):1378s-83s.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-005-03-2565

จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 7 มีนาคม 2565

วันที่หมดอายุ: 6 มีนาคม 2566

การออกฤทธิ์ของยาผ่านรีเซพเตอร์ – ข้อควรรู้เกี่ยวกับยาที่ใช้ในปัจจุบัน

ธีรต์ เหลื่องมั่นคง

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

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ยาที่ใช้ในปัจจุบันมักออกฤทธิ์โดยทำปฏิกิริยากับแอมโครโมเลกุลเป้าหมาย เช่น เอนไซม์ โปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งสารผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ โครงสร้างของเซลล์ รวมถึงรีเซพเตอร์ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่รับสัญญาณของสารต่าง ๆ เพื่อให้เกิดการทำงานทางสรีรวิทยาของร่างกาย โดยเมื่อยาทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์ ผลที่เกิดขึ้นอาจเป็นได้ทั้งการกระตุ้นให้รีเซพเตอร์ทำงานคล้ายฤทธิ์ของฮอร์โมน โกรทแฟกเตอร์ สารสื่อประสาท หรือออกตาคอยด์ที่มีบทบาทในร่างกายอยู่แล้ว ในทางตรงกันข้าม ยาอาจขัดขวางการทำงานของสารเหล่านี้และทำให้รีเซพเตอร์ทำงานลดน้อยลง จากผลของปฏิกิริยาระหว่างยากับรีเซพเตอร์นี้ทำให้สามารถแบ่งยาได้เป็น 2 ประเภท คือ ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นให้รีเซพเตอร์ทำงาน (agonist) และยาที่ยับยั้งการทำงานของรีเซพเตอร์ (antagonist) สำหรับรีเซพเตอร์ที่เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยาต่าง ๆ ที่มีใช้ในปัจจุบันอาจแบ่งออกได้เป็น 4 กลุ่มตามลักษณะการทำงาน ระยะเวลาที่เกิดผลทางเภสัชวิทยาหลังจากที่ยาทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์ รวมทั้งโครงสร้างและตำแหน่งของโปรตีนที่ประกอบกันเป็นรีเซพเตอร์ ได้แก่ 1) รีเซพเตอร์ที่อยู่ภายในเซลล์ 2) รีเซพเตอร์ที่เชื่อมโยงกับไอออนแชนเนล 3) รีเซพเตอร์ที่เชื่อมโยงกับเอนไซม์ และ 4) รีเซพเตอร์ที่จับคู่กับจีโปรตีน โดยบทความนี้มุ่งกล่าวถึงข้อมูลควรรู้ล่าสุดเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของยาผ่านรีเซพเตอร์แต่ละชนิด

คำสำคัญ

รีเซพเตอร์, การออกฤทธิ์ของยา, กลไกการออกฤทธิ์ของยา, เภสัชพลศาสตร์

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. บอกเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยา
2. บอกประเภทของยาตามผลจากปฏิกิริยาระหว่างยากับรีเซพเตอร์
3. อธิบายประเภทของรีเซพเตอร์ที่เป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยา และข้อมูลในปัจจุบันของยาที่ออกฤทธิ์ต่อรีเซพเตอร์แต่ละประเภท

เป้าหมายการออกฤทธิ์ของยา

ยาบางชนิดสามารถออกฤทธิ์และให้ผลการรักษาโดยไม่ได้ทำปฏิกิริยากับแมโครโมเลกุล (macromolecules) ของร่างกาย เช่น ยาด้านกรด (antacids) ซึ่งออกฤทธิ์สะเทินกรดเกลือที่สร้างจากเยื่อบุกระเพาะอาหาร หรือยาระบายชนิดเพิ่มกาก (bulk-forming laxatives) ซึ่งออกฤทธิ์เพิ่มปริมาณอุจจาระเพื่อกระตุ้นให้ทางเดินอาหารเคลื่อนไหวมากขึ้น นอกจากนี้ยังสามารถออกฤทธิ์โดยทำปฏิกิริยากับองค์ประกอบของสิ่งมีชีวิตที่ไม่พบในร่างกายมนุษย์ เช่น ยาด้านแบคทีเรียกลุ่มแมโครไลด์ (macrolides) ซึ่งยับยั้งการทำงานของไรโบโซมในแบคทีเรีย (bacterial ribosome) ส่งผลยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย ใช้รักษาโรคติดเชื้อ อย่างไรก็ตามยาที่มีใช้ในปัจจุบันมักออกฤทธิ์ด้วยการทำปฏิกิริยากับแมโครโมเลกุลเป้าหมาย โดยเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาที่สำคัญ ได้แก่

- **เอนไซม์ (enzymes)** เช่น anastrozole และ letrozole รวมถึงยาอื่นในกลุ่ม aromatase inhibitors ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ aromatase ส่งผลให้การสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนลดลง ใช้สำหรับรักษามะเร็งเต้านมซึ่งมีสาเหตุจากระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนมากเกินไป^[1]
- **โปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งสารผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (transporter)** เช่น ยากลุ่ม proton-pump inhibitors และยารุ่นใหม่อย่าง vonoprazan ซึ่งยับยั้งการทำงานของ

proton pump (H^+/K^+ ATPase) ของเซลล์พาริเทัล (parietal cell) จึงมีฤทธิ์ลดการหลั่งกรด ใช้รักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร^[2]

- **โครงสร้างของเซลล์ (structural molecule)** เช่น colchicine ซึ่งจับกับโปรตีน tubulin ส่งผลยับยั้งการรวมตัวกันของ microtubule ทำให้การทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวน้อยลง ใช้ลดการอักเสบในโรคเก๊าท์^[3]
- **รีเซพเตอร์ (receptor)** ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่รับสัญญาณผ่านการกระตุ้นของสารต่าง ๆ ที่มีบทบาททางสรีรวิทยาภายในร่างกาย (endogenous physiological substances) เช่น ฮอร์โมน (hormones) โกรทแฟคเตอร์ (growth factors) สารสื่อประสาท (neurotransmitters) และออตาคอยด์ (autacoids) ก่อนที่จะส่งต่อสัญญาณจากสารเหล่านั้นเพื่อกระตุ้นหรือยับยั้งให้เซลล์ที่มีรีเซพเตอร์อยู่ทำงานเป็นลำดับถัดไป ด้วยลักษณะการทำงานเช่นนี้ทำให้นิยมเรียกรีเซพเตอร์ว่าเป็น “ตัวรับ” ของสารชนิดต่าง ๆ หรือของยาที่ทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์เหล่านั้น และเรียกสารหรือยาที่ทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์ว่า ลิแกนด์ (ligand)

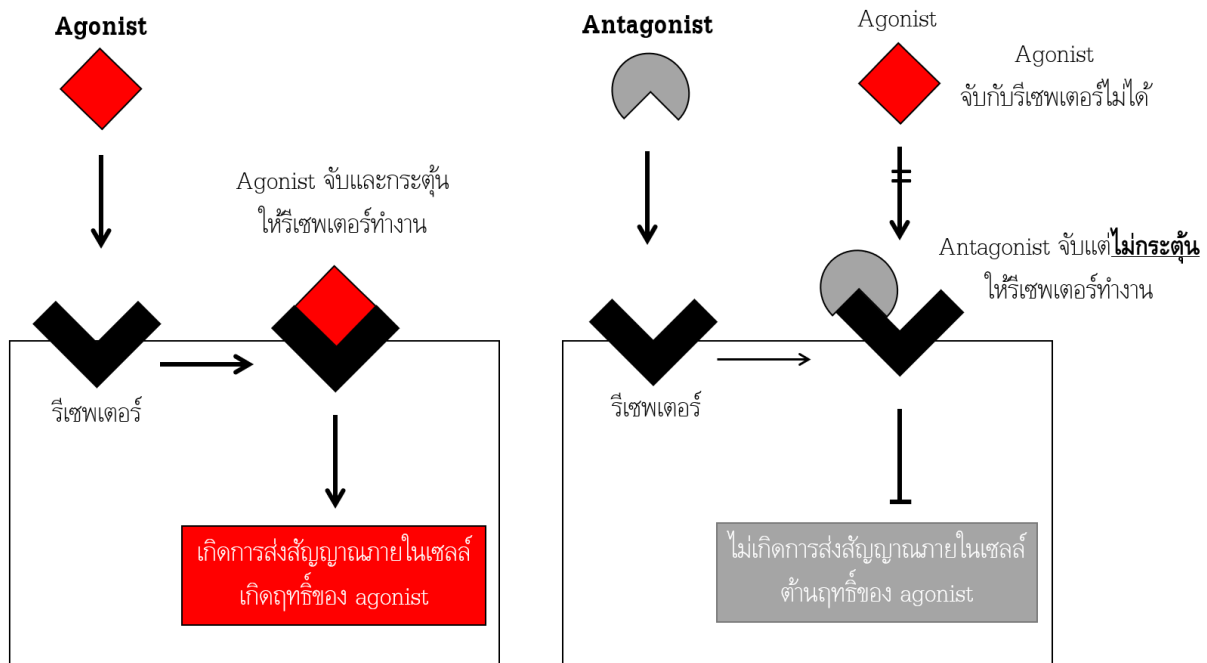
สำหรับบทความนี้มุ่งกล่าวถึงการออกฤทธิ์ของยาผ่านการทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์ซึ่งจัดเป็นเป้าหมายของยาส่วนใหญ่ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน

การจัดประเภทของยาตามลักษณะการทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์

เมื่อยาทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์ ผลที่เกิดขึ้นอาจเป็นได้ทั้งการกระตุ้นให้รีเซพเตอร์ทำงานคล้ายฤทธิ์ของฮอร์โมน โกรทแฟคเตอร์ สารสื่อประสาท หรือออตาคอยด์ที่มีบทบาทภายในร่างกายอยู่แล้ว เรียกสารเหล่านี้ว่าเป็น endogenous agonist และใช้ยาซึ่งออกฤทธิ์ในลักษณะเดียวกับสารเหล่านี้เพื่อทดแทนภาวะพร่อง endogenous agonist เหล่านี้ในโรคหรือภาวะความผิดปกติต่าง ๆ ในทางตรงกันข้าม ยาอีกกลุ่มทำหน้าที่ขัดขวางการทำงานของสารเหล่านี้และทำให้รีเซพเตอร์ทำงานลดน้อยลง และใช้ยาซึ่ง

ออกฤทธิ์ในลักษณะนี้สำหรับรักษาโรคหรือความผิดปกติที่เกิดจากการทำงานที่มากเกินไปของ endogenous agonist นั้น ๆ จากผลของปฏิกริยาระหว่างยากับรีเซพเตอร์ดังที่กล่าวมานี้ทำให้สามารถแบ่งยาได้เป็น 2 ประเภท คือ ยาที่มีฤทธิ์

กระตุ้นให้รีเซพเตอร์ทำงาน (agonist) และยาที่ยับยั้งการทำงานของรีเซพเตอร์ (antagonist) (รูปที่ 1) โดยยาแต่ละประเภทยังสามารถแบ่งย่อยตามการจับกับรีเซพเตอร์และลักษณะการทำงาน ดังนี้

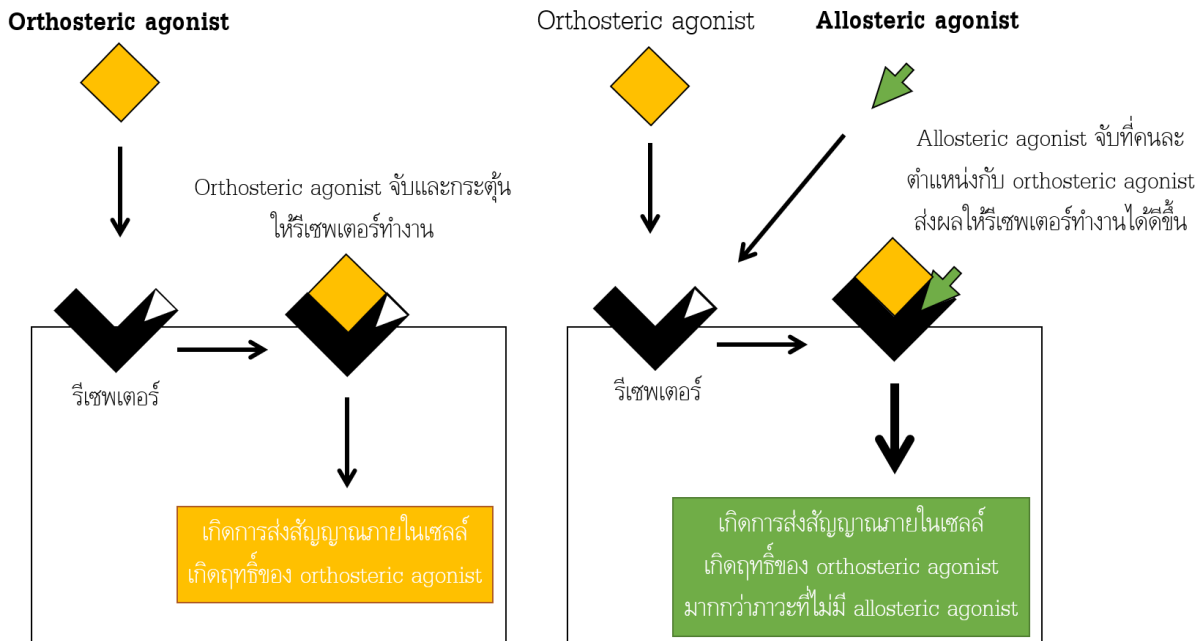


รูปที่ 1 ภาพจำลองการทำงานของ agonist ซึ่งจับและกระตุ้นให้รีเซพเตอร์ทำงาน และ antagonist ซึ่งจับแต่ไม่กระตุ้นให้รีเซพเตอร์ทำงาน

Agonists

อาจแบ่ง agonist ได้เป็นกลุ่มย่อยตามตำแหน่งของยาที่จับกับรีเซพเตอร์ โดย **orthosteric agonists** คือ ยาที่จับกับรีเซพเตอร์ตำแหน่งเดียวกับ endogenous agonist แล้วส่งผลกระตุ้นให้รีเซพเตอร์ทำงานไปในทิศทางเดียวกัน เช่น salbutamol และ terbutaline รวมถึงยารุ่นใหม่อย่าง olodaterol และ vilanterol ซึ่งจับและกระตุ้นรีเซพเตอร์ชนิด β_2 -adrenergic เหมือนกับ norepinephrine ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่มีฤทธิ์ขยายหลอดลม ยานี้จึงใช้บรรเทาอาการหลอดลมตีบในโรคหืด^[4] สำหรับ **allosteric agonists** (หรือเรียกให้ครบถ้วนว่าเป็น **positive allosteric**

modulators) หมายถึง ยาซึ่งจับกับรีเซพเตอร์คนละตำแหน่งกับ endogenous agonist แต่เมื่อจับแล้วมีผลทำให้ endogenous agonist กระตุ้นให้รีเซพเตอร์ทำงานได้ดีมากขึ้น (รูปที่ 2) ตัวอย่างยาที่ออกฤทธิ์ในลักษณะนี้ซึ่งเป็นที่รู้จักกันดี ได้แก่ diazepam, lorazepam, clonazepam และ midazolam รวมทั้งยาอื่นในกลุ่มเดียวกันซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้นให้รีเซพเตอร์ชนิด GABA_A ทำงานมากขึ้นโดยจับบนรีเซพเตอร์ชนิด benzodiazepine (benzodiazepine binding site) ซึ่งเป็นคนละตำแหน่งกับ gamma-aminobutyric acid (GABA) อันเป็นสารสื่อประสาทหลักที่กระตุ้นการทำงานของ GABA_A^[5]



รูปที่ 2 ภาพจำลองการทำงานของ orthosteric agonist ซึ่งจับและกระตุ้นให้รีเซพเตอร์ทำงาน และ allosteric agonist ซึ่งจับที่คนละตำแหน่งกับ orthosteric agonist ส่งผลให้รีเซพเตอร์ทำงานได้ดีขึ้น

ทั้งนี้ยังสามารถแบ่ง agonist ตามระดับของผลที่เกิดขึ้นจากการทำงานของรีเซพเตอร์ โดย **full agonists** คือ ยาที่กระตุ้นให้รีเซพเตอร์ทำงานได้สูงที่สุด (เกิด maximal effect) ส่วนยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นรีเซพเตอร์ให้ทำงานได้ต่ำกว่าจุดสูงสุด เรียกว่าเป็น **partial agonists** ตัวอย่างของ partial agonist ได้แก่ buprenorphine ซึ่งเป็น partial agonist ของรีเซพเตอร์ชนิด μ -opioid แต่เมื่อจับกับรีเซพเตอร์เต็มที่แล้ว buprenorphine สามารถกระตุ้นรีเซพเตอร์ชนิด μ -opioid ได้ด้อยกว่า morphine ซึ่งเป็น full agonist ทำให้ออกนอกใช้เพื่อลดอาการปวดแล้ว (ประสิทธิผลด้อยกว่า morphine) ยังสามารถใช้ buprenorphine ซึ่งทำให้เกิดการเสพติดน้อยกว่าจากการที่กระตุ้นรีเซพเตอร์ชนิด μ -opioid ได้อย่างจำกัด เพื่อช่วยรักษาผู้ป่วยที่ติดยาในกลุ่ม opioids ให้เลิกยาได้อีกด้วย^[6]

นอกจากนี้ยังมียาที่ออกฤทธิ์เป็น **inverse agonists** ซึ่งหมายถึงยาซึ่งจับกับรีเซพเตอร์เดียวกับ endogenous agonist หรือ full agonist แต่ทำให้เกิดผลตรงกันข้าม เนื่องจากรีเซพเตอร์เหล่านั้นมีการทำงานที่เป็นพื้นฐานอยู่แล้วแม้จะเป็นในขณะที่ไม่มียาหรือสารใด ๆ ทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์ (constitutive activity) ทั้งนี้รีเซพเตอร์เหล่านี้

จะทำงานมากขึ้นเมื่อมี endogenous agonist หรือ full agonist มากระตุ้น แต่เมื่อ inverse agonist มาจับกลับทำให้รีเซพเตอร์ทำงานลดน้อยลงกว่าการทำงานที่เป็นพื้นฐานเดิม ดังนั้นยาที่ออกฤทธิ์เป็น inverse agonist จึงต้านการทำงานของรีเซพเตอร์คล้ายกับ competitive antagonist หรือ neutral antagonist ซึ่งเป็นยาที่แย่งจับกับ full agonist ที่รีเซพเตอร์เท่านั้น (รายละเอียดในหัวข้อ “antagonists”) ตัวอย่างของ inverse agonist ได้แก่ ยาต้านฮีสตามีน (anti-histamines) กลุ่ม H_1 antagonists ทั้งรุ่นเก่าและใหม่ เช่น chlorpheniramine, loratadine, cetirizine และ bilastine เป็นต้น โดยยาในกลุ่มนี้ทำให้รีเซพเตอร์ชนิด H_1 ทำงานตรงข้ามกับการกระตุ้นของฮีสตามีน (histamine) ซึ่งเป็นออคตาคอยด์หลักซึ่งออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์ชนิดนี้^[7] ทั้งนี้การออกฤทธิ์ของ inverse agonists รวมทั้งการค้นพบ biased agonists (รายละเอียดในหัวข้อ “รีเซพเตอร์ที่จับคู่กับจีโปรตีน”) ทำให้การนิยามว่ายาชนิดใดออกฤทธิ์เป็น agonist หรือ antagonist มีความซับซ้อนมากยิ่งขึ้น โดยต้องระบุให้ชัดเจนว่ายานั้นออกฤทธิ์ต่อรีเซพเตอร์ชนิดใด และยามีผลกระตุ้นหรือยับยั้งฤทธิ์ที่ต้องการกล่าวถึงอย่างไร

Antagonists

ยาที่จับและยับยั้งการทำงานของรีเซพเตอร์จัดเป็น antagonist โดยยาเหล่านี้ส่วนมากออกฤทธิ์โดยขัดขวางไม่ให้ endogenous agonist รวมทั้งยาซึ่งเป็น agonist เข้าทำปฏิกิริยาและกระตุ้นการทำงานของรีเซพเตอร์ได้เทียบเท่ากับภาวะซึ่งไม่มี antagonist เรียกว่ายาที่ออกฤทธิ์ในลักษณะนี้ว่า **competitive antagonists (neutral antagonists)** เช่น flumazenil ซึ่งออกฤทธิ์โดยแย่งจับกับยากลุ่ม benzodiazepines ที่รีเซพเตอร์ จึงใช้เป็นยาด้านพิษกรรมที่ได้รับยากลุ่ม benzodiazepines เกินขนาด^[8] ส่วนยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของรีเซพเตอร์แต่ไม่ได้แย่งจับที่ตำแหน่งเดียวกับ agonists จัดเป็น **allosteric antagonists** (หรือเรียกให้ครบถ้วนว่าเป็น **negative allosteric modulators**) ตัวอย่างยาที่ออกฤทธิ์ในลักษณะนี้คือ maraviroc ซึ่งเป็นยาด้านเอชไอวี (HIV, human immunodeficiency viruses) ที่ออกฤทธิ์เป็น antagonist ของรีเซพเตอร์ชนิด CCR₅ (C-C chemokine receptor type 5) ทำให้ขัดขวางการเข้าเซลล์เม็ดเลือดขาวของไวรัสเอชไอวี เนื่องจากไวรัสเอชไอวีต้องใช้ไกลโคโปรตีนชนิด gp₁₂₀ บนผิวเซลล์เพื่อจับกับทั้งรีเซพเตอร์ชนิด CD₄ (main receptor) และรีเซพเตอร์ชนิด CCR₅ (co-receptor) บนผิวของเซลล์เม็ดเลือดขาว การยับยั้งที่รีเซพเตอร์ชนิด CCR₅ ของ maraviroc จึงทำให้ไวรัสเอชไอวีไม่สามารถเข้าเซลล์ได้^[9] จึงจัดว่า maraviroc เป็น allosteric antagonist เนื่องจากไม่ได้ยับยั้งที่รีเซพเตอร์หลักในการเข้าเซลล์นั่นเอง ความแตกต่างระหว่าง competitive และ allosteric antagonist ที่สำคัญคือ ฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของรีเซพเตอร์จาก competitive antagonist จะลดน้อยลงเมื่อปริมาณของ agonist เพิ่มขึ้น เนื่องจากยาทั้งสองชนิดแย่งจับ ณ ตำแหน่งเดียวกัน โดยหากมี agonist ปริมาณมากขึ้น ต้องใช้ competitive antagonist ที่มากขึ้นตามไปด้วยเพื่อยับยั้งฤทธิ์ของ agonist ให้ได้เท่าเดิม ต่างจากฤทธิ์ของ allosteric antagonist ซึ่งแม้จะเพิ่มปริมาณของ agonist ให้มากขึ้น แต่ผลยับยั้งการทำงานของ

allosteric antagonist จะยังคงไม่เปลี่ยนแปลงไปมากนัก ทั้งนี้เนื่องจาก allosteric antagonist กับ agonist ไม่ได้จับที่ตำแหน่งเดียวกันนั่นเอง

หากพิจารณาจากปฏิกิริยาทางเคมีระหว่างยากับรีเซพเตอร์ยังทำให้สามารถแบ่งประเภทของ antagonists ได้เป็น **irreversible antagonists** ซึ่งเป็นยาที่สร้างพันธะทางเคมีที่แน่นหนากับรีเซพเตอร์ ทำให้สามารถยับยั้งการทำงานของรีเซพเตอร์ได้อย่างถาวร ต้องรอจนเซลล์เหล่านั้นสร้างรีเซพเตอร์ขึ้นมาทดแทนจึงจะสามารถรับสัญญาณจาก agonist ได้อีกครั้ง ตัวอย่างของ irreversible antagonist ได้แก่ phenoxybenzamine ซึ่งยับยั้งรีเซพเตอร์ชนิด α -adrenergic โดยการสร้างพันธะโควาเลนต์ (covalent bond) ทำให้ norepinephrine ไม่สามารถกระตุ้นรีเซพเตอร์ได้ตรงที่ยานี้ยังจับอยู่ โดย phenoxybenzamine มีข้อบ่งใช้สำหรับลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเนื้องอกที่ต่อมหมวกไตชนิดฟีโอโครโมไซโตมา (pheochromocytoma)^[10] แม้ว่าการยับยั้งแบบถาวรจะทำให้ได้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ยาวนาน แต่ก็อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มากขึ้น รวมทั้งหากได้รับยาเกินขนาดก็เป็นการยากที่จะใช้ยาด้านพิษซึ่งออกฤทธิ์เป็น agonist ที่รีเซพเตอร์เดียวกันสำหรับการรักษา ดังนั้น antagonist ส่วนมากจึงออกฤทธิ์ยับยั้งรีเซพเตอร์โดยไม่ได้สร้างพันธะทางเคมีอย่างแน่นหนาและถูกยับยั้งฤทธิ์ได้เมื่อปริมาณ agonist มากขึ้น เรียกว่า **reversible antagonists** เช่น prazosin และ doxazosin ซึ่งออกฤทธิ์โดยแย่งจับกับ norepinephrine ที่รีเซพเตอร์ชนิด α_1 -adrenergic^[11] จึงมีฤทธิ์ลดความดันโลหิตเช่นเดียวกับ phenoxybenzamine แต่เมื่อปริมาณของ norepinephrine มากขึ้นยาเหล่านี้จะไม่สามารถยับยั้งรีเซพเตอร์ได้อีกต่อไป จากลักษณะการยับยั้งแบบแย่งจับเช่นนี้ทำให้ reversible antagonist มีความหมายคล้ายคลึงกับ competitive antagonist ทั้งนี้นอกจากคำว่า antagonist แล้ว ยังนิยมใช้คำว่า ยาด้านการออกฤทธิ์ (blockers) เพื่อบ่งบอกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้อีกด้วย

สำหรับ **chemical antagonists** ใช้เรียกยาที่มีผลต้านฤทธิ์การทำงานของยาอีกชนิดหนึ่งจากปฏิกิริยาทางเคมีระหว่างยาทั้งคู่ แต่ไม่ได้ต้านฤทธิ์กันผ่านการทำปฏิกิริยาระหว่างยากับรีเซพเตอร์ เช่น protamine ซึ่งเป็นยาด้านพิษของ heparin ด้วยการจับกันผ่านพันธะทางเคมีระหว่างประจุบวกของ protamine กับประจุลบของ heparin^[12]

ส่วน **physiological antagonists** คือ การใช้ยาที่มีผลทางสรีรวิทยาตรงข้ามกัน เช่น การใช้อินซูลินซึ่งมีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดร่วมกับสเตียรอยด์ซึ่งทำให้น้ำตาลในเลือดสูงขึ้น^[13] ทั้งนี้อินซูลินและสเตียรอยด์ไม่ได้ออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์เดียวกัน แต่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในทิศทางตรงกันข้าม

ข้อควรระวังเกี่ยวกับรีเซพเตอร์ที่เป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยา

สำหรับรีเซพเตอร์ที่เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยาต่าง ๆ ที่มีใช้ในปัจจุบันอาจแบ่งออกได้เป็น 4 กลุ่มตามลักษณะการทำงาน ระยะเวลาที่มีฤทธิ์หลังจากที่ยาทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์ รวมทั้งโครงสร้างและตำแหน่งของโปรตีนที่ประกอบกันเป็นรีเซพเตอร์ ได้แก่ 1) รีเซพเตอร์ที่อยู่ภายในเซลล์ 2) รีเซพเตอร์ที่เชื่อมโยงกับไอออนแชนเนล 3) รีเซพเตอร์ที่เชื่อมโยงกับเอนไซม์ และ 4) รีเซพเตอร์ที่จับคู่กับจีโปรตีน ทั้งนี้นอกจากรีเซพเตอร์ชนิดแรกซึ่งอยู่ภายในเซลล์แล้ว รีเซพเตอร์ที่เหลือล้วนแต่เป็นโปรตีนที่วางตัวพาดผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (transmembrane protein) โดยมีข้อควรระวังเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของยาผ่านรีเซพเตอร์แต่ละชนิดดังนี้

1. รีเซพเตอร์ที่อยู่ภายในเซลล์

(intracellular หรือ nuclear receptor)

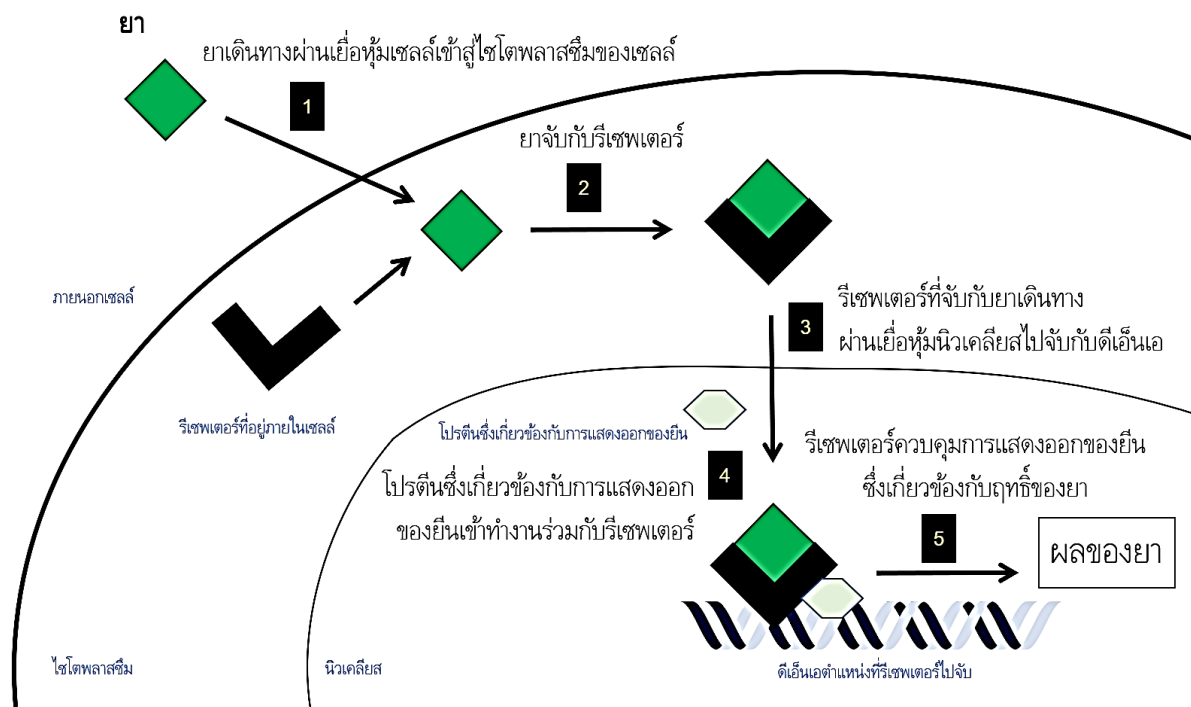
ยาที่ละลายในไขมันได้ค่อนข้างดีมักสามารถกระจายตัวผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) เข้าไปทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์ที่อยู่ภายในเซลล์ได้ โดยอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ขึ้นเพื่อเลียนแบบฮอร์โมนที่มีโครงสร้างเป็นสเตียรอยด์ ได้แก่

glucocorticoids (เช่น prednisolone, hydrocortisone, dexamethasone), mineralocorticoids (เช่น fludrocortisone), sex steroids (เช่น estradiol, progesterone, testosterone) รวมถึงวิตามินดี (เช่น calcitriol, paricalcitol) วิตามินเอ (เช่น isotretinoin, tretinoin) และฮอร์โมนไทรอยด์ (เช่น levothyroxine) เป็นตัวอย่างของยาซึ่งออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์ กลุ่มนี้ มักเรียกรีเซพเตอร์ที่อยู่ภายในเซลล์เหล่านี้โดยใช้ชื่อของสเตียรอยด์ วิตามิน หรือฮอร์โมนที่ทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์ เช่น glucocorticoids ออกฤทธิ์โดยทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์ชนิด glucocorticoid (glucocorticoid receptor) หรือ calcitriol ออกฤทธิ์โดยทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์ของวิตามินดี (vitamin D receptor) เป็นต้น ทั้งนี้เมื่อยาจับแล้ว จะกระตุ้นให้รีเซพเตอร์เคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียสของเซลล์ เพื่อควบคุมการแสดงออกของยีน (gene expression หรือ transcription) ด้วยการจับกับตำแหน่งของดีเอ็นเอ (DNA) ที่เฉพาะเจาะจงต่อการตอบสนองของเซลล์ (response elements) แล้วกระตุ้นหรือยับยั้งการแสดงออกของยีน ซึ่งควบคุมการสร้างโปรตีน (translation) ที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยา โดยฤทธิ์ของยาจะเกิดจากการทำงานร่วมกันของโปรตีนหลายชนิดที่ถูกควบคุมด้วยรีเซพเตอร์นั้น ๆ รวมทั้งโปรตีนชนิดอื่นที่ร่วมทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์ในการควบคุมการแสดงออกของยีน เช่น transcription factors, co-activators หรือ co-repressors^[14] (รูปที่ 3)

ทั้งนี้การออกฤทธิ์ของยาผ่านรีเซพเตอร์ที่อยู่ภายในเซลล์ต้องเกิดขึ้นผ่านการควบคุมการแสดงออกของยีน ทำให้ต้องใช้เวลาช่วงหนึ่งก่อนที่จะเกิดฤทธิ์ (lag period) โดยอาจใช้เวลาอย่างน้อย 30 นาทีถึงหลายชั่วโมงขึ้นกับยาและฤทธิ์ที่เกิดขึ้น^[14] ดังนั้นยาที่ออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์ที่อยู่ภายในเซลล์จึงไม่สามารถให้ผลการรักษาอย่างรวดเร็วเพียงพอสำหรับบางสภาวะ เช่น ไม่สามารถใช้ glucocorticoids ชนิดสูดพ่นเพื่อขยายหลอดลมในผู้ป่วยโรคหืดที่มีภาวะหลอดลมตีบฉับพลันได้ นอกจากนั้นด้วยผลที่เกิดจากการ

ควบคุมการแสดงออกของยีนทำให้ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ได้ยาวนานแม้ระดับยาในเลือดจะลดน้อยลงไปมาก หรืออาจกล่าวได้ว่า ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยายาวนานกว่าที่จะทำนายได้จากค่าครึ่งชีวิตของยาในเลือด ดังนั้นแม้ว่าจะหยุดใช้ยาไปแล้วยังคงพบผลของยาได้อยู่ เช่น ผู้ที่ใช้

isotretinoin สำหรับรักษาสิว ควรหยุดยาอย่างน้อย 3 เดือนถึง 1 ปีก่อนตั้งครรภ์เพื่อหลีกเลี่ยงโอกาสการเกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์^[15] แม้ว่าแท้จริงแล้วค่าครึ่งชีวิตของ isotretinoin ในเลือดอยู่ที่ประมาณ 10-20 ชั่วโมงเท่านั้น^[16]



รูปที่ 3 ภาพจำลองการทำงานของยาซึ่งออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์ที่อยู่ภายในเซลล์ (intracellular receptor) ซึ่งผลของยาเกิดขึ้นผ่านการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้อง

สำหรับยาที่เป็น antagonist ออกฤทธิ์โดยจับกับรีเซพเตอร์แล้วยับยั้งไม่ให้เกิดการแสดงออกของยีนจากฮอร์โมน เช่น spironolactone ออกฤทธิ์โดยยับยั้งรีเซพเตอร์ชนิด mineralocorticoid เพื่อขัดขวางไม่ให้ aldosterone กระตุ้นการสร้างโปรตีนที่ทำให้เกิดการดูดกลืนน้ำและโซเดียมที่ท่อไตได้ จึงใช้รักษาความผิดปกติที่เกิดจากภาวะซึ่งมี aldosterone ในเลือดสูงเกินไป เช่น หัวใจวายและความดันโลหิตสูง เป็นต้น^[17] อีกประเด็นหนึ่งที่น่าสนใจเกี่ยวกับยาซึ่งออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์ที่อยู่ภายในเซลล์ คือ

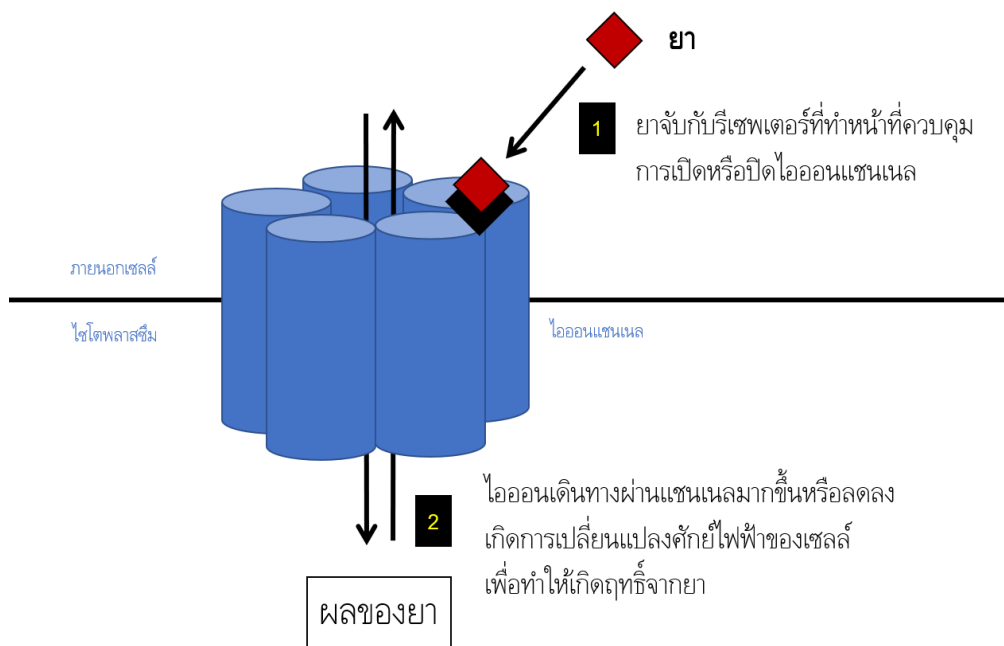
ยาแต่ละชนิดอาจจะให้ผลทางเภสัชวิทยาแตกต่างกันแม้จะจับและกระตุ้นหรือยับยั้งรีเซพเตอร์ได้เหมือนกัน เนื่องจากยาแต่ละชนิดอาจเหนี่ยวนำให้โปรตีนชนิดต่าง ๆ เข้ามาร่วมทำงานได้แตกต่างกัน เช่น raloxifene ซึ่งเป็น selective estrogen receptor modulators (SERMs) ที่ออกฤทธิ์กระตุ้นรีเซพเตอร์ของเอสโตรเจน (estrogen receptor) เหมือนฮอร์โมนเอสโตรเจนที่กระตุ้น แต่กลับมีฤทธิ์ต้านเอสโตรเจนที่เต้านมใช้ป้องกันโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือนโดยไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งจากฮอร์โมนเอสโตรเจน^[18]

2. รีเซพเตอร์ที่เชื่อมโยงกับไอออนแชนเนล (ion channel-linked receptor)

ยาหลายชนิดออกฤทธิ์ทำให้ศักย์ไฟฟ้าระหว่างภายในกับนอกเซลล์เปลี่ยนแปลง โดยรบกวนการทำงานของไอออนแชนเนล (ion channel) ที่ควบคุมการเข้าออกของไอออนชนิดต่าง ๆ เช่น โซเดียม แคลเซียม โพแทสเซียม คลอไรด์ โปรตอน จากนั้นความต่างศักย์ไฟฟ้าที่เปลี่ยนแปลงจึงทำให้เกิดสัญญาณผ่านระบบประสาทจนได้เป็นผลทางเภสัชวิทยา ในที่สุด ทั้งนี้ยาบางชนิดออกฤทธิ์เลียนแบบหรือยับยั้งการจับของรีเซพเตอร์กับสารสื่อประสาทซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของไอออนแชนเนลโดยตรง เรียกไอออนแชนเนลชนิดนี้ว่า ligand-gated (รูปที่ 4) ตัวอย่างของยาซึ่งเป็น agonist ต่อรีเซพเตอร์ที่เชื่อมโยงกับไอออนแชนเนลชนิด ligand-gated ได้แก่ varenicline ซึ่งเป็น partial agonist ของรีเซพเตอร์ชนิด nicotinic acetylcholine เมื่อยาจับกับรีเซพเตอร์จะกระตุ้นการเปิดของโซเดียมแชนเนล (เกิด action potential) เพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดการหลั่ง dopamine จากเซลล์ประสาทของสมองส่วน nucleus accumbens ซึ่งควบคุมความอยากและการเสพติด ยานี้จึง

ช่วยลดความอยาก และอาการถอนยาซึ่งเกิดขึ้นในผู้ที่กำลังเลิกบุหรี่ได้^[19] สำหรับตัวอย่างของยาซึ่งเป็น antagonist ต่อรีเซพเตอร์ที่เชื่อมโยงกับไอออนแชนเนลชนิด ligand-gated ได้แก่ ยาด้านอาเจียนกลุ่ม setrons เช่น ondansetron และ palonosetron ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการจับของ serotonin ต่อรีเซพเตอร์ชนิด 5HT₃ ที่ทำหน้าที่เปิดโซเดียมและแคลเซียมแชนเนลเพื่อส่งสัญญาณจากระบบประสาทของทางเดินอาหารไปสู่สมองแล้วกระตุ้นให้เกิดการอาเจียน^[20]

นอกจากยาที่ออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์ที่เชื่อมโยงกับไอออนแชนเนลชนิด ligand-gated แล้ว ยาบางชนิดยังออกฤทธิ์รบกวนการทำงานของไอออนแชนเนลที่เปิดและปิดด้วยการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าระหว่างภายในกับภายนอกเซลล์ เรียกไอออนแชนเนลชนิดนี้ว่า voltage-gated ตัวอย่างของยาเหล่านี้ ได้แก่ ยายับยั้งแคลเซียมแชนเนล (calcium channel blockers) เช่น verapamil, diltiazem รวมถึงยากลุ่ม dihydropyridines (nifedipine, amlodipine, manidipine เป็นต้น) ซึ่งออกฤทธิ์โดยจับกับโครงสร้างส่วนหนึ่งของแคลเซียมแชนเนลซึ่งอยู่ที่หัวใจและหลอดเลือด ส่งผลขัดขวางให้การส่งสัญญาณไฟฟ้าของแชนเนลลดลง จึงใช้เป็นยาลดความดันโลหิตและรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดปกติกได้^[21]



รูปที่ 4 ภาพจำลองการทำงานของยาซึ่งออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์ที่เชื่อมโยงกับไอออนแชนเนล (ion channel-linked receptor) ซึ่งผลของยาเกิดขึ้นผ่านการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าของเซลล์

ลักษณะเด่นของยาที่ออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์ที่เชื่อมโยงกับไอออนแชนเนล ได้แก่ ผลทางเภสัชวิทยาส่วนใหญ่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วจากการเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้า โดยอาจสังเกตผลได้ภายในหน่วยวินาทีในหลอดทดลอง เช่น midazolam (รวมทั้งยากลุ่ม benzodiazepines ชนิดอื่น ๆ) ซึ่งจับกับตัวรับชนิด benzodiazepine แล้วทำให้รีเซพเตอร์ชนิด GABA_A ทำงานมากขึ้นโดยเปิดคลอไรด์แชนเนล ส่งผลยับยั้งการส่งสัญญาณประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้ในทางคลินิกพบว่า midazolam สามารถทำให้หลับอย่างรวดเร็วภายในไม่กี่นาทีหลังได้รับยาในรูปแบบยาฉีด^[5] อย่างไรก็ตามสำหรับกรณีที่เกิดผลของยาต้องเกิดขึ้นจากการทำงานของศักย์ไฟฟ้าที่เปลี่ยนไปอย่างต่อเนื่อง ยากลุ่มนี้ก็อาจต้องใช้เวลาจนถึงจะได้ผลการรักษา เช่น การใช้ memantine ซึ่งเป็น antagonist ของรีเซพเตอร์ชนิด glutamatergic NMDA ทำให้ยับยั้งการเปิดของแชนเนลที่มากเกินไป ซึ่งมีผลให้การหลั่งสารสื่อประสาทในสมองของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ (Alzheimer) มีรูปแบบที่ผิดปกติ ทั้งนี้ memantine ช่วยควบคุมการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าและส่งผลเหนี่ยวนำการหลั่งสารสื่อประสาทในสมองให้กลับมา มีรูปแบบที่ใกล้เคียงกับภาวะปกติที่ลดลง จึงพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ memantine อาจมีอาการดีขึ้นหลังใช้ยาไปแล้วประมาณ 14 วัน แม้ว่าระดับยาในเลือดสูงสุดจะเกิดขึ้นตั้งแต่วันแรกที่ใช้ยา^[22]

3. รีเซพเตอร์ที่เชื่อมโยงกับเอนไซม์ (enzyme-linked receptor)

รีเซพเตอร์ที่เชื่อมโยงกับเอนไซม์มีโครงสร้างหลัก 2 ส่วน คือ ส่วนที่อยู่ภายนอกเซลล์ (extracellular domain) ทำหน้าที่จับกับลิแกนด์ ซึ่งส่วนที่อยู่ภายนอกนี้จะเชื่อมโยงกับส่วนที่อยู่ภายในเซลล์ (cytoplasmic domain) ซึ่งทำหน้าที่ส่งต่อสัญญาณหลังจากรีเซพเตอร์ได้รับการกระตุ้นจากลิแกนด์ ทั้งนี้สามารถแบ่งรีเซพเตอร์ชนิดนี้ออกเป็น 2 กลุ่มย่อยตามลักษณะการทำงานของส่วนที่อยู่ภายในเซลล์ คือ กลุ่มที่ส่วนที่อยู่ในเซลล์ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ และกลุ่ม

ที่ส่วนที่อยู่ในเซลล์ไม่ได้ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ (รูปที่ 5) โดยแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างกันดังนี้

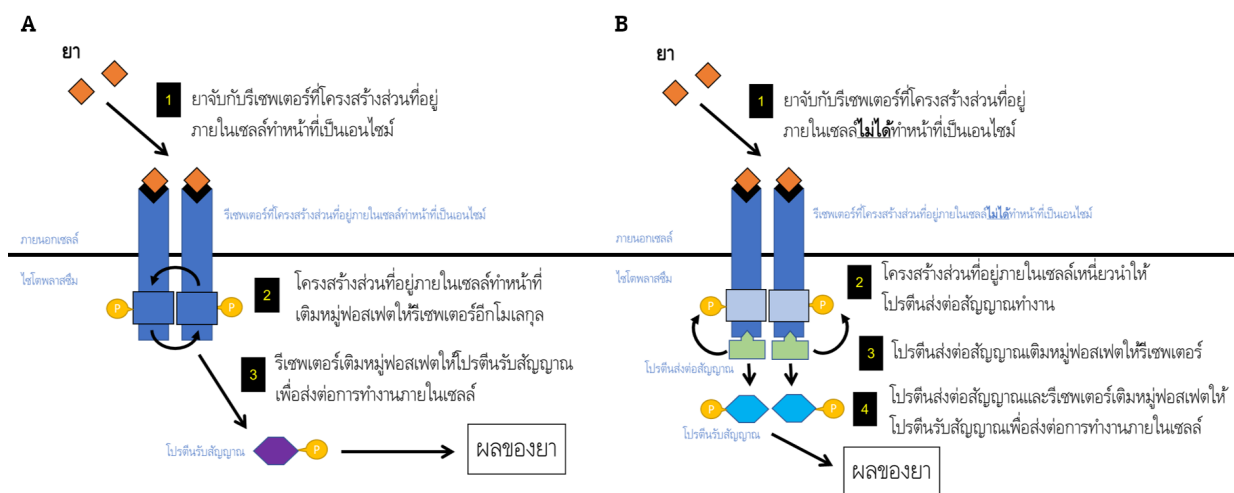
3.1 กลุ่มที่โครงสร้างส่วนที่อยู่ภายในเซลล์ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์

เมื่อยาทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์ที่ภายนอกของเซลล์ จะเกิดการส่งสัญญาณกระตุ้นให้เอนไซม์ด้านในทำงานก่อนที่จะเกิดผลของยานั้น ทั้งนี้เอนไซม์ที่ถูกกระตุ้นให้ทำงานเป็นส่วนหนึ่งในโครงสร้างของรีเซพเตอร์เอง (receptor-linked intrinsic enzyme activity) ตัวอย่างที่ทำงานผ่านการกระตุ้นเอนไซม์ซึ่งอยู่ที่ตัวรีเซพเตอร์เอง ได้แก่ อินซูลิน (insulin) โดยเมื่ออินซูลินกระตุ้นรีเซพเตอร์ที่เยื่อหุ้มเซลล์ รีเซพเตอร์ของอินซูลิน (insulin receptor) 2 โมเลกุลจะทำงานร่วมกันโดยส่งสัญญาณให้โครงสร้างส่วนที่อยู่ภายในเซลล์ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นเอนไซม์ทำงานด้วยการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับกรดอะมิโนไทโรซีน (tyrosine) ของรีเซพเตอร์ อีกโมเลกุลหนึ่ง เรียกปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟตว่า phosphorylation และเรียกเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟตว่า ไคเนส (kinase) จากนั้นเมื่อรีเซพเตอร์ถูกเติมหมู่ฟอสเฟตแล้วจะทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ซึ่งเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับกรดอะมิโนไทโรซีนของโปรตีนลำดับถัดมาซึ่งทำหน้าที่ส่งสัญญาณภายในเซลล์ (รูปที่ 5A) กรณีของอินซูลินเรียกโปรตีนที่ถูกเติมหมู่ฟอสเฟตด้วยรีเซพเตอร์ว่า insulin receptor substrate (IRS) ซึ่งโปรตีนนี้จะทำหน้าที่ส่งต่อสัญญาณภายในเซลล์ให้เกิดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของอินซูลิน เช่น เพิ่มการขนส่งกลูโคสเข้าสู่เซลล์ ลดระดับน้ำตาลในเลือด เป็นต้น^[23] จากลักษณะการทำงานเช่นนี้ทำให้นิยมเรียกรีเซพเตอร์กลุ่มนี้ว่า ไทโรซีนไคเนสรีเซพเตอร์ (receptor tyrosine kinase) แต่แท้จริงแล้วการทำงานของเอนไซม์ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของรีเซพเตอร์บางชนิดยังเกิดขึ้นด้วยการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับกรดอะมิโนเซรีน (serine) หรือเทรโอนิน (threonine) และเรียกโปรตีนกลุ่มนี้ว่า เซรีน/เทรโอนินไคเนสรีเซพเตอร์ (receptor serine/threonine kinase) เช่น รีเซพเตอร์ของ transforming growth factor beta (TGF-β)^[24]

รวมทั้งยังมีรีเซพเตอร์อีกกลุ่มที่ทำงานด้วยเอนไซม์กัวนิเลทไซคลาส (guanylate cyclase-coupled receptor) เพื่อเพิ่มปริมาณ cyclic guanosine monophosphate (cGMP) ซึ่งมีบทบาทควบคุมการทำงานภายในเซลล์ เช่น รีเซพเตอร์ของ atrial natriuretic factor^[25] อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มียาที่มีเป้าหมายการออกฤทธิ์ผ่านเซรีน/เทรโอนีนไคเนสรีเซพเตอร์และรีเซพเตอร์ที่ทำงานด้วยเอนไซม์กัวนิเลทไซคลาสโดยตรงในทางคลินิก

เนื่องจากไทโรซีนไคเนสรีเซพเตอร์ทำหน้าที่รับสัญญาณจากโกรทแฟคเตอร์ (growth factor) ชนิดต่าง ๆ และมีบทบาทในการกระตุ้นให้เซลล์เจริญเติบโต พัฒนา แบ่งตัว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเซลล์มะเร็งหลายชนิด ทำให้ในปัจจุบันมียาเคมีบำบัดมากมายที่ออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของไทโรซีนไคเนสรีเซพเตอร์ นิยมเรียกรักษาโรคมะเร็งด้วยการใช้ยากกลุ่มนี้ว่า การรักษาโรคมะเร็งแบบออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็ง (targeted cancer therapy) ทั้งนี้ยาที่ยับยั้งไทโรซีนไคเนสรีเซพเตอร์สามารถออกฤทธิ์โดยจับกับรีเซพเตอร์ส่วนที่อยู่ภายนอกเซลล์เพื่อขัดขวางไม่ให้

โกรทแฟคเตอร์ทำงาน เช่น trastuzumab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ที่จับกับรีเซพเตอร์ชนิด HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) ยับยั้งการจับของ epidermal growth factor ซึ่งกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งเติบโต ใช้สำหรับรักษามะเร็งเต้านม^[26] รวมทั้งยังมียาบางชนิดซึ่งเป็นโมเลกุลขนาดเล็กที่สามารถกระจายตัวเข้าไปภายในเซลล์เพื่อออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของรีเซพเตอร์ด้วยการขัดขวางปฏิกิริยาของเอนไซม์ภายในเซลล์ เช่น gefitinib ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับกรดอะมิโนไทโรซีนของรีเซพเตอร์ชนิด epidermal growth factor ทำให้แม้จะมี epidermal growth factor ที่ทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์จากภายนอกเซลล์ แต่ gefitinib จะยังสามารถขัดขวางการส่งสัญญาณภายในเซลล์ได้ ยานี้ได้รับข้อบ่งชี้สำหรับรักษามะเร็งปอด^[27] ทั้งนี้ยังมียาที่ออกฤทธิ์คล้ายคลึงกับ gefitinib แต่มีเป้าหมายที่ไทโรซีนไคเนสรีเซพเตอร์ชนิดอื่นอีกมากมายในปัจจุบัน เช่น imatinib, erlotinib, lapatinib เป็นต้น ซึ่งการที่ยาเหล่านี้มีชื่อลงท้ายว่า -tinib หมายถึง การออกฤทธิ์เป็น tyrosine kinase inhibitor นั่นเอง



รูปที่ 5 ภาพจำลองการทำงานของยาซึ่งออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์ที่เชื่อมโยงกับเอนไซม์ (enzyme-linked receptor) โดย A เป็นกลุ่มที่โครงสร้างส่วนที่อยู่ภายในเซลล์ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ และ B เป็นกลุ่มที่โครงสร้างส่วนที่อยู่ภายในเซลล์ไม่ได้ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ ซึ่งทั้งสองกลุ่มผลของยาเกิดขึ้นผ่านโปรตีนรับสัญญาณภายในเซลล์

3.2 กลุ่มที่โครงสร้างส่วนที่อยู่ในเซลล์ไม่ได้ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์

นอกจากรีเซพเตอร์ซึ่งมีการทำงานของเอนไซม์อยู่ที่ตัวรีเซพเตอร์เองแล้ว ยังมีรีเซพเตอร์อีกกลุ่มหนึ่งซึ่งไม่ได้มีการทำงานแบบเอนไซม์ที่ตัวโครงสร้างของรีเซพเตอร์เอง (non-receptor enzyme activity) แต่เมื่อเกิดการกระตุ้นที่รีเซพเตอร์ส่วนที่อยู่ภายนอกเซลล์จะส่งสัญญาณให้ส่วนที่อยู่ภายในเซลล์กระตุ้นให้โปรตีนที่ทำหน้าที่ส่งต่อสัญญาณ เช่น โปรตีนกลุ่ม Janus-kinases (JAKs) ซึ่งไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของรีเซพเตอร์ทำงานต่ออีกทอดหนึ่ง โดยโปรตีน JAKs จะอยู่ภายในเซลล์ ณ ตำแหน่งที่ใกล้ชิดกับรีเซพเตอร์และพร้อมจะทำงานทันทีที่ถูกกระตุ้นด้วยการทำหน้าที่เป็นเอนไซม์โคเนสที่เติมหมู่ฟอสเฟตให้กับกรดอะมิโนไทโรซีนของรีเซพเตอร์อีกที เมื่อรีเซพเตอร์ถูกเติมหมู่ฟอสเฟตแล้วจะทำให้โปรตีนอีกกลุ่มหนึ่งที่ชื่อว่า signal transducers and activators of transcription (STATs) เข้ามาอยู่ในบริเวณที่ใกล้กับรีเซพเตอร์ก่อนที่โปรตีน JAKs จะเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีน STATs จากนั้น STATs จะเคลื่อนที่เข้าสู่นิวเคลียสของเซลล์เพื่อควบคุมการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ agonist ต่อไป (รูปที่ 5B) ด้วยการที่ JAKs ทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟตให้กับกรดอะมิโนไทโรซีนซึ่งไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งในโครงสร้างของรีเซพเตอร์ ทำให้เรียก JAKs รวมทั้งโปรตีนอื่น ๆ ที่ทำงานในลักษณะเดียวกันภายในเซลล์ว่า non-receptor tyrosine kinase ตัวอย่างของยาซึ่งออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์กลุ่มนี้ได้แก่ ฮอร์โมนซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด เช่น erythropoietin และ colony-stimulating factors (CSFs) รวมถึงโกรทฮอร์โมน (somatropin)^[28]

ในปัจจุบันมียาที่มีเป้าหมายเพื่อลดการทำงานของไซโตไคน์ (cytokines) ซึ่งออกฤทธิ์ผ่านการทำงานของรีเซพเตอร์ชนิดนี้มากมาย เช่น anakinra ซึ่งเป็น monoclonal antibody ที่จับกับรีเซพเตอร์ชนิด interleukin-1 จึงลดการทำงานของ interleukin-1 ซึ่งกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาว

ชนิดต่าง ๆ ทำงานมากขึ้น จึงใช้ anakinra เพื่อลดการทำงานของเม็ดเลือดขาวซึ่งก่อให้เกิดการอักเสบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์^[29] นอกจากนี้ยังมียาที่สามารถกระจายตัวเข้าสู่เซลล์เพื่อยับยั้งการทำงานของ JAKs (JAK inhibitors) เช่น tofacitinib, baricitinib, ruxolitinib และ upadacitinib เป็นต้น ยาเหล่านี้ออกฤทธิ์ยับยั้ง JAKs ชนิดต่าง ๆ เพื่อลดการส่งสัญญาณของไซโตไคน์หลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบซึ่งทำงานผ่าน JAKs แต่ไม่เฉพาะเจาะจงกับไซโตไคน์ชนิดใดชนิดหนึ่งเหมือนยาที่จับกับรีเซพเตอร์ ซึ่งเป็น monoclonal antibody ในปัจจุบันยาเหล่านี้มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคที่เกิดจากการอักเสบเรื้อรังรวมถึงโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์^[30] เป็นที่น่าสังเกตว่าชื่อยากลุ่มนี้ลงท้ายด้วย -tinib เนื่องจากเป็น tyrosine kinase inhibitor เช่นเดียวกัน แม้จะไม่ได้ยับยั้งที่รีเซพเตอร์

การทำงานของรีเซพเตอร์ที่เชื่อมโยงกับเอนไซม์มักถูกจำกัดด้วยกระบวนการลดจำนวนรีเซพเตอร์ลง (receptor down-regulation) กระบวนการนี้เกิดขึ้นจากการที่ลิแกนด์ซึ่งทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์เหนียวทำให้เกิดการเคลื่อนที่จากเยื่อหุ้มเซลล์เข้าสู่ไซโตพลาสซึม (endocytosis) เพื่อเข้าสู่ขั้นตอนการทำลาย (degradation) ของรีเซพเตอร์รวมทั้งลิแกนด์ที่จับอยู่ด้วย ดังนั้นหากกระบวนการสร้างรีเซพเตอร์ใหม่เกิดขึ้นด้วยอัตราที่ช้ากว่าการถูกทำลายฤทธิ์ของยาที่ออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์ชนิดนี้จะลดลงนำไปสู่การเกิดภาวะดื้อต่อยา เช่น ในผู้ป่วยที่มีภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) ซึ่งเกิดจากการทำลายรีเซพเตอร์ของอินซูลินที่เร็วกว่าการสร้างขึ้นใหม่ ร่างกายจึงตอบสนองด้วยการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินมากขึ้นนั่นเอง^[23] ทั้งนี้การทำงานของรีเซพเตอร์ที่เชื่อมโยงกับเอนไซม์แต่ละชนิดมีรายละเอียดที่แตกต่างกันอีกมากมาย เช่น การจับกับลิแกนด์อาจเกิดจากรีเซพเตอร์มากกว่าหนึ่งชนิดทำงานร่วมกัน รวมทั้งการส่งต่อสัญญาณให้โปรตีนภายในเซลล์ชนิดอื่นนอกจาก IRS, JAKs และ STATs ที่ได้ยกตัวอย่างไว้ ซึ่งบทความนี้ไม่อาจกล่าวถึงได้อย่างครบถ้วน

4. รีเซพเตอร์ที่จับคู่กับจีโปรตีน

(G protein-coupled receptor)

ยาจำนวนมากออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์ที่จับคู่กับจีโปรตีน (G protein-coupled receptor, GPCR) รีเซพเตอร์กลุ่มนี้มีโครงสร้างเป็นโปรตีนสายยาวที่พาดผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ 7 ครั้ง (seven-transmembrane) ทำให้อาจเรียกรีเซพเตอร์กลุ่มนี้ว่ามีลักษณะคล้ายงู (serpentine) โดยโครงสร้างของรีเซพเตอร์ส่วนที่อยู่ภายนอกเซลล์ทำหน้าที่จับกับลิแกนด์ ส่วนโครงสร้างส่วนที่อยู่ด้านในไซโตพลาสซึมมีส่วนที่เชื่อมโยงกับจีโปรตีน (guanine nucleotide-binding proteins, G protein) ซึ่งจับคู่กันอยู่ เมื่อ agonist ทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์ทำให้ guanosine diphosphate (GDP) หลุดออกจากจีโปรตีน ก่อนที่ guanosine triphosphate (GTP) จะเข้ามาจับแทนที่ เมื่อมี GTP จับอยู่จีโปรตีนจะแยกออกจากการจับคู่กับรีเซพเตอร์เพื่อไปควบคุมเอนไซม์ โปรตีน หรือไอออนแชนเนลที่ตอบสนองการทำงานของเซลล์ผ่านการเปลี่ยนแปลงปริมาณของตัวส่งสัญญาณลำดับที่สอง (secondary messengers) ภายในเซลล์ต่อไป จีโปรตีนประกอบด้วย 3 หน่วยย่อย ได้แก่ แอลฟา (α) บีตา (β) และแกมมา (γ) โดยอาจแบ่งประเภทของจีโปรตีนตามการทำงานของหน่วยย่อยแอลฟาเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ 1) G_{α_s} ซึ่งกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์อะดีโนซิลิไซคลาส (adenylyl cyclase) ส่งผลเพิ่มปริมาณ cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 2) G_{α_i} ซึ่งยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะดีโนซิลิไซคลาส ส่งผลลดปริมาณ cAMP 3) G_{α_q} ซึ่งกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟไลเปสซี (phospholipase C) ส่งผลเพิ่มปริมาณของตัวส่งสัญญาณลำดับที่สองหลายชนิดก่อนจะทำให้ปริมาณแคลเซียมในเซลล์สูงขึ้น และ 4) $G_{\alpha_{12/13}}$ ซึ่งจับคู่กับโปรตีน guanine nucleotide exchange factors (GEFs) ส่งผลกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ที่ชื่อ small GTPase ทั้งนี้โปรตีนกลุ่ม Ras ซึ่งมีบทบาทในการเหนี่ยวนำให้เซลล์เจริญเติบโตและเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเป็นตัวอย่างของ small GTPase ซึ่งเป็นที่รู้จักกันมากในปัจจุบัน สำหรับบทบาทของหน่วย

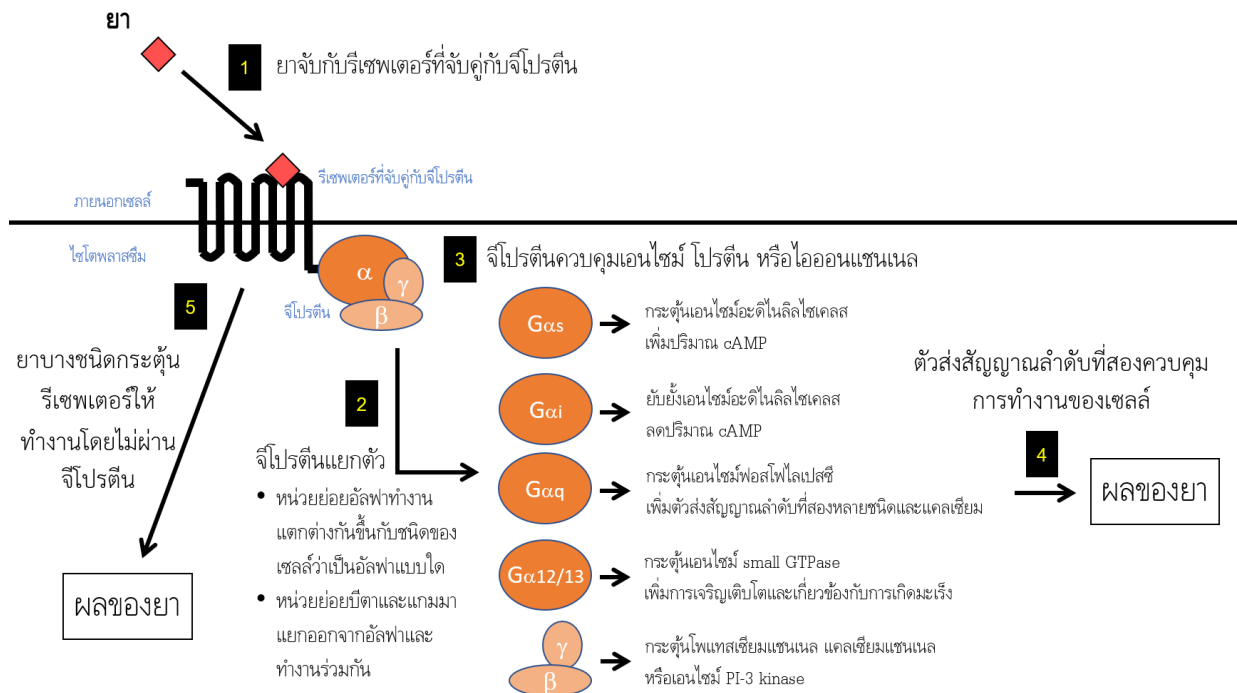
ย่อยบีตาและแกมมายังไม่ชัดเจนนักเมื่อเปรียบเทียบกับหน่วยย่อยแอลฟา แต่เชื่อว่าหน่วยย่อยบีตาและแกมมาทำงานร่วมกันและส่งผลให้เกิดการทำงานของโพแทสเซียม แชนเนล แคลเซียมแชนเนล รวมทั้งเอนไซม์ PI-3 kinase ในเซลล์บางชนิด^[31] (รูปที่ 6) ทั้งนี้การทำงานของจีโปรตีนยังมีรายละเอียดและความหลากหลายอีกมากมายที่ไม่อาจกล่าวถึงได้ครบถ้วนในบทความนี้ อย่างไรก็ตามเนื่องจาก G_{α_s} , G_{α_i} และ G_{α_q} เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยามากมาย ในปัจจุบัน บทความนี้จึงกล่าวถึงหลักการออกฤทธิ์ของยาผ่านรีเซพเตอร์ที่จับคู่กับจีโปรตีนทั้งสามกลุ่ม รวมทั้งการออกฤทธิ์ของยาที่ไม่ผ่านจีโปรตีน ดังนี้

4.1 กลุ่มที่จับคู่กับ G_{α_s} หรือ G_{α_i}

เมื่อ G_{α_s} หรือ G_{α_i} ส่งผลเปลี่ยนแปลงปริมาณ cAMP ภายในเซลล์แล้ว โปรตีนสำคัญที่ถูกกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานจากปริมาณ cAMP ได้แก่ cAMP-dependent protein kinase ซึ่งทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีนลำดับถัดไป อีกชนิดหนึ่ง สำหรับ cAMP-dependent protein kinase ที่เป็นเป้าหมายในการเติมหมู่ฟอสเฟตซึ่งรู้จักกันดี ได้แก่ กลุ่มเอนไซม์ protein kinase A (PKA) ซึ่งเป็นชื่อเรียกเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟตจากอิทธิพลของ cAMP ตัวอย่างเช่นการออกฤทธิ์ของ dobutamine ซึ่งเป็น agonist ของรีเซพเตอร์ชนิด β_1 -adrenergic ที่จับคู่อยู่กับ G_{α_s} ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ส่งผลให้ปริมาณ cAMP ภายในเซลล์สูงขึ้น กระตุ้นการทำงานของ PKA จากนั้น PKA จึงไปเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับแคลเซียมแชนเนลของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เมื่อแคลเซียมแชนเนลได้รับการเติมหมู่ฟอสเฟตจะทำให้แชนเนลเปิดและระดับแคลเซียมในเซลล์มากขึ้น หัวใจจึงบีบตัวได้ดีขึ้น ใช้ dobutamine สำหรับกระตุ้นหัวใจในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจหยุดเต้น^[32] ส่วน acetylcholine ซึ่งเป็น agonist ของรีเซพเตอร์ชนิด M_2 -muscarinic ที่จับคู่อยู่กับ G_{α_i} ที่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ส่งผลให้ปริมาณ cAMP ภายในเซลล์ลดลง ลดการทำงานของ PKA และทำให้หัวใจบีบตัวได้น้อยลงตามลำดับ ทั้งนี้ยาฆ่าแมลงซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase

และมีผลเพิ่มปริมาณ acetylcholine ที่หัวใจจึงทำให้ผู้ที่เกิดพิษจากยาฆ่าแมลงกลุ่มนี้เสียชีวิตได้จากภาวะหัวใจหยุดเต้นหรือเต้นผิดปกติ ดังนั้น atropine ซึ่งเป็น antagonist ของรีเซพเตอร์ชนิด M_2 -muscarinic จึงเป็นหนึ่งในยาต้านพิษของยาฆ่าแมลงเหล่านี้^[33] ทั้งนี้ยังมียาอีกมากมายที่ออกฤทธิ์

ผ่านการทำงานของ $G_{\alpha_s}/G_{\alpha_i}$ -cAMP-PKA ตามลำดับ เช่น ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม beta-blockers ซึ่งเป็น antagonist ของรีเซพเตอร์ชนิด β_1 -adrenergic ซึ่งจับคู่กับ G_{α_s} ^[34] รวมทั้งยาแก้ปวดกลุ่มโอปิออยด์ซึ่งเป็น agonist ของรีเซพเตอร์ชนิด μ -opioid ซึ่งจับคู่กับ G_{α_i} ^[6] เป็นต้น



รูปที่ 6 ภาพจำลองการทำงานของยาซึ่งออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์ที่จับคู่กับจีโปรตีน (G protein-coupled receptor) ซึ่งผลของยาเกิดขึ้นผ่านจีโปรตีนซึ่งควบคุมตัวส่งสัญญาณลำดับที่สอง หรือในบางกรณีอาจเกิดขึ้นโดยไม่ผ่านจีโปรตีน

4.2 กลุ่มที่จับคู่กับ G_{α_q}

เมื่อ G_{α_q} ถูกกระตุ้นทำให้เอนไซม์ฟอสโฟไลเปสซีทำงานโดยการสลาย phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP_2) ซึ่งเป็นหนึ่งในองค์ประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ได้เป็นตัวส่งสัญญาณลำดับที่สอง คือ inositol-1,4,5-trisphosphate (IP_3) และ diacylglycerol (DAG) โดย IP_3 จะกระตุ้นการหลั่งแคลเซียมที่เก็บสะสมอยู่ในเซลล์ให้ไปจับกับโปรตีน calmodulin เพื่อทำหน้าที่กระตุ้นเอนไซม์ในลำดับถัดไป เรียกโปรตีนที่ได้รับการกระตุ้นด้วยแคลเซียมในเซลล์ว่า calcium-dependent protein kinases ส่วน DAG จะกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์กลุ่ม protein kinase C (PKC) ซึ่งเป็น

ชื่อเรียกเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟตจากอิทธิพลของแคลเซียมในเซลล์ โดยยาที่ออกฤทธิ์ควบคุมการหดและคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ดังเช่นการหดตัวของหลอดเลือดเกิดขึ้นจากฤทธิ์ของ acetylcholine ที่เป็น agonist ของรีเซพเตอร์ชนิด M_3 -muscarinic ที่จับคู่อยู่กับ G_{α_q} แล้วส่งผลกระตุ้นการสร้างตัวส่งสัญญาณลำดับที่สองดังที่กล่าวไว้ข้างต้นจนทำให้ระดับแคลเซียมในเซลล์สูงขึ้น จากนั้นโปรตีน calmodulin จึงไปกระตุ้นให้เอนไซม์ myosin light-chain kinase ทำงานด้วยการเติมหมู่ฟอสเฟตให้โปรตีน myosin light-chain เพื่อทำปฏิกิริยากับโปรตีน actin เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อที่หลอดเลือด ดังนั้น ipratropium และ

tiotropium ซึ่งออกฤทธิ์เป็น antagonist ของรีเซพเตอร์ชนิด M_3 -muscarinic จึงใช้เป็นยาขยายหลอดลมในโรคหืดเนื่องจากมีผลระดับแคลเซียมในเซลล์จนส่งผลให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดลมนั้นเอง^[35] สำหรับตัวอย่างของยาอื่นที่ออกฤทธิ์ผ่าน G_{α_q} ได้แก่ ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs)^[36] ยาขยายหลอดเลือดกลุ่ม α_1 -adrenergic antagonist^[11] และยาต้านฮีสตามีน (anti-histamines) กลุ่ม H_1 antagonists^[7] เป็นต้น

ฤทธิ์ของยาที่ออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์ที่จับคู่กับจีโปรตีน มักลดลงอย่างรวดเร็วแม้ยาจะยังคงจับกับรีเซพเตอร์อยู่ (receptor desensitization) มีหลายทฤษฎีที่อธิบายปรากฏการณ์นี้ แต่ที่รู้จักกันมาอย่างยาวนาน คือ การเติมหมู่ฟอสเฟตที่ตัวรีเซพเตอร์เองด้วยการทำงานของโปรตีนกลุ่มที่ชื่อว่า G protein-coupled receptor kinases (GRKs) ซึ่งส่งผลให้โปรตีนอีกชนิดหนึ่งที่ชื่อ β -arrestin มาจับที่รีเซพเตอร์แทนจีโปรตีน ดังนั้นการส่งสัญญาณภายในเซลล์จึงลดลง ทำให้เมื่อใช้ยาที่ออกฤทธิ์เป็น agonist ต่อรีเซพเตอร์ที่จับคู่กับจีโปรตีนแบบต่อเนื่องจะพบว่าผลของยาค่อย ๆ ลดลง (tolerance) เช่น ผู้ป่วยโรคหืดที่ใช้ salbutamol ซึ่งออกฤทธิ์เป็น agonist ต่อรีเซพเตอร์ชนิด β_2 -adrenergic เพื่อขยายหลอดลมจะได้ผลของยาลดลงและอาจจำเป็นต้องเปลี่ยนยาหรือใช้ยาที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกอื่นร่วมด้วยเมื่อเวลาผ่านไป^[37]

4.3 กลุ่มที่ออกฤทธิ์โดยไม่ผ่านจีโปรตีน

เป็นที่น่าสนใจว่าเมื่อ β -arrestin จับกับรีเซพเตอร์บางชนิดแล้ว ยังสามารถทำหน้าที่ส่งสัญญาณให้เซลล์ทำงานในอีกลักษณะหนึ่งโดยไม่ผ่านจีโปรตีน (G protein receptor-independent) ตัวอย่างเช่น carvedilol ซึ่งเป็นยากกลุ่ม β -blockers ที่ยับยั้งทั้งรีเซพเตอร์ชนิด β_1 -adrenergic, β_2 -adrenergic และ α_1 -adrenergic แต่ที่รีเซพเตอร์ชนิด β_1 -adrenergic พบว่า carvedilol กลับแสดงฤทธิ์เป็น agonist กระตุ้นให้รีเซพเตอร์ทำงานผ่าน β -arrestin จนนำไปสู่การกระตุ้นให้รีเซพเตอร์ของ epidermal growth factor ทำงาน

เพิ่มการสร้าง nitric oxide นำไปสู่ฤทธิ์ขยายหลอดเลือดของ carvedilol แตกต่างจาก β -blockers ชนิดอื่นซึ่งไม่ทำให้เกิดผลนี้^[38] จะเห็นได้ว่า carvedilol มีอคติ (bias) ในการเหนี่ยวนำให้เกิดการส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านรีเซพเตอร์ชนิด β_1 -adrenergic ให้ผ่าน β -arrestin มากกว่าจีโปรตีน เรียกการทำงานของยาในลักษณะนี้ว่าเป็น biased agonist (อาจเรียกเป็น functional agonist จากผลกระตุ้นรีเซพเตอร์ต่อการทำงานอย่างใดอย่างหนึ่ง) ทั้งนี้การศึกษาในระยะหลังพบข้อมูลว่ามียาที่เคยใช้กันมาอย่างยาวนานซึ่งมีคุณสมบัติในลักษณะนี้เพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ เช่น tianeptine ซึ่งเชื่อว่าเป็นยาต้านซึมเศร้าจากการเป็น biased agonist ของรีเซพเตอร์ชนิด μ -opioid^[39]

บทสรุป

รีเซพเตอร์เป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาจำนวนมากในปัจจุบัน การแบ่งประเภทของยาโดยใช้ผลของปฏิกิริยาระหว่างยากับรีเซพเตอร์ทำให้สามารถแบ่งยาได้เป็น 2 ประเภทคือ agonists ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของรีเซพเตอร์ และ antagonists ซึ่งมีฤทธิ์ต้านการทำงานของรีเซพเตอร์ อย่างไรก็ตามด้วยความรู้ทางเภสัชวิทยาในปัจจุบันทำให้การแบ่งยาโดยใช้หลักเกณฑ์ดั้งเดิมนี้อาจไม่เพียงพอที่จะจัดยาซึ่งออกฤทธิ์เป็น inverse agonists และ biased agonists (functional agonists) เข้าเป็นกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งได้อย่างชัดเจน ดังนั้นข้อมูลการออกฤทธิ์ที่เฉพาะเจาะจงของยาแต่ละชนิดจึงมีส่วนสำคัญที่จะทำให้ทราบถึงการส่งสัญญาณภายในเซลล์ รวมทั้งผลทางเภสัชวิทยาที่เกิดขึ้นหลังยาทำปฏิกิริยากับรีเซพเตอร์แต่ละประเภทได้อย่างถูกต้อง

เอกสารอ้างอิง

1. Simpson D, Curran MP, Perry CM. Letrozole: a review of its use in postmenopausal women with breast cancer. *Drugs* 2004; 64(11):1213-30.
2. Abdel- Aziz Y, Metz DC, Howden CW. Review article: potassium-competitive acid blockers for the

- treatment of acid-related disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53(7):794-809.
3. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, Vrettou A-R, Zacharoulis A, Kolokathis F, et al. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Curr Pharm Des* 2018; 24(6):659-63.
 4. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Ultra-LABAs for the treatment of asthma. *Respir Med* 2019; 156:47-52.
 5. Cornett EM, Novitch MB, Brunk AJ, Davidson KS, Menard BL, Urman RD, et al. New benzodiazepines for sedation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2018; 32(2):149-64.
 6. Infantino R, Mattia C, Locarini P, Pastore AL, Maione S, Luongo L. Buprenorphine: Far Beyond the “Ceiling.” *Biomolecules* 2021; 11(6):816.
 7. Tiligada E, Ennis M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. *Br J Pharmacol* 2020; 177(3):469-89.
 8. Sharbaf Shoar N, Bistas KG, Saadabadi A. Flumazenil [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jan 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470180/>
 9. BreLOT A, Chakrabarti LA. CCR5 Revisited: How Mechanisms of HIV Entry Govern AIDS Pathogenesis. *J Mol Biol* 2018; 430(17):2557-89.
 10. Yoham AL, Casadesus D. Phenoxybenzamine [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jan 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560667/>
 11. Kim J, Nguyen H. Doxazosin [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jan 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557459/>
 12. Applefield D, Krishnan S. Protamine [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jan 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547753/>
 13. Bonaventura A, Montecucco F. Steroid- induced hyperglycemia: An underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 139:203-20.
 14. Meijer OC, Koorneef LL, Kroon J. Glucocorticoid receptor modulators. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018; 79(3):107-11.
 15. Landis MN. Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne: Update on Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21(3):411-9.
 16. Brazzell RK, Colburn WA. Pharmacokinetics of the retinoids isotretinoin and etretinate. A comparative review. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6(4 Pt 2 Suppl): 643-51.
 17. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, et al. Steroidal and non- steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021; 42(2):152-61.
 18. Liu JH. Selective estrogen receptor modulators (SERMS): keys to understanding their function. *Menopause* 2020; 27(10):1171-6.
 19. Jordan CJ, Xi Z-X. Discovery and development of varenicline for smoking cessation. *Expert Opin Drug Discov* 2018; 13(7):671-83.
 20. Basak S, Gicheru Y, Kapoor A, Mayer ML, Filizola M, Chakrapani S. Molecular mechanism of setron-mediated inhibition of full-length 5-HT_{3A} receptor. *Nat Commun* 2019; 10(1):3225.
 21. Triggle DJ. Calcium channel antagonists: clinical uses -past, present and future. *Biochem Pharmacol* 2007; 74(1):1-9.
 22. Song X, Jensen MØ, Jogini V, Stein RA, Lee C-H, Mchaourab HS, et al. Mechanism of NMDA receptor channel block by MK-801 and memantine. *Nature* 2018; 556(7702):515-9.
 23. Posner BI. Insulin Signalling: The Inside Story. *Can J Diabetes* 2017; 41(1):108-13.

24. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF- β Signaling. *Biomolecules* 2020; 10(3):E487.
25. Cannone V, Cabassi A, Volpi R, Burnett JC, Jr. Atrial Natriuretic Peptide: A Molecular Target of Novel Therapeutic Approaches to Cardio-Metabolic Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20(13):E3265.
26. Kreutzfeldt J, Rozeboom B, Dey N, De P. The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies. *Am J Cancer Res* 2020; 10(4):1045-67.
27. Rawluk J, Waller CF. Gefitinib. *Recent Results Cancer Res* 2018; 211:235-46.
28. Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/ STAT pathway. *Protein Sci* 2018; 27(12):1984-2009.
29. Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol* 2018; 9:1157.
30. Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol* 2020; 80:106210.
31. Wang W, Qiao Y, Li Z. New Insights into Modes of GPCR Activation. *Trends Pharmacol Sci* 2018; 39(4):367-86.
32. Ashkar H, Adnan G, Makaryus AN. Dobutamine [Internet]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jan 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470431/>
33. Worek F, Thiermann H, Wille T. Organophosphorus compounds and oximes: a critical review. *Arch Toxicol* 2020; 94(7):2275-92.
34. Ali DC, Naveed M, Gordon A, Majeed F, Saeed M, Ogbuke MI, et al. β -Adrenergic receptor, an essential target in cardiovascular diseases. *Heart Fail Rev* 2020; 25(2):343-54.
35. Wendell SG, Fan H, Zhang C. G Protein-Coupled Receptors in Asthma Therapy: Pharmacology and Drug Action. *Pharmacol Rev* 2020; 72(1):1-49.
36. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T, Rizzo V, et al. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev* 2018; 98(3):1627-738.
37. Billington CK, Penn RB, Hall IP. β 2-agonists. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 237:23-40.
38. Andresen BT. A Pharmacological Primer of Biased Agonism. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2011; 11(2):92-8.
39. Samuels BA, Nautiyal KM, Kruegel AC, Levinstein MR, Magalong VM, Gassaway MM, et al. The Behavioral Effects of the Antidepressant Tianeptine Require the Mu-Opioid Receptor. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42(10):2052-63.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-006-04-2565

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 5 เมษายน 2565

วันที่หมดอายุ: 4 เมษายน 2566

Drug-induced liver injury: a brief overview for pharmacists

ศุภทัต ชุมนุมวัฒน์

ภ.บ., Pharm.D.

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

Drug-induced liver injury (DILI) เป็นการบาดเจ็บของตับที่เกิดจากยา และเป็นปัญหาที่พบได้เป็นระยะในการปฏิบัติงานของเภสัชกร รูปแบบของการเกิด DILI นั้นมีความหลากหลาย เช่น intrinsic, idiopathic, hepatocellular, cholestatic หรือ mixed DILI และอาจมีความจำเพาะกับการใช้ยาบางชนิด ดังนั้นเภสัชกรจึงควรทราบความสัมพันธ์ดังกล่าว รวมไปถึงระยะเวลาในการก่อปัญหา และเมื่อเกิดปัญหา DILI ขึ้น เภสัชกรควรทำการประสานรายการยา สอบถามรายละเอียดที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติม จัดทำไทม์ไลน์สำหรับยาที่สงสัยทั้งหมด เพื่อทำการประเมินโอกาสในการเป็นสาเหตุของยาที่ชักประวัติได้ทั้งหมด (causality assessment) จากการใช้เครื่องมือ เช่น CIOMS-RUCAM ร่วมกับการประเมินผู้ป่วย ปรีกษาแพทย์เพื่อประเมินความจำเป็นในการวินิจฉัยเพิ่มเติมก่อนจะสรุปความเห็นและดำเนินการป้องกันปัญหา DILI ซ้ำจากยาชนิดเดิม

คำสำคัญ

Drug-induced liver injury, causality assessment, hepatotoxicity, liver failure

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านทราบประเด็นดังนี้

1. นิยามของ drug-induced liver injury (DILI) ในปัจจุบัน
2. ลักษณะ (phenotype) ของผู้ป่วย DILI และระดับความรุนแรงของปัญหา
3. ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด DILI สำหรับผู้ป่วยแต่ละราย
4. เครื่องมือที่ใช้ประเมินความเป็นสาเหตุของยาที่ทำให้เกิด DILI
5. แนวทางการจัดการ DILI ที่เกี่ยวข้องกับเภสัชกร

บทนำ

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug event, ADE) เป็นปัญหาทางยา (drug-related problem, DRP) ที่เภสัชกรพบได้บ่อยในระหว่างปฏิบัติงาน ซึ่งรูปแบบของ ADE นั้นมีหลากหลายชนิด เช่น อาการข้างเคียงของยา อาการพิษจากยา แพ้ยา ปฏิกริยาระหว่างยา ซึ่ง ADE เหล่านี้อาจแบ่งออกเป็นสองประเภทใหญ่ คือ 1) type A ADE ซึ่งเป็นเหตุการณ์ที่คาดเดาได้และสัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และ 2) type B ADE ที่เป็นเหตุการณ์ที่มักคาดเดาไม่ได้ อาจเกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immunologic reaction) หรือไม่ทราบสาเหตุ (idiosyncratic reaction) โดยยาทุกชนิดสามารถทำให้เกิด ADE ได้ทั้งสองประเภท ในอัตราที่แตกต่างกันไป ความท้าทายในการจัดการปัญหา ADE เริ่มตั้งแต่การวินิจฉัยและประเมินความเป็นสาเหตุของปัญหา (causality assessment) ซึ่ง drug-induced liver injury (DILI) เป็น ADE ที่มีปัญหาความซับซ้อนในการวินิจฉัย และส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยได้มากไม่แพ้ปัญหาการแพ้ยา ดังนั้นเภสัชกร จึงควรทราบแนวทางในการประเมินหาสาเหตุของ DILI เพื่อให้การจัดการปัญหามีความชัดเจน

และช่วยป้องกันการเกิดปัญหา ADE ซ้ำซ้อนในอนาคตให้กับผู้ป่วย

Drug-induced liver injury (DILI) คืออะไร

DILI คือ การบาดเจ็บหรือความเสียหายที่เกิดขึ้นกับตับ อันเป็นเหตุมาจากการได้รับยา สมุนไพร หรือสารแปลกปลอม (xenobiotic)¹ ซึ่งส่งผลทำให้เกิดความผิดปกติของค่าทางห้องปฏิบัติการ หรือทำให้การทำงานของตับผิดปกติหรือเสียหายไป โดยกลไกในการเกิด DILI นั้นเริ่มจากการที่ยาหรือสารที่มีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดี (lipophilic drug/substances) ถูกเปลี่ยนสภาพให้กลายเป็นเมตาบอไลต์ที่เป็นพิษ (toxic metabolite) ที่สามารถจับกับโปรตีนของไมโทคอนเดรียด้วยพันธะโควาเลนต์ เหนี่ยวนำให้มีการผลิต reactive oxygen species (ROS) เพิ่มขึ้น เกิดเป็นภาวะเครียดของส่วนต่าง ๆ ในเซลล์ตับ โดยเฉพาะ mitochondria และ endoplasmic reticulum ทำให้เกิดการตายของเซลล์ทั้งในลักษณะของ necrosis และ apoptosis ได้ เรียกการเกิดปัญหาลักษณะนี้ว่า “intrinsic DILI” อย่างไรก็ตามในบางครั้งร่างกายสามารถปรับตัวรับกับความเครียดในเซลล์ตับได้ (adaptive response) ทำให้มีการตายของเซลล์ตับเพียงชั่วคราวและสามารถฟื้นฟูกลับมาเป็นปกติได้ นอกจากนี้ metabolite ของยาในบางครั้งอาจกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immune system) ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ตับ โดยเฉพาะในผู้ที่มีลักษณะทางพันธุกรรมที่ส่งเสริมให้เกิดความเป็นพิษต่อตับได้มากขึ้น (genetic susceptibility) เรียกการเกิดปัญหาในลักษณะนี้ว่า “idiosyncratic DILI” เนื่องจากมักไม่สามารถคาดการณ์การเกิดปัญหาได้ ตัวอย่างของยาที่ทำให้เกิด intrinsic DILI และ idiosyncratic DILI แสดงดังตารางที่ 1 ซึ่งยาบางชนิดสามารถทำให้เกิด DILI ได้ทั้งสองรูปแบบ เช่น amiodarone หรือยาในกลุ่ม statin²

ตารางที่ 1 ตัวอย่างยาที่มีรายงานทำให้เกิด drug-induced liver injury (DILI)

Intrinsic DILI	Idiosyncratic DILI		
Amiodarone*	Allopurinol	Isoniazid	Pyrazinamide
Anabolic steroids	Amiodarone*	Ketoconazole	Propylthiouracil
Antimetabolites	Amoxicillin-Clavulanate	Leflunomide	Statins*
HAART drugs	Bosentan	Lisinopril	Sulfonamides
Heparins	Dantrolene	Lapatinib	Terbinafine
Nicotinic acid	Diclofenac	Methyldopa	Ticlopidine
Paracetamol	Disulfiram	Minocycline	Tolvaptan
Statins*	Felbamate	Nitrofurantoin	Tolcapone
Valproic acid	Fenofibrate	Pazopanib	
	Flutamide	Phenytoin	

*ยาที่ทำให้เกิด drug-induced liver injury ได้ทั้งสองประเภท

HAART = Highly active antiretroviral therapy

ระบาดวิทยาของการเกิด DILI

อุบัติการณ์

การระบุอุบัติการณ์การเกิด DILI ที่แท้จริงนั้นทำได้ยาก เนื่องจากความซับซ้อนของการวินิจฉัยและการรายงานที่อาจต่ำกว่าความเป็นจริง ประกอบกับปัจจัยความแตกต่างของแต่ละกลุ่มประชากรที่ศึกษา เช่น การใช้ยา ลักษณะทางพันธุกรรม หรือแม้แต่รูปแบบงานวิจัยและแหล่งที่มาของข้อมูล โดยอุบัติการณ์ของการเกิด DILI ที่มีรายงานอยู่ในช่วง 1-19 รายต่อประชากร 100,000 คนต่อปี^{2,3} สำหรับประเทศไทย สหิติจากฐานข้อมูลของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ในช่วงปีพ.ศ. 2552-2556⁴ พบว่าอัตราการเกิด DILI ที่จำเป็นต้องรักษาแบบผู้ป่วยในโดยเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 0.12 ของจำนวนครั้งของการรักษาแบบผู้ป่วยในต่อปี ซึ่งตัวเลขดังกล่าวอาจถูกมองว่าเป็นตัวเลขที่ต่ำ แต่หากพิจารณาจากข้อมูลดิบจะพบว่าในแต่ละปีจะมีผู้เข้ารับการรักษาตัวจาก DILI ประมาณ 1,300 ครั้งต่อปี โดยในจำนวนนี้จะเสียชีวิตใน

โรงพยาบาลและภายใน 90 วันหลังจากเข้ารับการรักษา ร้อยละ 3.4 และ 17.2 ตามลำดับ และยาที่เป็นสาเหตุของการเกิด DILI มากที่สุดคือยาพาราเซตามอล (ร้อยละ 35) และยารักษาวัณโรค (ร้อยละ 34.7)

ระดับความรุนแรงและพยากรณ์โรคของ DILI

การประเมินความรุนแรงของ DILI อาศัยการพิจารณาจาก 2 ส่วน ได้แก่ 1) อาการ หรืออาการแสดง เช่น ตัวเหลือง-ตาเหลือง มีภาวะ encephalopathy ภาวะเลือดออก หรือท้องมาน ซึ่งเป็นสิ่งบ่งชี้ถึงอาการในระดับที่รุนแรง รวมถึงอาการที่ไม่จำเพาะ เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย ไข้ ผื่น ก็ควรได้รับการพิจารณาเช่นกัน เนื่องจากมีหลักฐานว่าอาจสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิกที่ไม่ดี² และ 2) ผลทางห้องปฏิบัติการ เช่น total และ conjugate bilirubin, international normalized ratio (INR), prothrombin time (PT), albumin ซึ่งเป็นค่าที่แสดงสัญญาณของการเกิด DILI ในระดับรุนแรงได้ดี โดยเฉพาะค่า INR อีกทั้งค่าเอนไซม์ตับ

เช่น alanine aminotransferase (ALT) และ alkaline phosphatase (ALP) ยังเป็นสิ่งที่ควรพิจารณาควบคู่ไปด้วย อย่างไรก็ตาม การพิจารณาการเพิ่มขึ้นของค่า AST/ALT เพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอในการที่จะระบุระดับความรุนแรงของ DILI เนื่องจากผู้ป่วยบางรายไม่มีอาการแสดงทางคลินิกที่ผิดปกติแม้ว่าค่าทางห้องปฏิบัติการจะผิดปกติก็ตาม เช่น ผู้ที่ใช้ยา cholestyramine, heparins, หรือ tacrine ที่อาจพบการเพิ่มระดับเอนไซม์ ALT เล็กน้อยโดยไม่พบอาการผิดปกติหรือดีซ่าน²

ปัจจุบันมีการนำเสนอการแบ่งระดับความรุนแรงของ DILI ไว้อยู่ 2 ระบบ โดย United States (US) Drug-Induced Liver Injury Network⁵ และ International DILI Expert Working Group⁶ ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งทั้งสองระบบแบ่งระดับความรุนแรงจากค่า liver enzyme, total bilirubin, INR รวมถึงอาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับ DILI การเกิด organ failure การปลูกถ่ายตับ หรือการเสียชีวิต อนึ่งการแบ่งระดับความรุนแรงของทั้งสองระบบนี้มีความแตกต่างกันในแง่ของจำนวนระดับความรุนแรง ค่าจุดตัด (cutoff) ของค่าทางห้องปฏิบัติการบางชนิด และสถานะของการรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วย ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนว่าระบบการประเมินใดมีความเหมาะสมมากกว่ากัน ดังนั้นในทางปฏิบัติเภสัชกรและบุคลากรสาธารณสุขในทีมควรพิจารณาร่วมกันว่าจะใช้ระบบการประเมินใด และเมื่อเลือกใช้แล้วควรใช้กับผู้ป่วยทุกรายและใช้อย่างต่อเนื่องเพื่อให้เกิดความสอดคล้องของการประเมินและการจัดการผู้ป่วย รวมถึงการเก็บและวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อพัฒนาคุณภาพการบริการผู้ป่วยในอนาคต

ระดับความรุนแรงที่มากขึ้นของ DILI นั้นสัมพันธ์กับโอกาสในการเสียชีวิตหรือเกิดผลลัพธ์อันไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะในระดับ severe ผู้ที่มี DILI ในลักษณะของ hepatocellular damage ร่วมกับมีภาวะ jaundice หรือ

ผู้ที่มีลักษณะเข้ากับ Hy's law กล่าวคือ มีค่า AST หรือ ALT มากกว่า 3 เท่าของ upper limit of normal (ULN) ร่วมกับมีค่า total bilirubin มากกว่า 2 เท่าของ ULN ที่จะมีโอกาสเสียชีวิตหรือจำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายตับมากกว่าร้อยละ 10 นอกจากนี้ยังมีรายงานปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจาก DILI เช่น ภาวะตับแข็ง อายุมากกว่า 60 ปี ติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) โรคไตเรื้อรัง โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ภาวะทุพโภชนาการ และผู้ป่วยเพศชาย⁴ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของ DILI ตั้งแต่ระดับ moderate ขึ้นไป ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตอื่นร่วมด้วย ควรได้รับการดูแลที่รวดเร็วเพื่อลดโอกาสในการเสียชีวิตให้ได้มากที่สุด

โดยส่วนใหญ่ ผู้ป่วยที่ประสบปัญหา DILI มักจะสามารถฟื้นตัวและมีค่าการทำงานของตับเป็นปกติได้โดยระดับของเอนไซม์ transaminase (AST/ALT) มักเข้าสู่ช่วงปกติภายในไม่กี่สัปดาห์ ซึ่งเร็วกว่าเอนไซม์ในระบบน้ำดี (ALP) ที่มักใช้ระยะเวลากลับเป็นปกตินานหลายเดือน ถึงหนึ่งปี^{7,8} โดยมีผู้ป่วยส่วนน้อยที่มีการพัฒนาไปเป็นปัญหาเรื้อรัง (chronic DILI) ซึ่งพิจารณาจากการที่ระดับเอนไซม์ระดับต่าง ๆ ยังคงสูงอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตาม นิยามของ chronic DILI นั้นมีความไม่สอดคล้องกันอยู่ระหว่างกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ โดยเฉพาะค่าที่เป็น cutoff ของระยะเวลาที่ค่า liver enzyme ยังคงสูงกว่าช่วงปกติ ที่มีการกำหนดไว้ตั้งแต่ 6-12 เดือน นอกจากปัญหา chronic DILI หรือการเสียชีวิตแล้ว ปัญหาแทรกซ้อนที่รุนแรงของ DILI ได้แก่ การสูญเสียทางเดินน้ำดีขนาดเล็ก (ทั้ง progressive ductopenia และ vanishing bile duct syndrome) จากการใช้ยาในกลุ่ม beta-lactam, carbamazepine, chlorpromazine⁹⁻¹¹ หรือตับแข็ง (cirrhosis) จากการใช้ยา เช่น methotrexate, enalapril และ amiodarone¹²⁻¹⁴ นั้นสามารถพบได้ในผู้ป่วยบางรายด้วยเช่นกัน

ตารางที่ 2 ตัวอย่างระบบการแบ่งระดับความรุนแรงของ drug-induced liver injury (DILI)^{5,6}

ระดับความรุนแรง	นิยามของความรุนแรง
United States Drug-Induced Liver Injury Network	
1 - Mild	ระดับ ALT และ/หรือ ALP เพิ่มขึ้น แต่ TBL <2.5 มก./ดล. และ INR <1.5
2 - Moderate	ระดับ ALT และ/หรือ ALP เพิ่มขึ้น และ TBL ≥2.5 มก./ดล. หรือ INR ≥1.5
3 - Moderate-to-severe	ระดับ ALT, ALP, TBL และ/หรือ INR เพิ่มขึ้น และต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลจาก DILI
4 - Severe	ระดับ ALT และ/หรือ ALP และ TBL ≥2.5 มก./ดล. และเข้าเกณฑ์อย่างน้อย 1 ข้อต่อไปนี้: - Hepatic failure (ค่า INR >1.5, มีภาวะ ascites หรือ encephalopathy) - การทำงานของอวัยวะอื่น ๆ ล้มเหลวอันเป็นผลมาจาก DILI
5 - Fatal	เสียชีวิตหรือได้รับการปลูกถ่ายตับอันเป็นผลมาจาก DILI
International DILI Expert Working Group	
1 - Mild	พบการเพิ่มขึ้นของ ALT ≥5 เท่า หรือ ALP ≥2 เท่า และ TBL <2 เท่าของ ULN*
2 - Moderate	พบการเพิ่มขึ้นของ ALT ≥5 เท่า หรือ ALP ≥2 เท่า และ TBL ≥2 เท่าของ ULN* หรือมีอาการตับอักเสบ (symptomatic hepatitis)
3 - Severe	พบการเพิ่มขึ้นของ ALT ≥5 เท่า หรือ ALP ≥2 เท่า และ TBL ≥2 เท่าของ ULN* หรือมีอาการตับอักเสบ และเข้าเกณฑ์อย่างน้อย 1 ข้อต่อไปนี้: - INR ≥1.5 - มีภาวะ ascites และ/หรือ encephalopathy ซึ่งมีระยะเวลาของโรคมานไม่เกิน 26 สัปดาห์ และยังไม่พบภาวะตับแข็ง - การทำงานของอวัยวะอื่น ๆ ล้มเหลวอันเป็นผลมาจาก DILI
4 - Fatal/transplantation	เสียชีวิตหรือได้รับการปลูกถ่ายตับอันเป็นผลมาจาก DILI

ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, INR = international normalized ratio, TBL = total bilirubin, ULN = upper limit of the normal range of values, U/L = unit per liter

มก./ดล. = มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

*ค่า ULN อาจแตกต่างกันไปแต่ละสถานพยาบาล หรืออาจใช้ค่า ULN ของ ALP = 115 U/L, ALT = 40 U/L

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด DILI

การเกิด DILI ในผู้ป่วยแต่ละรายนั้นมีโอกาสเสี่ยงที่แตกต่างกันออกไปเนื่องจากอิทธิพลของปัจจัยหลัก 2 ส่วน² ได้แก่

1. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับคุณลักษณะของผู้ป่วย เช่น อายุที่มากขึ้น เพศ (ผู้หญิงเสี่ยงต่อการเกิด DILI ได้มากกว่า แต่ผู้ชายจะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจาก DILI ที่มากกว่า)

ชาติพันธุ์หรือลักษณะทางพันธุกรรม (เช่น *DRB1*15:01*, *HLA-B*57:01*, *HLA-A*31:01*, *HLA-A*33:01*, *HLA-B*35:02*) ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ การตั้งครรภ์ โรคร่วมต่าง ๆ เช่น โรคตับ โรคไตเรื้อรัง โรคอ้วน

2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยา เช่น ขนาดยา ระยะเวลาในการใช้ยา สัดส่วนของยาที่ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับ ความชอบไขมันของยา (lipophilicity ซึ่งค่ายิ่งสูงจะมีแนวโน้มที่ยาต้อง

ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับมากขึ้น) ค่าครึ่งชีวิตของยาที่ยาว ยาวอื่น ๆ ที่ใช้ร่วมกัน หรือยาที่มี reactive metabolite หรือยาที่มีผลยับยั้งการซ่อมแซมเนื้อเยื่อหรือยาที่ส่งเสริมให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อ

โดยปัจจัยทั้งสองส่วนข้างต้นนั้นสามารถส่งผลเกื้อหนุนกันและทำให้เกิดลักษณะความเป็นพิษต่อตับที่แตกต่างกันออกไป

ดังนั้นในการประเมินโอกาสการเกิด DILI นั้นจึงควรคำนึงถึงปัจจัยเสี่ยงข้างต้นร่วมกันและพิจารณาผลกระทบหรือลักษณะการแสดงออก (phenotype) ของ DILI ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยเพื่อยืนยันว่ายาชนิดใดเป็นสาเหตุของการเกิด DILI

DILI phenotype

ลักษณะการแสดงออก (phenotype) อันเป็นผลมาจาก DILI นั้นมีหลากหลายรูปแบบ และอาจมีความคล้ายคลึงกับโรคตับที่มีสาเหตุมาจากอย่างอื่น โดยเฉพาะ ไข้ คลื่นไส้ อาเจียน ภาวะดีซ่าน ปัสสาวะสีเข้ม คันตามร่างกาย และปวดท้องบริเวณด้านบนขวา ที่เป็นอาการแสดงที่ไม่จำเพาะกับ DILI เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม DILI phenotype หลักที่เภสัชกรควรทราบมี 3 ลักษณะ ได้แก่ hepatocellular, cholestatic และ mixed pattern DILI โดยพิจารณาจากลักษณะความผิดปกติของค่าทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับ เช่น เอนไซม์ aminotransferase (AST, ALT), alkaline phosphatase และการพิจารณาจากค่า ALT/ALP ratio (ค่า R ดังสมการในตารางที่ 3) และนอกเหนือจากลักษณะของ DILI ที่พบบ่อยข้างต้น ยังมีลักษณะอื่น ๆ ของ DILI ที่เภสัชกรสามารถพบได้ในระหว่างปฏิบัติงานดังตารางที่ 3 โดย DILI phenotype อาจจำเพาะกับยาบางชนิด เช่น paracetamol, diclofenac และ isoniazid มักทำให้เกิด hepatocellular DILI รวมถึงยาในกลุ่ม checkpoint inhibitor ที่ทำให้เกิดลักษณะเฉพาะ เรียกว่า liver injury related immune checkpoint inhibitors ในขณะที่ยาบางชนิดสามารถทำให้เกิด DILI phenotype

ที่หลากหลายได้ เช่น carbamazepine ทำให้เกิด mixed pattern DILI หรือ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) หรือ ductopenia

นอกจากการพิจารณา DILI phenotype แล้ว การพิสูจน์ความเป็นสาเหตุของการเกิด DILI นั้นยังจำเป็นต้องพิจารณาประเด็นของระยะเวลาการเกิด DILI หลังได้รับยา (time to onset หรือ latency) ด้วยเช่นกัน เนื่องจากยาแต่ละชนิดมีระยะเวลาในการก่อปัญหาที่แตกต่างกันออกไป เพื่อให้มั่นใจได้มากที่สุดว่ายาที่สงสัยดังกล่าวจะเป็นสาเหตุของการเกิด DILI ในครั้งนั้น

การประเมินและจัดการปัญหา DILI สำหรับเภสัชกร

โดยทั่วไปการจัดการ DILI ของเภสัชกรจะคล้ายคลึงกับกรณีของการจัดการผู้ป่วยแพ้ยาเนื่องจากเป็นปัญหา adverse drug event ด้วยกันทั้งคู่ โดยเฉพาะกรอบมุมมองการหาความเป็นสาเหตุของปัญหา (causality assessment) ที่เภสัชกรมีบทบาทสำคัญเป็นอย่างมาก ตัวอย่างกรอบแนวทางการจัดการ DILI สำหรับเภสัชกร แสดงดังรูปที่ 1

Causality assessment เป็นขั้นตอนสำคัญที่เภสัชกรจำเป็นต้องจัดการอย่างเป็นระบบ ตั้งแต่การเก็บข้อมูลและการประเมินที่เกี่ยวข้อง ได้แก่

- 1) ประวัติการใช้ยา สมุนไพร อาหาร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ทั้งที่รับจากโรงพยาบาลหรือซื้อเองจากร้านยา รวมถึงรายละเอียดวันที่เริ่มใช้ ขนาด ระยะเวลาและวันที่หยุดใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวข้างต้นด้วย ซึ่งข้อมูลนี้จะนำไปใช้ประกอบการจัดทำไทม์ไลน์ของการเกิดปัญหา โดยเภสัชกรจำเป็นต้องทราบข้อมูลที่จำเป็นคือ ระยะเวลาที่เป็นไปได้ในการทำให้เกิด DILI (time to onset of DILI หรือ DILI latency) ของผลิตภัณฑ์แต่ละชนิด ซึ่งในทางปฏิบัติการนั้น การสืบค้นข้อมูล DILI onset ของยาจะทำได้ง่ายกว่าผลิตภัณฑ์อื่น ๆ ดังนั้นความซับซ้อนของการประเมินความเป็นสาเหตุของปัญหา DILI จึงขึ้นกับลักษณะและจำนวนผลิตภัณฑ์ที่ใช้

โดยเฉพาะผลิตภัณฑ์ที่ไม่ใช่ยาที่มีโอกาสสืบค้นแล้วไม่พบข้อมูลรายงานได้บ่อย ตารางที่ 4 แสดงตัวอย่างของ DILI onset ของยาหรือกลุ่มยาต่าง ๆ ที่มีรายงาน นอกจากนี้ยังมีแหล่งข้อมูลที่เภสัชกรสามารถสืบค้นเพิ่มเติมได้ ได้แก่ LiverTox database¹⁷, DILIrank Dataset¹⁸ หรือเอกสารกำกับยาร่วมกับการใช้ข้อมูลจากงานวิจัยตีพิมพ์ต่าง ๆ ที่เข้าถึงได้

2) ประวัติอาการ หรือภาวะผิดปกติที่สัมพันธ์กับ DILI ได้ เช่น อาการผื่น ภาวะไตวาย หรือประวัติการเกิด DILI ในอดีตจากยาชนิดเดียวกัน (positive rechallenge) ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการประเมินความน่าจะเป็นสาเหตุ และการพิจารณา DILI phenotype ต่อไป

3) การประเมิน DILI phenotype โดยพิจารณาจากค่า R เพื่อระบุลักษณะว่าเป็น hepatocellular, cholestatic หรือ mixed pattern DILI ซึ่งขั้นตอนนี้จะต้องนำไปประกอบการพิจารณาร่วมกับข้อมูลยาที่เก็บมาได้ก่อนหน้า เนื่องจากยาแต่ละชนิดส่งผลให้เกิด DILI phenotype ได้แตกต่างกัน ดังที่ระบุไว้ในตารางที่ 3 และหากช่วงเวลาของ DILI onset สำหรับยาที่สงสัยนั้นสอดคล้องไปกับ DILI phenotype เภสัชกรสามารถให้น้ำหนักกับการเป็นสาเหตุของยานั้น ๆ ได้มากขึ้น

4) การค้นหาสาเหตุอื่น (alternative causes) ที่อาจทำให้เกิดความเสียหายกับตับได้ เป็นกระบวนการที่จะช่วยยกระดับความเชื่อมั่นในการเป็นสาเหตุของยาที่สงสัย ซึ่งสาเหตุหลักที่เป็นสาเหตุของการบาดเจ็บที่ตับที่พบบ่อย ได้แก่ การติดเชื้อไวรัส เช่น hepatitis A, B, C, หรือ E virus ซึ่งอาจมีลักษณะความผิดปกติแบบ hepatocellular pattern, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, โรคตับจากการดื่มแอลกอฮอล์, ภาวะตับขาดเลือด (hepatic ischemia), autoimmune hepatitis, ทางเดินน้ำดีอุดตัน, ทางเดินน้ำดีอักเสบ ซึ่งการพิจารณาสาเหตุนี้เภสัชกรอาจซักประวัติ

ได้ในระดับหนึ่งเท่านั้น ดังนั้นจึงจำเป็นต้องประสานงานกับแพทย์เพื่อใช้ข้อมูลจากการตรวจร่างกาย ค่าทางห้องปฏิบัติการหรือหัตถการเพิ่มเติม เช่น การตรวจลักษณะทางพันธุกรรม การทำ liver biopsy สำหรับผู้ป่วยบางรายเพื่อยืนยันสาเหตุอื่นเหล่านี้ ก่อนจะสรุปการเป็นสาเหตุของ DILI ในครั้งนั้น ๆ

กระบวนการ 4 ข้อข้างต้นคือขั้นตอนของการประเมินสาเหตุอย่างเป็นระบบสำหรับเภสัชกรที่ควรคำนึงถึง อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันมีการพัฒนาเครื่องมือเพื่อช่วยในกระบวนการทำ causality assessment ที่เภสัชกรสามารถนำมาใช้งานได้ในลักษณะเดียวกับ Naranjo's algorithm สำหรับการประเมินผื่นแพ้ยา โดยเครื่องมือสำหรับการประเมินสาเหตุของ DILI ที่ได้รับการทดสอบความเที่ยงตรงและเป็นที่ยอมรับในทางปฏิบัติหรือการวิจัยทางคลินิก คือ Council for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method (CIOMS/RUCAM)^{2,19} ซึ่งผู้ประเมินจะต้องกรอรายละเอียด ได้แก่ onset ของการเกิด DILI การเปลี่ยนแปลงของค่าทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับภายหลังจากรเริ่ม หยุด หรือไม่ได้หยุดยา ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด DILI ยาที่ใช้ร่วม alternative causes รวมถึงข้อมูลการเกิด DILI จากเอกสารกำกับยา รายงานกรณีศึกษาหรือการศึกษาทางคลินิก หรือการตอบสนองภายหลังจากรับยาเดิมซ้ำ ซึ่งผลการประเมินจะได้เป็นระดับคะแนนที่อยู่ใน 5 ช่วง คือ definite (>8 คะแนน) probable (6-8 คะแนน) possible (3-5 คะแนน) unlikely (1-2 คะแนน) และ excluded (≤ 0 คะแนน) ที่แสดงถึงโอกาสในการเป็นสาเหตุของ liver injury สำหรับยาที่ถูกประเมิน ทั้งนี้ ยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยใช้ควรได้รับการประเมินด้วยเครื่องมือนี้ไปพร้อม ๆ กันเพื่อคัดกรองยาที่มีโอกาสเป็นสาเหตุของการเกิด liver injury มากที่สุดในครั้งนั้น ๆ

ตารางที่ 3 DILI phenotype และตัวอย่างยา^{15,16}

DILI phenotype	ตัวอย่างยา
DILI ชนิดหลัก	
Hepatocellular pattern เป็นลักษณะของตับอักเสบ (ALT เพิ่มขึ้น ≥ 5 เท่าของ ULN หรือค่า R ≥ 5) ค่า $R = \frac{ALT \div ULN \text{ of } ALT}{ALP \div ULN \text{ of } ALP}$	Diclofenac, disulfiram, efavirenz, fenofibrate, isoniazid, lamotrigine, minocycline, nevirapine, nitrofurantoin, pyrazinamide, rifampicin, sulfonamide
Cholestatic pattern เป็นลักษณะของระบบทางเดินน้ำดีอุดตัน (ALP เพิ่มขึ้น ≥ 2 เท่าของ ULN หรือค่า R ≤ 2)	Amoxicillin-clavulanate, androgens, cephalosporins, chlorpromazine, erythromycin, flucloxacillin, oral contraceptives, penicillins, sulfonamide, terbinafine
Mixed pattern (ค่า R อยู่ระหว่าง 2 และ 5)	Carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, sulfonamides
DILI ชนิดอื่น ๆ	
Autoimmune-like hepatitis	Adalimumab, α -methyl dopa, diclofenac, herbal supplements, infliximab, minocycline, nitrofurantoin, statins
Liver injury related to immune-checkpoint inhibitors	Darvolumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	Allopurinol, carbamazepine, dapsone, lamotrigine, nevirapine, phenobarbital, phenytoin, sulfonamide
Drug-associated fatty liver disease	Amiodarone, 5-fluorouracil, irinotecan, methotrexate, tamoxifen
Acute fatty liver (microvesicular steatosis)	Amiodarone, didanosine, stavudine
Nodular regenerative hyperplasia	Azathioprine, bleomycin, busulfan, oxaliplatin, 6-thioguanine
Vanishing bile duct (ductopenic) syndrome	Amoxicillin-clavulanate, azathioprine, carbamazepine, chlorpromazine, co-trimoxazole, erythromycin, flucloxacillin, phenytoin, terbinafine
Secondary sclerosing cholangitis	Amiodarone, amoxicillin-clavulanate, atorvastatin, infliximab, 6-mercaptopurine, venlafaxine
Peliosis hepatis	Anabolic steroids, oral contraceptives, vitamin A
Hepatocellular adenoma or carcinoma	Contraceptive steroids, danazol, androgens

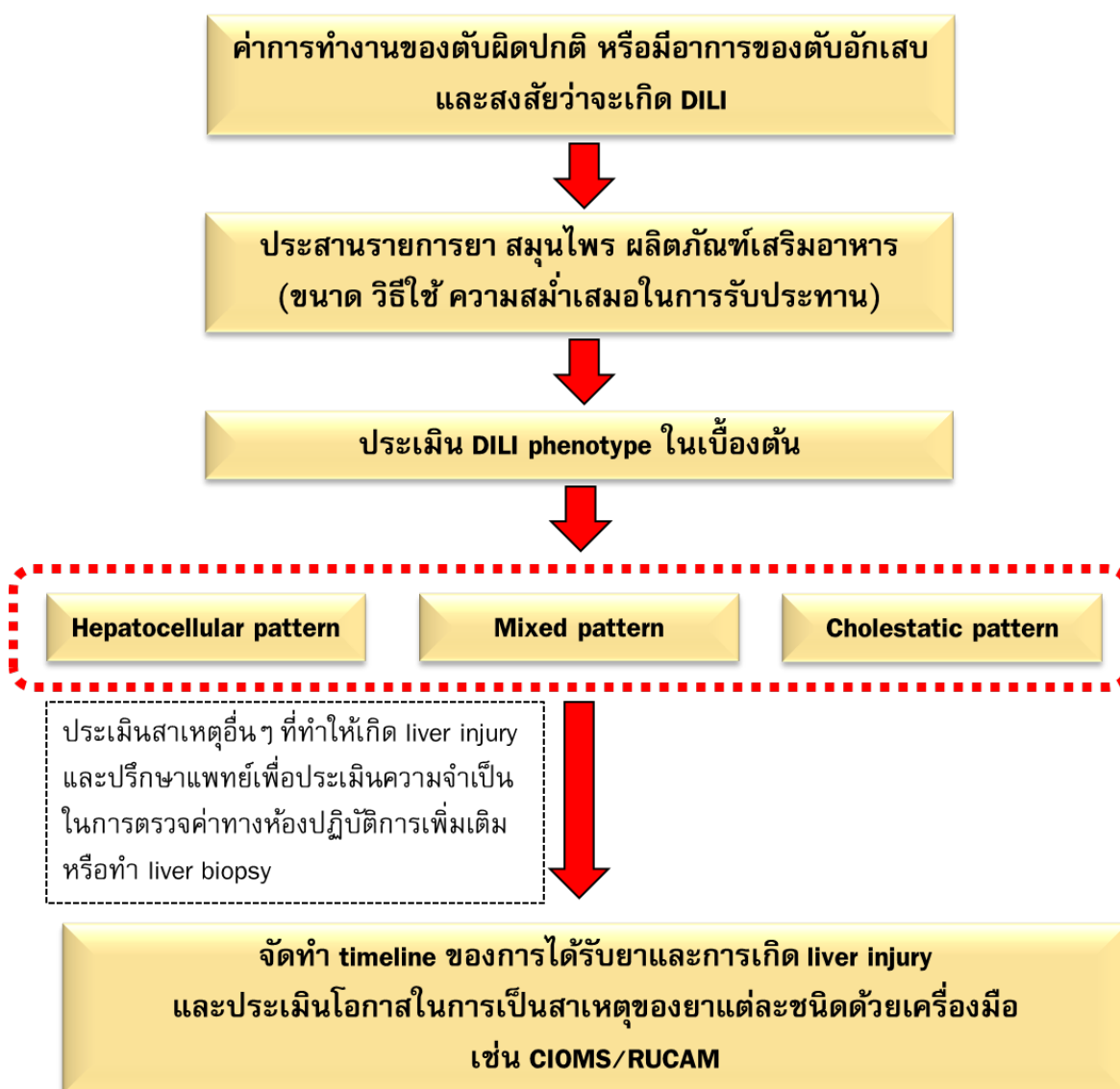
ALP = alkaline phosphatase, ALT= alanine transferase, DILI = drug-induced liver injury,

ULN = upper limit of the normal range of values

ตารางที่ 4 ตัวอย่างยา ระยะเวลาการเกิด DILI และ DILI phenotype ที่มีการรายงาน³

ยา	ระยะเวลาการเกิด DILI ที่มีการรายงาน	DILI phenotype
ยาด้านจุลชีพ		
Isoniazid	1-6 เดือน	Hepatocellular ที่แสดงออกคล้าย viral hepatitis
Rifampicin	0-3 เดือน	Hepatocellular เป็นส่วนใหญ่ อาจพบ mixed pattern บ้าง
Pyrazinamide	1-3 เดือน	Hepatocellular ที่แสดงออกคล้าย viral hepatitis
Amoxicillin-clavulanate	1-4 สัปดาห์	Cholestatic pattern แต่อาจพบ hepatocellular บ่อยกว่าในเด็ก
Sulfonamides	1-6 สัปดาห์	Cholestatic pattern หรือบางครั้งเป็น mixed, immunoallergic
Nitrofurantoin, minocycline	1 สัปดาห์ จนถึง หลายเดือนหรือปี	พบ liver injury ทั้งระยะเฉียบพลันและเรื้อรัง บางครั้งพบลักษณะของ immunoallergic หรือ autoimmune pattern
Ketoconazole	0-3 เดือน	Hepatocellular เป็นส่วนใหญ่ อาจพบ mixed pattern บ้าง
ยาด้านไวรัส		
NRTIs	1-6 เดือน	Cholestatic หรือ mixed pattern ที่พบภาวะ lactic acidosis ด้วย (เช่น stavudine)
nNRTIs	0-3 เดือน	เริ่มจาก hepatocellular ที่พัฒนาไปเป็น cholestatic pattern หรือพบ immunoallergic pattern (เช่น nevirapine)
Protease inhibitors	1-3 เดือน	Hepatocellular เป็นส่วนใหญ่ อาจพบ mixed pattern บ้าง(เช่นritonavir)
ยากันชัก		
Phenytoin	0-3 เดือน	พบได้ทั้ง hepatocellular, cholestatic หรือ mixed pattern; บางครั้งอาจพบ immunoallergic pattern ได้
Carbamazepine	1-3 เดือน	พบได้ทั้ง hepatocellular, cholestatic หรือ mixed pattern; บางครั้งอาจพบ immunoallergic pattern ได้
Valproic acid	1-6 เดือน	พบแบบ hepatocellular หรือ mixed pattern, มีการเพิ่มขึ้นของระดับ ammonia หรือบางครั้งอาจมีภาวะ acidosis
ยาแก้ปวด		
NSAIDs	1-6 เดือน	Hepatocellular pattern
ยาลดระดับไขมันในเลือด		
Statins	1-6 เดือน	พบได้ทั้ง hepatocellular, cholestatic หรือ mixed pattern; บางครั้งอาจพบ autoimmune pattern ได้
Immunologics		
TNF antagonists	1-6 เดือน	พบแบบ hepatocellular และ autoimmune pattern

NRTIs, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; nNRTIs, non-NRTIs; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; TNF, tumor necrosis factor



CIOMS = Council for International Organizations of Medical Sciences, DILI = drug-induced liver injury,

RUCAM = Roussel Uclaf Causality Assessment Method

รูปที่ 1 ตัวอย่างแนวทางการระบุปัญหาและสาเหตุการเกิด DILI สำหรับเภสัชกร

การจัดการปัญหา DILI ในเบื้องต้น ภายหลังจากการ
ทำ causality assessment คือการหยุดยาที่ต้องสงสัย
(culprit drug) ซึ่งยาบางชนิดอาจมีคำแนะนำในการหยุดที่
ชัดเจนว่าที่จุดใดควรหยุด เช่น isoniazid²⁰ ควรหยุดยาเมื่อ
ค่า ALT เพิ่มขึ้น >3 เท่าของ ULN ร่วมกับมีอาการปวดท้อง
คลื่นไส้ อาเจียน มีภาวะดีซ่านร่วมด้วย หรือเมื่อค่า ALT
เพิ่มขึ้น >5 เท่าของ ULN แม้จะไม่มีอาการผิดปกติใดๆ
หรือยากลุ่ม immune-checkpoint inhibitor (ICI) ที่

พิจารณาระดับการเพิ่มขึ้นของ ALT และ total bilirubin
ร่วมกัน¹⁵ แต่ในบางกรณี ผลการประเมินสาเหตุอาจมีความ
ไม่ชัดเจนหรือไม่มีค่าจุดตัดที่แนะนำสำหรับการหยุดยา
ดังนั้นเภสัชกรยังควรต้องพิจารณาร่วมกับแพทย์ว่ายาชนิดใด
ไม่มีความจำเป็นหรือสามารถหยุดได้ชั่วคราวเพื่อให้ค่า
การทำงานของตับกลับสู่สภาวะปกติ รวมถึงพิจารณา
ทางเลือกที่ปลอดภัย กรณีที่โรคนั้น ๆ ยังจำเป็นต้องได้รับยา
เพื่อการรักษาหรือควบคุมโรคต่อไป อนึ่ง ภายหลังจากหยุด

ยาที่สงสัย ระดับของค่าการทำงานของตับมักจะกลับคืนสู่ช่วงปกติได้เป็นส่วนใหญ่ภายในไม่กี่วันหรือสัปดาห์ แต่ผู้ป่วยบางส่วนอาจมีการรุดหน้าของโรคไป เช่น เกิดภาวะ encephalopathy หรือ acute liver failure (ALF) แม้จะหยุดยาไปแล้ว ดังนั้นเภสัชกรจึงควรมีส่วนร่วมในการติดตามการดำเนินไปของโรคด้วยเช่นกัน

สำหรับการรักษาด้วยยาที่จำเพาะกับ DILI จากยาบางประเภทตามที่มีระบุไว้ในแนวทางโดย European Association for the Study of the Liver ปีค.ศ. 2019² ได้แก่

- Cholestyramine สำหรับ DILI จากการใช้ยา leflunomide หรือ terbinafine
- Carnitine สำหรับ DILI จากยา valproic acid
- N-acetylcysteine (NAC) สำหรับ DILI จากยาอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ paracetamol
- Ursodeoxycholic acid เพื่อลดความรุนแรงจากภาวะ cholestasis เรื้อรัง

โดยระดับคุณภาพของหลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุนประโยชน์ของยาทั้ง 4 ชนิดข้างต้นนั้นยังอยู่ในระดับต่ำ ทำให้ข้อสรุปในทางคลินิกของยาไม่ได้ชัดเจน และในกรณีที่เกิดภาวะ acute liver failure นั้น มีข้อมูลที่กล่าวถึงการใช้น้ำ NAC ในช่วงแรกๆ ที่เริ่มมีอาการว่าอาจมีประโยชน์ ส่วนการใช้น้ำ corticosteroid นั้นอาจไม่ได้ประโยชน์มากนัก แต่สามารถพิจารณาเป็นยาทางเลือกในกรณีของ autoimmune hepatitis หรือ DILI ที่มีลักษณะแสดงของอาการแพ้ยาร่วมด้วยได้

สรุป

Drug-induced liver injury (DILI) เป็นปัญหาที่เกิดขึ้นได้ในระหว่างการใช้ยาของผู้ป่วย เภสัชกรมีบทบาทสำคัญในการจัดการปัญหา DILI อย่างเป็นระบบ จากการประสานรายการยา ประเมิน DILI phenotype และคัดกรองสาเหตุอื่นที่เป็นไปได้ ซึ่งจะช่วยให้การระบุยาที่เป็นสาเหตุของ DILI มีความถูกต้องมากที่สุด อันจะเป็นการช่วยให้การ

จัดการมีความเหมาะสมและป้องกันการเกิดปัญหาซ้ำซ้อนในอนาคตได้

เอกสารอ้างอิง

1. Suk KT, Kim DJ. Drug-induced liver injury: present and future. Clin Mol Hepatol. 2012; 18(3):249-57.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical Practice Guideline Panel C, Panel m, representative EGB. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019; 70(6):1222-61.
3. Haque T, Sasatomi E, Hayashi PH. Drug-Induced Liver Injury: Pattern Recognition and Future Directions. Gut Liver. 2016; 10(1):27-36.
4. Sobhonslidsuk A, Poovorawan K, Soonthornworasiri N, Pan-Ngum W, Phaosawasdi K. The incidence, presentation, outcomes, risk of mortality and economic data of drug-induced liver injury from a national database in Thailand: a population-base study. BMC Gastroenterol. 2016; 16(1):135.
5. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Bjornsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. Hepatology. 2010; 52(2):730-42.
6. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin Pharmacol Ther. 2011; 89(6):806-15.
7. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology. 2005; 129(2):512-21.
8. Aithal PG, Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. Gut. 1999; 44(5): 731-5.

9. Olsson R, Wiholm BE, Sand C, Zettergren L, Hultcrantz R, Myrhed M. Liver damage from flucloxacillin, cloxacillin and dicloxacillin. *J Hepatol.* 1992; 15(1-2):154-61.
10. Forbes GM, Jeffrey GP, Shilkin KB, Reed WD. Carbamazepine hepatotoxicity: another cause of the vanishing bile duct syndrome. *Gastroenterology.* 1992; 102(4 Pt 1):1385-8.
11. Moradpour D, Altorfer J, Flury R, Greminger P, Meyenberger C, Jost R, et al. Chlorpromazine-induced vanishing bile duct syndrome leading to biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1994; 20(6):1437-41.
12. Oikawa H, Maesawa C, Sato R, Oikawa K, Yamada H, Oriso S, et al. Liver cirrhosis induced by long-term administration of a daily low dose of amiodarone: a case report. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(34):5394-7.
13. Jeserich M, Ihling C, Allgaier HP, Berg PA, Heilmann C. Acute liver failure due to enalapril. *Herz.* 2000; 25(7):689-93.
14. Aithal GP. Chapter 32 - Hepatotoxicity Related to Methotrexate. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, editors. *Drug-Induced Liver Disease (Third Edition).* Boston: Academic Press; 2013; 593-604.
15. Andrade RJ, Chalasani N, Bjornsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(1):58.
16. Ortega-Alonso A, Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Case Characterization, Clinical Features and Risk Factors in Drug-Induced Liver Injury. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(5).
17. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.
18. US FDA. Drug Induced Liver Injury Rank (DILIrank) Dataset [Internet], 22 Jan 2022 [cited 9 Mar 2022]. Available from: <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-rank-dilirank-dataset>.
19. Garcia-Cortes M, Stephens C, Lucena MI, Fernandez-Castaner A, Andrade RJ. Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *J Hepatol.* 2011; 55(3):683-91.
20. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(8):935-52.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-009-05-2565

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 18 พฤษภาคม 2565

วันที่หมดอายุ: 17 พฤษภาคม 2566

การใช้ยาเคมีบำบัดในมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทส่วนกลาง

ปณมากรณ์ ตั้งธีระคุณ

ภ.บ., ภ.ม.(เภสัชกรรมคลินิก)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามาริบัติ

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

การใช้ยาเคมีบำบัดและยามุ่งเป้าโดยฉีดเข้าทางไขสันหลัง รวมทั้งฉีดผ่านช่องบนศีรษะที่เรียกว่า Ommaya reservoir เพื่อเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง เป็นการให้ยาสำหรับรักษาและป้องกันมะเร็งที่แพร่กระจายไปยังเยื่อหุ้มสมองทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ที่ป่วยด้วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง หรือผู้ใหญ่ที่เป็นโรคมะเร็งปอด มะเร็งเต้านม และมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยคุณสมบัติของยาเคมีบำบัดและยามุ่งเป้าที่ฉีดเข้าทางไขสันหลังต้องเป็นยาที่มีโครงสร้างโมเลกุลเล็ก มีค่า pH ระหว่าง 7.31-7.37 และค่า osmolality ประมาณ 281-306 mOsm/kg นอกจากนี้ยาควรละลายในไขมันได้ดีจึงจะผ่านเข้าไปในสมองและไขสันหลังเพื่อทำลายเซลล์มะเร็งที่แพร่กระจายได้ ในปัจจุบัน methotrexate และ cytarabine เป็นยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้ในการฉีดเข้าทางไขสันหลัง โดยอาจให้ร่วมกับยากลุ่ม glucocorticoid นอกจากนี้ยังมีข้อมูลว่า topotecan และ thiothepa สามารถนำมาฉีดเข้าทางไขสันหลังได้เช่นกัน ทั้งนี้การเตรียมยาฉีดเข้าทางไขสันหลังต้องทำด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อโดยไม่มีสารกันเสียในตำรับยาเพื่อป้องกันความเป็นพิษที่อาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตกับผู้ป่วย

คำสำคัญ

ยาเคมีบำบัด, ยามุ่งเป้า, ฉีดเข้าทางไขสันหลัง

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านทราบประเด็นดังนี้

1. ระบุข้อมูลของยาเคมีบำบัดและยามุ่งเป้าสำหรับฉีดเข้าทางไขสันหลังในผู้ป่วยโรคมะเร็งได้
2. อธิบายวิธีการเตรียมยาเคมีบำบัดและยามุ่งเป้าสำหรับฉีดเข้าทางไขสันหลังได้

บทนำ

ในปัจจุบันการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าทางไขสันหลังเป็นหนึ่งในวิธีการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลัน (acute leukemia) ชนิด acute lymphoblastic leukemia (ALL) โดยอุบัติการณ์ของโรคนี้นี้แตกต่างกันตามช่วงอายุ เช่น ในเด็กพบอุบัติการณ์ ALL สูงถึงร้อยละ 35¹ ซึ่งการรักษา ALL ประกอบด้วยการรักษาแบบจำเพาะ (specific treatment) และการรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) สำหรับการรักษาแบบจำเพาะประกอบด้วย 4 ระยะ คือ induction of remission, intensification, CNS prophylaxis และ maintenance therapy ซึ่งระยะ CNS prophylaxis คือการป้องกันการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวด้วยการใช้ยาเคมีบำบัดเพื่อทำลายเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ยังคงเหลืออยู่ในระบบประสาทส่วนกลาง แต่เนื่องจากยาเคมีบำบัดต่าง ๆ ที่ให้ทางหลอดเลือดดำมักไม่สามารถซึมผ่านแนวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง ซึ่งเกิดจากเซลล์จำเพาะบนหลอดเลือดฝอย (blood-brain barrier, BBB) เข้าไปในระบบประสาทส่วนกลางได้ ทำให้เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวที่อาจเหลืออยู่แบ่งตัวมากขึ้นและกระจายไปทั่วร่างกายนำไปสู่การกลับเป็นโรครุนแรง (relapse) ทั้งนี้หากไม่ป้องกันผู้ป่วยจะมีโอกาส relapse ในระบบประสาทส่วนกลางได้ถึงร้อยละ 50 โดยพบอุบัติการณ์หลังการรักษาประมาณ 6-24 เดือน (ข้อมูลเด่นชัดใน ALL ที่เกี่ยวข้องกับ T-cell)²

ซึ่งการป้องกันการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวในระบบประสาทส่วนกลาง คือ การฉายรังสีที่ศีรษะร่วมกับการฉีดยา methotrexate เข้าไขสันหลัง ซึ่งจะสามารถป้องกัน CNS relapse ได้ประมาณร้อยละ 80-90^{2,3}

นอกจากการรักษาในระยะ CNS prophylaxis ของผู้ป่วย ALL แล้ว ในปัจจุบันพบการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเข้าสู่สมองหรือประสาทส่วนกลางจากตำแหน่งมะเร็งต้นกำเนิด (มะเร็งปอด) และเมื่อเกิดการแพร่กระจาย (มะเร็งทิวติง) ซึ่งการกระจายไปที่สมองนี้สามารถเกิดได้จากมะเร็งต้นกำเนิดเกือบทุกชนิด แต่ที่พบได้บ่อย ได้แก่ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งไต และมะเร็งผิวหนังชนิด malignant melanoma โดยมากกว่าครึ่งของผู้ป่วยที่มะเร็งแพร่กระจายมายังสมองจะมีก้อนเนื้อออกมากกว่า 1 ก้อน ซึ่งการพิจารณาทางเลือกในการรักษามะเร็งขึ้นกับปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ จำนวนก้อนเนื้อออก ตำแหน่งในสมอง ความเจ็บป่วยทางร่างกายอื่น ๆ และระดับความแข็งแรงโดยรวมของผู้ป่วย ซึ่งวิธีการรักษาที่มีใช้ ได้แก่ การผ่าตัด การฉายรังสี และการใช้ยาเคมีบำบัด โดยอาจใช้วิธีเดียวหรือหลายวิธีร่วมกัน แต่การรักษามะเร็งระยะแพร่กระจายไปที่สมองมักจะไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัด เนื่องจากยาไม่สามารถผ่าน BBB ได้ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น อย่างไรก็ตามมะเร็งระยะแพร่กระจายไปที่สมองนั้นมักทำให้ BBB ผิดปกติ ทำให้ยาสามารถผ่านเข้าสู่เซลล์มะเร็งได้มากขึ้นโดยไม่ผ่านเข้าเซลล์สมองส่วนปกติ ดังนั้นการบริหารยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งจึงอาจแบ่งออกเป็น 1) การฉีดเข้าทางไขสันหลัง (intrathecal injection) เพื่อหวังผลเฉพาะที่ทางช่องทางเดินน้ำไขสันหลัง สำหรับยาเคมีบำบัดบางชนิดที่สามารถผ่านไปสู่เยื่อหุ้มสมองและไขสันหลังได้ และ 2) การฉีดเข้าศีรษะผ่านทาง Ommaya reservoir (intraventricular injection) เพื่อป้องกันและรักษาการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งในเยื่อหุ้มสมองหรือไขสันหลัง ซึ่งมีข้อบ่งชี้ในโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาและมะเร็งชนิดก้อนบางชนิด^{2,3}

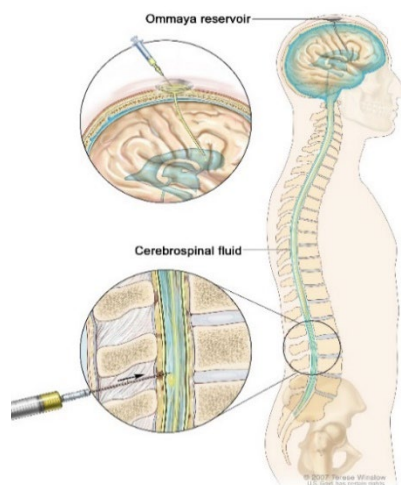
การให้ยาเคมีบำบัดเข้าสู่ระบบประสาท

ส่วนกลาง

BBB เป็นโครงสร้างทางกายภาพของเส้นเลือดฝอยที่ไปเลี้ยงเนื้อเยื่อสมองและแตกต่างจากเส้นเลือดฝอยที่ไปเลี้ยงเนื้อเยื่ออื่น ๆ นอกสมอง เนื่องจากหลอดเลือดฝอยบริเวณนี้ไม่มีช่องเปิด (มีลักษณะเป็น tight junction) มีจำนวนไมโทคอนเดรียมากเพื่อใช้ในการสร้างพลังงานระดับเซลล์ รวมทั้งมี astrocyte foot process มาหุ้มไว้ทำให้มีชั้นหุ้มรองรับอีก 1 ชั้น ดังนั้นยาที่จะผ่าน BBB เพื่อไปออกฤทธิ์ได้ควรเป็นโมเลกุลที่เล็กมากหรือละลายในไขมันได้ดี ทั้งนี้ ปริมาตรของน้ำเลี้ยงไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) ในผู้ใหญ่ คือ 125-150 ml ขณะที่เด็กแรกเกิดมีปริมาตร 40-60 ml ขนาดยาเคมีบำบัดที่ให้ทางไขสันหลังผู้ป่วยจึง

ตารางที่ 1 ความแตกต่างของวิธีการฉีดยาเข้าทางไขสันหลัง²

	Intrathecal	Intraventricular
วิธีการให้ยา	ฉีด 3-5 นาที ทางไขสันหลัง	ฉีดเข้า Ommaya reservoir
ปริมาตรยาที่ฉีด	5-8 ml สำหรับเด็กอายุ 6-12 ปีและผู้ใหญ่ 2-3 ml สำหรับเด็กอายุ 1-12 เดือน	2-4 ml และไล่สายด้วย 0.9% NSS 2-4 ml
ลักษณะผู้ป่วย	sedation	no sedation
อาการข้างเคียง	ปวดศีรษะ ปวดหลัง ภาวะเลือดออก เสี่ยงในการติดเชื้อ	พบการอุดตันของเข็ม ภาวะเลือดออก เสี่ยงในการติดเชื้อ



รูปที่ 1 บริเวณที่ฉีดยาเข้าทางไขสันหลัง และฉีดเข้าทาง Ommaya-reservoir⁴

น้อยกว่าขนาดยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ และทำให้มีโอกาสเกิดพิษน้อยลง² อย่างไรก็ตามความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดในน้ำเลี้ยงไขสันหลังจะคงที่ และยามีค่าครึ่งชีวิตในน้ำเลี้ยงไขสันหลังนานกว่าในเลือด ส่งผลให้การกำจัดยาออกจาก CSF ต้องผ่านการจับกับโปรตีน การฉีดยาเคมีบำบัดเข้าทางไขสันหลังมี 2 วิธี คือ การฉีดเข้าทางไขสันหลังและฉีดเข้าทาง Ommaya reservoir ซึ่งมีความแตกต่างกันดังตารางที่ 1²

การฉีดยาเข้าทางไขสันหลังด้วยวิธี intrathecal ดังรูปที่ 1 นั้น มีข้อจำกัดที่สำคัญที่สุด คือ ผู้ป่วยต้องนอนนิ่ง ๆ ในการฉีดยา และอาจจะมีอาการปวดเกิดขึ้นระหว่างการฉีด สำหรับการฉีดเข้าทาง Ommaya reservoir พบว่าผู้ป่วยอาจมีความเสี่ยงในการติดเชื้อมากกว่า ทั้งนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบฉีดเข้าทางไขสันหลังต้องอยู่ในท่าที่ได้รับยาฉีดอย่างน้อย 1 ชั่วโมง เพื่อให้ยากระจายไปทั่วไขสันหลัง

การกระจายตัวเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง ของยาเคมีบำบัด

ตัวอย่างยาเคมีบำบัดที่สามารถผ่าน BBB ได้แก่ methotrexate, cytarabine และ thiotepa เป็นต้น นอกจากนี้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดที่แม้จะสามารถเดินทางผ่าน BBB ได้ แต่ก็มีข้อจำกัดและมีข้อห้ามในการฉีดยาเข้าทางไขสันหลัง ตัวอย่างเช่น cisplatin, melphalan,

mitoxantrone, vincristine เป็นต้น เนื่องจากการฉีดยาเคมีบำบัดดังกล่าวเข้าทางไขสันหลังอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ทั้งนี้เมื่อให้ยาเคมีบำบัดชนิดต่าง ๆ ทางหลอดเลือดดำ พบว่ายาเคมีบำบัดหลายชนิดมีระดับยาใน CSF น้อยกว่าร้อยละ 10 ของระดับยาในเลือด ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งทำให้ยาเคมีบำบัดเหล่านี้ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งปฐมภูมิที่มีเซลล์มะเร็งในสมอง และมะเร็งที่แพร่กระจายสู่เยื่อหุ้มสมอง²

ตารางที่ 2 ยาเคมีบำบัดและยาที่ใช้ร่วมกัน ซึ่งสามารถผ่านเข้าไปยังน้ำเลี้ยงไขสันหลังจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ⁵

ยา	CSF:plasma ratio (%)
Thiotepa	>95
Carmustine	>90
Cyclophosphamide	
Total drug	50
Active metabolite	15
Cisplatin	
Free platinum	40
Total platinum	<5
Ifosfamide	
Total drug	30
Active metabolite	15
Carboplatin	
Free platinum	30
Total platinum	<5
6-Mercaptopurine	25
Cytarabine	15
Dexamethasone	15
Irinotecan	
CPT-11 lactone	14
SN-38 lactone	<8
Vinca alkaloids	5
Topotecan	<5
Methotrexate	3

เนื่องจากยาเคมีบำบัดจัดเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูงและอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหากจัดการปัจจัยต่าง ๆ ในการใช้ยาไม่เหมาะสมเพียงพอ ในปัจจุบันจึงมีแนวทางการเตรียมผสมยาเคมีบำบัดอย่างปลอดภัยเพื่อให้กับผู้ป่วยที่มารับยาเคมีบำบัด ซึ่งบทความจะมุ่งกล่าวถึงชนิดยา ขนาดยา การเตรียมยา ความเข้ากันได้ของยา อายุของยาหลังเตรียมผสม วิธีการเก็บยา และข้อควรระมัดระวังในการเตรียมยาเคมีบำบัด ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาอย่างถูกต้อง ปราศจากเชื้อ รวมทั้งลดอาการข้างเคียงและความรุนแรงของโรคของผู้ป่วยได้

ข้อมูลของยาเคมีบำบัดสำคัญที่ใช้สำหรับฉีดเข้าไขสันหลัง

Methotrexate

Methotrexate เป็นยาเคมีบำบัดกลุ่ม antimetabolites ที่มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับกรดโฟลิก ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydrofolate reductase ซึ่งมีบทบาทที่สำคัญต่อการสร้างดีเอ็นเอในระหว่างการแบ่งเซลล์ ทำให้ลดการสร้างสารที่มีความจำเป็นต่อการสร้างเบสพิวรีน ซึ่งจะถูกนำไปใช้ในการสร้างดีเอ็นเอ นอกจากนี้ยังยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ thymidylate synthase ซึ่งทำหน้าที่เติมหมู่เมทิลให้เบสยูราซิลกลายเป็นไทมีนที่จะถูกใช้ในกระบวนการสร้างสายดีเอ็นเอต่อไป ดังนั้น methotrexate จึงทำลายเซลล์โดยการขัดขวางการสร้างดีเอ็นเอ⁶

สามารถฉีด methotrexate ได้ทั้งทางไขสันหลังหรือ Ommaya reservoir ยานี้มีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาและป้องกันการแพร่กระจายเซลล์มะเร็งเข้าไปในเยื่อหุ้มสมอง

ตารางที่ 3 ขนาดยา methotrexate ที่ฉีดเข้าไขสันหลังในการรักษาและป้องกันเซลล์มะเร็งแพร่กระจายในเยื่อหุ้มสมองหรือไขสันหลังจากโรค meningeal leukemia⁷

อายุ (ปี)	ขนาดยา (มิลลิกรัม)
น้อยกว่า 1	6
1	8
2	10
3 หรือ มากกว่า	12

หรือไขสันหลัง สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ผสมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ๆ เช่น cytarabine ในการรักษาและป้องกันการแพร่กระจายเซลล์มะเร็งได้ ขนาดยาที่ใช้ในเด็กและผู้ใหญ่แสดงในตารางที่ 3 ทั้งนี้ขนาดยา methotrexate สำหรับฉีดเข้าทางไขสันหลังไม่ขึ้นกับพื้นที่ผิว (body surface area, BSA) ของผู้ป่วย ซึ่งขนาดยาปกติที่ใช้ในผู้ใหญ่ คือ 10-15 mg⁷ เจือจางให้ได้ความเข้มข้น 1 mg/ml ด้วยสารละลายที่ไม่มีสารกันเสีย³ สามารถเตรียมให้ได้ความเข้มข้นสูงสุดที่ 2.5 mg/ml⁸ นอกจากนี้ methotrexate มีความไวต่อแสงจนอาจทำให้ยาเสื่อมสภาพได้⁹ ดังนั้นในกระบวนการเตรียมยา นอกจากต้องทำในพื้นที่ปราศจากเชื้อในตู้ biological safety cabinet class III หรือ isolator แล้ว จะต้องเตรียมยาให้อยู่ในรูปแบบหลอดฉีดยาร่วมใช้ (prefill syringe) พร้อมติดฉลากที่หลอดฉีดยา และเก็บในถุงซิปล็อกพลาสติกสีขาเพื่อป้องกันแสงก่อนนำส่งไปยังหอผู้ป่วย

สำหรับการรักษาการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเข้าไปในเยื่อหุ้มสมองหรือไขสันหลัง ใช้ methotrexate ฉีดเข้าทางไขสันหลังสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ทุก 2-5 วัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ จากนั้นให้ยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ทุก 4 สัปดาห์¹⁰ ขนาดยา methotrexate ในผู้ป่วยสูงอายุอาจน้อยกว่าขนาดยาของผู้ใหญ่ เนื่องจากปริมาตรและการสร้างใหม่ของ CSF ที่ลดลง รวมทั้งอาจมีความเสี่ยงในการเกิดพิษกับผู้ป่วยเพิ่มขึ้นจากการทำงานของไตที่ลดลง หรือการใช้ยากลุ่มต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) ทั้งนี้ความถี่ในการฉีด methotrexate แตกต่างกันในแต่ละสูตรยาที่ผู้ป่วยได้รับ¹¹

หลังการให้ methotrexate ทางไขสันหลัง ยาถูกกำจัดเป็น 2 ช่วง ช่วงแรกมีค่าครึ่งชีวิตที่ 4.5 ชั่วโมง และช่วงหลังที่ 14 ชั่วโมง¹² ค่าเฉลี่ยระดับยา methotrexate ในน้ำไขสันหลังเมื่อผ่านไป 6 ชั่วโมง มีความเข้มข้นมากกว่า 10 $\mu\text{mol/L}$ และที่ 24 ชั่วโมง มีความเข้มข้น 0.1 $\mu\text{mol/L}$ ซึ่งแตกต่างจากการฉีด methotrexate เข้าทาง Ommaya reservoir ที่หลังจากให้ single dose จะมีความเข้มข้นของยามากกว่า 200 $\mu\text{mol/L}$ และที่ 48 ชั่วโมง จะมีความเข้มข้น 0.2 $\mu\text{mol/L}$ ซึ่งการบริหารยาผ่านทาง Ommaya reservoir มีแนวโน้มที่จะทำให้กลับมาเป็นซ้ำด้วยระยะเวลาที่นานกว่าการบริการยาผ่านทางไขสันหลัง ทั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ยาทางปากและการให้ยาแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในขนาดยาที่เท่ากัน พบว่าระดับยา methotrexate ในเลือดมีความเข้มข้นสูงกว่าประมาณ 10 เท่า¹³

แม้ว่าการให้ methotrexate ทางไขสันหลังจะมีความปลอดภัย แต่มีข้อมูลความสัมพันธ์กับความเป็นพิษของระบบประสาทซึ่งอาจแบ่งได้เป็น 3 ระยะคือ acute, subacute และ chronic¹⁴ โดยผู้ป่วยประมาณร้อยละ 5-40 จะมีอาการแบบ acute ได้แก่ ปวดหัว คลื่นไส้ อาเจียน มีไข้ ปวดหลัง และวิงเวียน ซึ่งเกิดขึ้นภายใน 2-4 ชั่วโมง หลังการฉีดยา แต่อาจจะมีอาการได้นานถึง 12-72 ชั่วโมง ถ้าผู้ป่วยมีอาการแบบ subacute เช่น encephalopathy หรือ severe myelopathy (ปวดขา การรับรู้ความรู้สึกเปลี่ยนแปลงไป การทำงานของกระเพาะปัสสาวะผิดปกติ และอัมพาตครึ่งซีก) ซึ่งอาจเกิดขึ้นหลังจากฉีดยามาแล้วเป็นวันหรือสัปดาห์ และมักจะกลับมาสู่ภาวะปกติภายใน 48-72 ชั่วโมง ส่วน chronic มักมีอาการเกิดขึ้นหลังได้รับยาเป็นเดือนหรือปี โดยอาการแสดง ได้แก่ leukoencephalopathy (สับสน ง่วงนอน หงุดหงิด การบกพร่องทางสายตาและการพูด อากาการชัก สูญเสียการทรงตัว และภาวะสมองเสื่อม) ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงอาจจะทำให้เสียชีวิตได้⁷

Cytarabine

Cytarabine หรือ ara-C เป็นยาที่มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับเบสไซโทซีนซึ่งต่อกับน้ำตาลอาราบินอส ยาถูกเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์ในรูปของไตรฟอสเฟต คือ อาราซีทีพี (ara-CTP) ภายในเซลล์มะเร็ง ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์โพลีเมอเรส (polymerase) ที่ทำหน้าที่ในการต่อสายดีเอ็นเอให้ยาวออก นอกจากนี้ยังรวมเข้ากับสายดีเอ็นเอโดยตรงทำให้ยับยั้งกระบวนการถ่ายแบบดีเอ็นเอ (DNA replication) และทำหน้าที่ในการหยุดยั้งการเรียงตัวของลำดับเบสของดีเอ็นเอ (chain terminator) ดังนั้น cytarabine จึงทำลายเซลล์มะเร็งโดยการขัดขวางการสร้างดีเอ็นเอ

สามารถใช้ cytarabine ร่วมกับยาอื่นในมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดไม่ใช้ลิ้มโฟไซด์แบบเฉียบพลัน (remission induction in acute non-lymphocytic leukemia) เพื่อการชักนำให้โรคสงบอย่างสมบูรณ์ และพบว่ามีประโยชน์ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิ้มโฟไซด์แบบเฉียบพลัน (acute lymphocytic leukemia) และระยะตัวอ่อนของมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์แบบเฉียบพลัน (blast phase of chronic myelocytic leukemia) นอกจากนี้ยังมีข้อบ่งใช้ในการฉีดเข้าไขสันหลังเพื่อป้องกันอาการทางระบบประสาทส่วนกลางของมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้⁷

การรักษาการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเข้าไปในเยื่อหุ้มสมองหรือไขสันหลังในเด็กและผู้ใหญ่ในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว แนะนำให้ใช้ cytarabine ในช่วง 5-75 mg/m^2 สำหรับฉีดเข้าทางไขสันหลัง เป็นเวลา 4 วัน ติดต่อกัน หรือทุก 4 วัน หรือสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ระยะเวลา 4 สัปดาห์ จากนั้นให้ยาต่อไปสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ยาเดือนละ 1 ครั้ง โดยความเข้มข้นของ cytarabine สำหรับฉีดเข้าไขสันหลังควรมีค่าระหว่าง 0.4-20 mg/ml อย่างไรก็ตามถ้าความเข้มข้นมากกว่า 10 mg/ml ร่วมกับมีค่า pH สูง จะเพิ่มความเป็นพิษของยาได้ โดยปกติ cytarabine ไม่ใช่เป็นยาเดี่ยวในการฉีดเข้าไขสันหลัง แต่ใช้

ร่วมกับ methotrexate และสเตียรอยด์ ซึ่งมีชื่อเรียกสูตรยาผสมนี้ว่า “triple IT therapy” โดยขนาดยา cytarabine ในสูตรนี้ไม่เกิน 100 mg ต่อสัปดาห์^{3,15}

หลังให้ทางหลอดเลือดดำพบว่า cytarabine ถูกทำลายผ่านตัวอย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ cytidine deaminase เปลี่ยนเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ในการฆ่าเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ cytarabine สามารถผ่าน BBB เข้าไปใน CSF ได้ โดยมีระยะเวลาการกำจัด cytarabine ออกจากน้ำไขสันหลังนานกว่า 6 ชั่วโมง ทำให้มีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น เนื่องจากปริมาณเอนไซม์ cytidine deaminase ในน้ำไขสันหลังน้อยกว่าในเลือด ดังนั้นการบริหารยา cytarabine ในขนาดสูง (high dose) ทางหลอดเลือดดำ จะทำให้ผู้ป่วยได้รับยาเทียบเท่ากับการฉีดยาเข้าทางไขสันหลัง จากการศึกษาของ Slevin¹⁶ และ DeAngelis¹⁷ พบว่าการประเมนผลการให้ cytarabine แบบ high dose (1 หรือ 3 g/m²) ทางหลอดเลือดดำ ทำให้ระดับยา cytarabine ในน้ำไขสันหลังเพียงพอสำหรับการรักษาหรือป้องกันโรคมะเร็งที่แพร่กระจายเข้าสู่สมองและไขสันหลังได้ ซึ่งเมื่อให้ cytarabine ขนาด 1 g/m² ทางหลอดเลือดดำมากกว่า 3 ชั่วโมง พบว่าความเข้มข้นของ cytarabine ในน้ำไขสันหลังเท่ากับ 123 ng/ml (CSF:plasma = 2.15) สำหรับการให้ cytarabine 3 g/m² ทางหลอดเลือดดำมากกว่า 3 ชั่วโมง พบว่าความเข้มข้นของ cytarabine ในน้ำไขสันหลังเท่ากับ 257 ng/ml (CSF:plasma = 4.5) ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับ cytarabine 3 g/m² จำนวน 2 ครั้ง ภายใน 24 ชั่วโมง พบว่ามีระดับยา cytarabine ในน้ำไขสันหลังคิดเป็น 1.7-3.9 เท่าในเลือด เมื่อเวลาผ่านไป 6 ชั่วโมง สำหรับการฉีดยา cytarabine เข้าทางไขสันหลังด้วยขนาดยา 30 mg/m² จำนวน 2 ครั้ง พบว่าความเข้มข้นของ cytarabine ในไขสันหลังเท่ากับ 52 µg/ml และ 86 µg/ml ตามลำดับ ถ้าเพิ่มขนาดยาเป็น 60 mg/m² 2 ครั้ง พบว่าความเข้มข้นของยา cytarabine ในไขสันหลังเท่ากับ 99 µg/ml และ 218 µg/ml ตามลำดับ

จากการศึกษาของ Glantz และคณะ¹⁸ เพื่อเปรียบเทียบการฉีด sustained-release cytarabine เข้าทางไขสันหลังกับ methotrexate ในผู้ป่วย neoplastic meningitis จาก solid tumors ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ prospective, open label, multicenter ในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ 61 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา sustained-release cytarabine 50 mg 6 ครั้ง หรือ methotrexate 10 mg 16 ครั้ง ในระยะเวลาการรักษามากกว่า 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่า overall response rate ของ sustained-release cytarabine คือ ร้อยละ 26 และกลุ่ม methotrexate คือ ร้อยละ 20 (p=0.76) ส่วนค่า median survival ของ sustained-release cytarabine คือ 105 วัน และของ methotrexate คือ 78 วัน และกลุ่มที่ได้ sustained-release cytarabine มีค่า median time to neurologic progression ที่ 58 วัน เทียบกับ methotrexate ที่ 30 วัน โดยมีรายงานอาการข้างเคียงไม่แตกต่างกัน

การศึกษาของ Kim และคณะ¹⁹ ซึ่งเป็นแบบ retrospective study เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการฉีดยาเข้าทางไขสันหลังของ methotrexate และ methotrexate ร่วมกับ cytarabine และ hydrocortisone (combination methotrexate) ในผู้ป่วย leptomeningeal carcinomatosis จำนวน 55 คน ซึ่งผู้ป่วย 29 คน ได้รับ methotrexate 15 mg ฉีดเข้าทางไขสันหลัง และ 26 คนได้รับ methotrexate 15 mg, cytarabine 30 mg/m² และ hydrocortisone 15 mg/m² ฉีดเข้าทางไขสันหลัง ผลการศึกษาพบว่า cytological response ของ combination methotrexate คือ ร้อยละ 35 และของ methotrexate คือ ร้อยละ 13.8 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.036) สำหรับ neurologic response แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่า median survival ของกลุ่ม combination methotrexate คือ 18.6 สัปดาห์ เทียบกับกลุ่ม methotrexate คือ 10.4 สัปดาห์ (p=0.029) ทั้งนี้การรักษาทั้ง 2 แบบไม่พบผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงรุนแรง

มากกว่าระดับที่ 3 ทั้งนี้หลังจากมีการนำการรักษาแบบ combination methotrexate (triple IT therapy) มาใช้ ก็พบว่ามีโอกาสทำให้เกิดอาการข้างเคียงน้อยลง

จากการศึกษาของ D'Hondt และคณะ พบความคงตัวของยา methotrexate, cytarabine และ methylprednisolone sodium succinate ซึ่งผสมกันสำหรับการฉีดเข้าทางไขสันหลังว่ามีอายุหลังผสม 12 ชั่วโมง โดยต้องเก็บยาให้พ้นแสง และในตู้เย็น 2-8 องศาเซลเซียส⁹ นอกจากนี้มีการศึกษาความคงตัวของยาในสูตร triple IT therapy จาก Olmos-Jimenez โดยสังเกตจากการเปลี่ยนแปลงของสียา ลักษณะการเกิดตะกอน รวมทั้งค่า pH และ osmolality พบว่ายามีความคงตัว 3 ชนิดมีความคงตัว โดยมีอายุยาหลังผสม เมื่อเก็บยาให้พ้นแสงที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 48 ชั่วโมง และเมื่อเก็บยาในตู้เย็น 2-8 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5 วัน²⁰

Topotecan

Topotecan เป็นยาแก้มะเร็งที่ละลายน้ำได้ดี ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase I เพื่อยับยั้งการสร้างเซลล์มะเร็ง มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ รวมทั้งมะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่พบการกระจายของเซลล์มะเร็งเข้าสู่ไขสันหลัง (neoplastic meningitis) ซึ่งสามารถพบได้ร้อยละ 4-15 ของผู้ป่วยมะเร็งแบบก้อน และร้อยละ 5-15 ของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง²¹ โดยทั่วไปผู้ป่วยจะมีการปวดหัว มีความผิดปกติของเส้นประสาทสมอง สุขภาพจิต หรืออาจมีอาการชัก สูญเสียการรับสัมผัส การเคลื่อนไหวแขนขา ชึ้นกับตำแหน่งที่เซลล์มะเร็งแพร่กระจาย

ข้อมูลการฉีด topotecan เข้าทางไขสันหลังเพื่อรักษาโรคมะเร็งในสมองและโรคมะเร็งที่แพร่กระจายเข้าสู่เยื่อหุ้มไขสันหลังจากมะเร็งเต้านม มะเร็งปอด และมะเร็งรังไข่จากการศึกษาวิจัย phase 1 พบว่าขนาดยาที่ใช้คือ 0.4 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง (ทุก 3-4 วัน) เป็นเวลา 4-6 สัปดาห์ จากนั้นสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4-6 สัปดาห์ สำหรับการรักษา

แบบ maintenance ใช้ topotecan เดือนละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 เดือน ต่อไปเดือนละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 8 เดือน ในแต่ละ dose สำหรับฉีดเข้าทางไขสันหลัง ควรเตรียมด้วยสารละลายที่ไม่มีสารกันเสีย โดยใช้ sterile water for injection (SWFI) 4 ซีซี ละลายผงยา 4 mg จะได้ความเข้มข้นมาตรฐาน 1 mg/ml และเจือจางต่อด้วย 0.9% sodium chloride (NSS) ให้ได้ปริมาตรสุดท้าย 4-10 ml ฉีดประมาณ 5 นาที³

การศึกษาทางเภสัชจลนพลศาสตร์โดยให้ topotecan ทางหลอดเลือดดำสำหรับรักษาโรคมะเร็งปอด และรังไข่ ระยะแพร่กระจาย พบว่า topotecan ที่อยู่ในรูปแบบ lactone สามารถแพร่สู่น้ำเลี้ยงไขสันหลังประมาณร้อยละ 30 สำหรับการให้ทาง Ommaya reservoir ด้วยขนาด 0.1 mg ซึ่งทำการศึกษาใน non-human primate model พบว่า topotecan ในน้ำไขสันหลังมีระดับยามากกว่าการให้ทางหลอดเลือดดำ 450 เท่า¹⁵ การศึกษา phase I ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 3 ปี และมี neoplastic meningitis พบว่าขนาดยามากที่สุดที่ผู้ป่วยทนได้ คือ 0.4 mg โดยอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น ได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน มีไข้ และเบื่ออาหาร²¹ จากการศึกษาของ Groves และคณะ พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อการฉีดยาทาง Ommaya reservoir และสามารถกำจัดเซลล์มะเร็งในน้ำไขสันหลังได้ไม่แตกต่างจากยาชนิดอื่นที่บริหารยาทาง intraventricular ทั้งนี้สามารถใช้ topotecan ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่ให้ทางหลอดเลือดดำสำหรับผู้ป่วยที่มีเซลล์มะเร็งแพร่กระจายในไขสันหลังจำนวนมาก²²

การศึกษาของ Gammon และคณะ²¹ ซึ่งเป็นแบบ retrospective chart review ในผู้ป่วย neoplastic meningitis อายุเฉลี่ย 57 ปี จำนวน 14 คน ที่ได้รับ topotecan ฉีดเข้าทางไขสันหลังร่วมกับยาสูตรพื้นฐานหรือการฉายรังสี ผู้ป่วยทุกคนได้รับ topotecan ขนาด 0.4 mg 2 ครั้งต่อสัปดาห์ เพื่อประเมินประสิทธิภาพในการรักษาการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 6 คน ที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับ 1 ครั้ง สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้หมด โดยผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียง ได้แก่ ผื่น (ระดับ 2) และอ่อนล้า

Thiotepa

Thiotepa เป็น alkylating agent ซึ่งเมื่อผ่านตับจะถูกเปลี่ยนเป็นสารชื่อ tepa ที่มีฤทธิ์ในการทำลายเซลล์มะเร็งและเป็นยาที่สามารถใช้ฉีดเข้าทางไขสันหลังได้เนื่องจากละลายในไขมันได้ดี และรวมทั้งยังสามารถแพร่เข้าสู่ไขสันหลังได้เมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำ แต่พบว่าผลการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะแพร่กระจายมีประสิทธิภาพต่ำ เนื่องจากมีการกำจัดออกจากร่างกายของไขสันหลังที่รวดเร็ว สำหรับการรักษารักษาโรคมะเร็งสมอง ขนาดยา thiotepa ที่แนะนำคือ 10 mg หรือคำนวณตามพื้นที่ผิว คือ 5-12 mg/m² สัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง หรืออาจจะให้เหมือนกับ methotrexate หรือ cytarabine คือ สัปดาห์ละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ต่อไปสัปดาห์ละ 1 ครั้ง 4 สัปดาห์ ต่อไปเดือนละ 1 ครั้ง³

Rituximab

Rituximab เป็น humanized monoclonal antibody ที่จับกับตัวรับ CD20 ที่ผิวเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด B-cell และกระตุ้นให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์มะเร็ง ได้รับการรับรองในปี ค.ศ.1997 มีข้อบ่งชี้ในการรักษามะเร็งในกลุ่ม B-cell (B-cell malignancies) ที่ตรวจพบตัวรับ CD20 ที่ผิวเซลล์ ได้แก่ chronic lymphocytic leukemia (CLL) และ non-Hodgkin lymphoma (NHL) และในโรคที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันอื่น ๆ ทั้งนี้ rituximab ผ่านเข้าบริเวณน้ำเลี้ยงไขสันหลังได้น้อย โดยความเข้มข้นของ rituximab ในน้ำเลี้ยงไขสันหลังเมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำอยู่ที่ประมาณร้อยละ 0.1 ของความเข้มข้นในเลือด การศึกษาของ Rubenstein และคณะ²³ ในผู้ป่วย B-cell NHL และ primary CNS lymphoma ที่มี neoplastic meningitis ซึ่งให้ยา rituximab ผ่าน Ommaya reservoir สัปดาห์ละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ คือ 25 mg เนื่องจากที่ขนาด 50 mg ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตสูงและมองเห็นผิดปกติ ผลการศึกษาพบว่า median survival อยู่ที่ 21 สัปดาห์

นอกจากนี้มีการศึกษาการฉีดยา rituximab เข้าทางไขสันหลังร่วมกับ methotrexate เข้าทางไขสันหลังอีกด้วย^{3,24} อย่างไรก็ตามการให้ rituximab ทางไขสันหลัง แนะนำให้ใช้ร่วมกับ paracetamol, diphenhydramine และ H₂ receptor antagonist เพื่อป้องกันอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นเหมือนกับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ นอกจากนี้การเตรียมยา rituximab สำหรับฉีดเข้าทางไขสันหลังต้องไม่มีสารกันเสียในตำรับยาและสารละลายที่ใช้ในการเจือจาง ซึ่งความเข้มข้นมาตรฐานของ rituximab เท่ากับ 10 mg/ml เจือจางด้วย NSS ให้ได้ปริมาตร 5 ml ฉีดเข้าทางไขสันหลัง 1-5 นาที³

Trastuzumab

Trastuzumab มีประสิทธิภาพสูงในการรักษามะเร็งเต้านมที่มีผล HER-2 เป็นบวก ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับ trastuzumab กับยาเคมีบำบัด มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังสมองประมาณร้อยละ 28-42 Stemmler และคณะ พบว่าความเข้มข้นของ trastuzumab ใน CSF น้อยกว่าใน plasma ประมาณ 300-400 เท่า ดังนั้นจึงจำเป็นต้องฉีดเข้าทางไขสันหลังถึงจะได้ระดับที่เพียงพอในการรักษา โดยมีข้อมูลการศึกษาของ trastuzumab สำหรับฉีดเข้าทางไขสันหลังทั้งแบบที่ใช้เป็นยาเดี่ยว รวมทั้งใช้ร่วมกับ methotrexate หรือ thiotepa หรือ cytarabine หรือ prednisolone ขนาดยา trastuzumab ที่ใช้คือ 12.5-25 mg ให้ยา 3 วัน ถึง 3 สัปดาห์ โดยส่วนมากผู้ป่วยได้รับ trastuzumab ขนาด 20-25 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองที่ดีและไม่มีอาการข้างเคียงที่รุนแรง^{3,24} การเตรียม trastuzumab สำหรับฉีดเข้าทางไขสันหลังต้องไม่มีสารกันเสีย ซึ่งผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดพบว่า trastuzumab บรรจุเป็นที่มีสารละลายยาซึ่งมีสารกันเสีย benzyl alcohol ผสมอยู่ด้วย จึงไม่สามารถใช้เตรียมยาที่ใช้ในการฉีดเข้าไขสันหลังได้ ดังนั้นการละลายผงยาต้องใช้ sterile water for injection และเจือจางด้วย NSS³

การเตรียมยาเคมีบำบัดสำหรับฉีดเข้าทาง ไขสันหลัง

ยาที่เตรียมสำหรับฉีดเข้าทางไขสันหลังควรมีคุณสมบัติของยาเตรียมคล้ายกับลักษณะของ CSF ปัจจัยที่มีผลกระทบต่อในการเตรียมยาเพื่อให้ยาเตรียมมีคุณสมบัติคล้ายกับ CSF คือ ค่า pH (7.31-7.37) ค่า osmolality (281-306 mOsm/kg) ความปราศจากเชื้อ และระดับของเกลือแร่ต่าง ๆ⁵ จากคุณสมบัติดังกล่าวข้างต้นทำให้ยาเตรียมสำหรับฉีดเข้าทางไขสันหลังอาจจะเป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางได้ ดังนั้นจึงต้องเตรียมยาให้มีค่าต่าง ๆ ใกล้เคียงกับ CSF มากที่สุด โดยที่ไม่มีสารกันเสียในยาเตรียม ตัวอย่างสารกันเสียที่มักพบผสมในตำรับยา เช่น benzyl alcohol, methylparaben หรือ propylparaben เป็นต้น เพราะสารกันเสียเหล่านี้อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น paraparesis, nerve root demyelination และ horsetail fibrosis ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ นอกจากนี้เภสัชกรควรเตรียมยาภายในตู้ biological safety cabinet class III หรือ isolator และเตรียมด้วยเทคนิคการเตรียมยาปราศจากเชื้ออย่างเคร่งครัด

เอกสารอ้างอิง

1. อนุศักดิ์ ศักดิ์วิทย์ และ สุรเดช หงส์อิง. โรคมะเร็งในเด็กและแนวทางการวินิจฉัย. *J Hematol Transfus Med.* 2021; 31(2):187-94.
2. Triarico S, Maurizi P, Mastrangelo S, Attina G, Capozza MA, Ruggiero A. Improving the Brain Delivery of Chemotherapeutic Drugs in Childhood Brain Tumors. *Cancers.* 2019; 824(11):5-21.
3. Gatesman M. Intrathecal chemotherapy: focus on drugs, dosing and preparation. *Clinical Pearls/HOPA News.* 2016; 13(4):5-10.
4. National Cancer Institute. Chemotherapy, Intrathecal; 2008. <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=7160>. Accessed 4 May 2022.
5. Kerr JZ, Berg S, Blaney SM. Intrathecal chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2001; 37:227-236.
6. Bleyer WA, The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of methotrexate. *Cancer.* 1978; 41:36-51.
7. Gabay MP, Thakkar JP, Stachnik JM, Woelich SK, Villano JL. Intra-CSF administration of chemotherapy medications. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012.
8. de Lemos ML, Monfared S, Denyssevych T, et al. Evaluation of osmolality and pH of various concentrations of methotrexate, cytarabine, and thiotepa prepared in normal saline, sterile water for injection, and lactated Ringer's solution for intrathecal administration. *J Onc Pharm Pract.* 2009; 15(1):45-52.
9. D' Hondt M, Vangheluwe E, Van Dorpe S, et al. Stability of extemporaneously prepared cytarabine, methotrexate sodium, and methylprednisolone sodium succinate. *Am J Health-Syst Pharm.* 2012; 69(3):232-240.
10. Chamberlain MC. Leptomeningeal metastasis. *Curr Opin Neurol.* 2009; 22(6):665-674.
11. Kwong YL, Yeung DY, Chan JC. Intrathecal chemotherapy for hematologic malignancies: drugs and toxicities. *Ann Hematol.* 2009; 88(3):193-201.
12. Fleischhack G, Jaehde U, Bode U. Pharmacokinetics following intraventricular administration of chemotherapy in patients with neoplastic meningitis. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(1):1-31.
13. Bleyer WA, Nelson JA, Kamen BA. Accumulation of methotrexate in systemic tissues after intrathecal administration. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19(6):530-532.
14. Vezmar S, Becker A, Bode U, et al. Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. *Chemotherapy* 2003; 49(1-2):92-104.

15. Stapleton S, Blaney S. New agents for intrathecal administration. *Cancer Investigation*. 2006; 24:528-34.
16. Slevin ML, Piali EM, Aherne GW, et al. Effect of dose and schedule on pharmacokinetics of high-dose cytosine arabinoside in plasma and cerebrospinal fluid. *J Clin Oncol*. 1983; 1(9):546-551.
17. DeAngelis LM, Kreis W, Chan K, et al. Pharmacokinetics of ara-C and ara-U in plasma and CSF after high-dose administration of cytosine arabinoside. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1992; 192(3):173-177.
18. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res*. 1999; 5(11):3394-3402.
19. Kim DY, Lee KW, Yun T, et al. Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis of a solid tumor: methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone. *Jpn J Clin Oncol*. 2003; 33(12):608-612.
20. Olmos-Jimenez R, Espuny-Miro A, Diaz-Carrasco MS, Fernandez-Varon E, Valderrey-Pulido M, Carceles-Rodriguez C. Stability of four standardized preparations of methotrexate, cytarabine, and hydrocortisone for intrathecal use. *J Oncol Pharm Pract*. 2016; 22(5):659-665.
21. Gammon DC, Bhatt MS, Tran L, Horn AV, Benvenuti M, Glantz MJ. Intrathecal topotecan in adult patients with neoplastic meningitis. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006; 63(1):2083-6.
22. Groves MD, Glantz MJ, Chamberlain, et al. A multicenter phase II trial of intrathecal topotecan in patients with meningeal malignancies. *Neuro-Oncology*. 2008; 10:208-15.
23. Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25(11):1350-1356.
24. Olmos-Jimenez R, Espuny-Miro A, Carceles-Rodriguez C, Diaz-Carrasco MS. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy. *Farmacia Hospitalaria*. 2017; 41(1):105-129.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-010-06-2565

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 16 มิถุนายน 2565

วันที่หมดอายุ: 15 มิถุนายน 2566

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต

วีรชัย ไชยจามร

B.Sc. (Pharmacy), BCP, FACP

General residency in Pharmacotherapy

Specialized residency in Nephrology Pharmacotherapy

Specialized fellowship in Nephrology Pharmacotherapy

Critical Care/Nephrology Fellowship

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตเป็นเรื่องที่มีความสำคัญอย่างมากในการดูแลผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยา หากได้รับยาในขนาดยาที่ไม่เหมาะสม ก่อนทำการปรับขนาดยาให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังควรมีความเข้าใจการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ที่มีการเปลี่ยนแปลงเนื่องจากโรคไตเรื้อรัง การประมาณค่าการทำงานของไตด้วยการใช้สารต่าง ๆ ที่มีอยู่ในร่างกายและข้อจำกัดในการใช้สารแต่ละชนิดมาใช้ในผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงการเลือกใช้สมการในการประมาณค่าการทำงานของไตให้เหมาะสมกับสถานะผู้ป่วย จากนั้นนำมาประยุกต์กับดัชนีการรักษา และคุณสมบัติของยาแต่ละชนิดโดยเฉพาะอย่างยิ่งยาต้านจุลชีพที่มีคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์แตกต่างกันในแต่ละกลุ่มยา แล้วจึงนำหลักการเหล่านี้มาปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยโรคไตแต่ละราย เพื่อให้มีประสิทธิภาพการรักษาทางคลินิกและลดโอกาสการเกิดพิษจากยา

คำสำคัญ

การปรับขนาดยา, ผู้ป่วยโรคไต, เภสัชจลนศาสตร์, การประมาณค่าการทำงานของไต

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านทราบประเด็นดังนี้

1. เข้าใจการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยโรคไต
2. เข้าใจการประมาณค่าการทำงานของไต ข้อจำกัดและการพิจารณาเลือกใช้สมการในการประมาณค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยแต่ละราย
3. ประยุกต์ข้อมูลการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ รวมถึงการประมาณค่าการทำงานของไต เพื่อนำมาใช้ในการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

บทนำ

ผู้ป่วยโรคไตมีการทำงานของไตที่ลดลง โดยเฉพาะอย่างยิ่งคือ อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) ที่สะท้อนถึงการทำงานของไตในภาพรวมทั้งหมด ส่งผลให้มีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต เพื่อลดการสะสมของยาที่ขับออกทางไตเป็นหลักและส่งผลให้เกิดพิษจากยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ หลักการทั่วไปในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง คือ “start low and go slow” และเลือกปรับขนาดยาตามผลการรักษาที่ต้องการ เช่น การปรับขนาดยาลดความดันตามระดับความดันเลือด หรือการปรับขนาดน้ำตาลในเลือดตามระดับ hemoglobin A1C

ตารางที่ 1 ปริมาตรการกระจายของยาในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย (end-stage renal disease, ESRD)²

ยา	ค่าปกติ (ลิตรต่อกิโลกรัม)	ผู้ป่วย ESRD (ลิตรต่อกิโลกรัม)	ร้อยละการเปลี่ยนแปลงจากค่าปกติ
ค่า Vd เพิ่มขึ้น			
Cefazolin	0.13	0.17	31
Gentamicin	0.20	0.32	60
Vancomycin	0.64	0.85	33
ค่า Vd ลดลง			
Chloramphenicol	0.87	0.60	-31
Ethambutol	3.7	1.6	-57

Vd, volume of distribution; ESRD, end stage renal disease

เนื่องจากผลการรักษาทางคลินิกของยาเหล่านี้จะเกิดขึ้นเมื่อมีการใช้ยาเป็นเวลานาน อย่างไรก็ตามหลักการนี้ไม่สามารถใช้ได้กับยาต้านจุลชีพหรือยากดภูมิคุ้มกัน เนื่องจากต้องการผลการรักษาทางคลินิกที่รวดเร็วกว่า¹ ในบทความนี้ได้ทำการรวบรวมและทบทวนเรื่องการเปลี่ยนแปลงทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยโรคไต หลักการพิจารณาในการกำหนดหรือปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง การประมาณค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยโรคไต และการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยโรคไต

1. การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคไต

เภสัชจลนศาสตร์ประกอบด้วย การดูดซึม การกระจาย ยา การเมตาบอลิซึม และการกำจัดยา การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคไตที่สำคัญได้แก่

1.1 การกระจายยา (distribution)

ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution, Vd) ของยาส่วนใหญ่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะปานกลางถึงรุนแรง รวมถึงผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังร่วมกับเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน² ตัวอย่างยาที่มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรการกระจายยาในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายแสดงในตารางที่ 1

ปริมาณยาในเลือดลดลงมีสาเหตุจากปริมาตร การกระจายยาที่เพิ่มขึ้น³ อาจเกิดเนื่องจากการจับกับโปรตีน ของยาลดลง ทำให้ยาอยู่ในรูปอิสระมากขึ้น และออกฤทธิ์ ได้มากขึ้น หรือการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยา เช่น การเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนระหว่างน้ำทั้งหมดในร่างกายต่อน้ำหนักตัวรวม และภาวะสารน้ำในร่างกาย โดยทั่วไปปริมาณ ของโปรตีน albumin ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายมีจำนวน ลดลง ทำให้การจับกันระหว่าง albumin กับยาในกลุ่ม acidic drug ลดลง และเป็นเหตุให้ระดับยาในรูปอิสระเพิ่มสูงขึ้น ขณะที่ยาในกลุ่ม basic drug ซึ่งจับกับโปรตีน α_1 - acid glycoprotein ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าการกระจายตัว ของยากลุ่มนี้หรือเปลี่ยนแปลงน้อยมาก^{2,3}

สำหรับยาที่มีความสามารถในการจับกับโปรตีนใน เลือดสูง อาจมีระดับยาในรูปอิสระมากขึ้น โดยเฉพาะภาวะ uremia เป็นผลให้ยาจับกับโปรตีนในเลือดลดลง ปริมาณยา ในรูปอิสระจึงสามารถจับกับตัวรับได้มากขึ้น อย่างไรก็ตาม เมื่อมียาในรูปอิสระที่เพิ่มมากขึ้น ยาจะถูกกำจัดออกจาก ร่างกายมากขึ้นในทิศทางเดียวกันจากกระบวนการบำบัด ทดแทนไตและการเมตาบอลิซึมที่ต่ำ⁴ ซึ่งการเปลี่ยนแปลง ของปริมาตรการกระจายตัวของยาด้านจุลชีพในผู้ป่วยไตวาย เรื้อรังที่เกิดขึ้นนั้นไม่มีนัยสำคัญทางคลินิกมากนักเมื่อเทียบ กับผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน^{2,3,4}

1.2 การเมตาบอลิซึมและการกำจัดยา (metabolism and elimination)

ยาด้านจุลชีพส่วนใหญ่ถูกกำจัดผ่านทางตับและไต⁴ ดังนั้นการทำงานของไตที่เปลี่ยนแปลงไปจึงส่งผลต่อการปรับ ขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่า intrarenal และ hepatic metabolism (nonrenal clearance) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก และส่งผล ต่อ systemic clearance ของยาบางชนิด^{5,6} เช่น พบการทำงานของระบบเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ได้แก่ 2C6, 2C11, 3C11, 3A1 และ 3A2 ลดลง³ โดยทั่วไปการ ลดลงของ nonrenal clearance มีความสัมพันธ์กับการ ลดลงของ renal clearance รวมทั้งการลดลงของ nonrenal

clearance ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังลดลงอย่างมีนัยสำคัญทาง คลินิกมากกว่าผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน^{2,3} สำหรับการกรอง ของไตและกระบวนการขับทิ้งทางไต (tubular secretion) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีผลอย่างมากต่อกระบวนการกำจัดยา ในร่างกาย ในกรณียาที่ถูกกำจัดผ่านทางกรองของไต เป็นหลัก ค่า systemic clearance ของยาจะลดลงสัมพันธ์ กับอัตราการกรองที่ลดลง ปัจจัยที่มีผลต่อการกำจัดยาใน ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ได้แก่ สัดส่วนของยาที่ ถูกกำจัดทางไตในรูปเดิม และการทำงานของไตในขณะนั้น³

2. การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยโรคไต

ยาด้านจุลชีพเป็นกลุ่มยาที่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยโรคไต และเป็นกลุ่มยาที่จำเป็นต้อง พิจารณาถึงการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วย โรคไตตามที่กล่าวแล้วข้างต้น รวมถึงการพิจารณาถึงการ เปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์ร่วมด้วยเสมอ เพื่อให้เข้า ถึงเป้าหมายการรักษาและส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการรักษา ทางคลินิก การใช้ยาด้านจุลชีพสำหรับการรักษาภาวะติดเชื้อ จำเป็นต้องพิจารณาจากปัจจัยหลายด้าน ทั้งจากยาด้านจุลชีพ สภาวะผู้ป่วย เชื้อก่อโรค รวมถึงบริเวณที่ภาวะติดเชื้อ (infection site) ในอดีตปัจจัยสำคัญที่เป็นตัวกำหนดในการ เลือกยาด้านจุลชีพได้แก่ เชื้อก่อโรค ค่าความเข้มข้นของยา ต่ำที่สุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (minimum inhibitory concentration, MIC) และความไวของเชื้อเมื่อ ทดสอบในหลอดทดลอง (*in vitro* antimicrobial susceptibility patterns) แต่การพิจารณาจากปัจจัยดังกล่าวยังไม่เพียงพอใน การดูแลผู้ป่วยภาวะติดเชื้อให้เหมาะสมและมีประสิทธิภาพ ปัจจัยอื่นที่ต้องพิจารณาร่วมด้วยคือ การมีระดับยาที่เพียงพอ ในบริเวณที่เกิดภาวะติดเชื้อ และพยาธิสภาพของผู้ป่วยที่ส่งผล ต่อเภสัชพลศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาด้านจุลชีพที่ เลือกใช้⁷ เพื่อให้เกิดผลลัพธ์ในการรักษาที่ดี คือการหาย จากภาวะติดเชื้อ การป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา และผู้ป่วย ไม่เกิดพิษจากการได้รับยาด้านจุลชีพในขนาดที่ไม่เหมาะสม

จากการประยุกต์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ เข้ากับค่า MIC จะให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ (PK/PD parameters) ที่สามารถนำมาใช้ในการแสดงถึงความสามารถและประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพ และยาต้านจุลชีพสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่ม⁸ ดังแสดงในตารางที่ 2

ปริมาณการกระจายยาที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอาจส่งผลกระทบต่อระดับยาสูงสุด และมีผลต่อการฆ่าเชื้อของยาต้านจุลชีพโดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีคุณสมบัติ concentration-dependent bactericidal activity เช่น ยากลุ่ม aminoglycoside และ fluoroquinolone ดังนั้น การกำหนดขนาดและระยะห่างการบริหารยาควรพิจารณาถึงค่า post antibiotic effect (PAE) ร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม PAE ของการบริหารยากลุ่ม aminoglycoside แบบวันละครั้ง

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ปรับขนาดยาทั้งในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน และเรื้อรังได้⁹ ดังนั้นการกำหนดขนาดยาด้านจุลชีพกลุ่มนี้ควรพิจารณาจากระดับยาสูงสุดที่ต้องการปริมาณการกระจายยา และค่า MIC ส่วนระยะห่างการให้ยาควรพิจารณาจาก total systemic clearance รวมทั้งการกำจัดยาจากกระบวนการบำบัดทดแทนไต และค่า PAE ร่วมกัน

โดยสรุป การเข้าถึงพารามิเตอร์ต่าง ๆ ดังที่ได้กล่าวมาแล้วในผู้ป่วยไตวาย นอกเหนือจากการทำงานของไต ยังคงต้องคำนึงถึงบริเวณและความรุนแรงของการติดเชื้อ น้ำหนักตัวของผู้ป่วย ภาวะภูมิคุ้มกัน เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านจุลชีพ และค่า MIC ของเชื้อเป็นต้น เพื่อใช้ในการกำหนดหรือปรับขนาดยาร่วมด้วยเสมอ

ตารางที่ 2 รูปแบบการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพและค่าพารามิเตอร์ทาง PK/PD⁸

ยาต้านจุลชีพ	β -lactams Carbapenems Clarithromycin Erythromycin Linezolid Lincosamides	Aminoglycosides Daptomycin Fluoroquinolones Metronidazole Quinupristin/dalfopristin Telithromycin	Aminoglycosides Azithromycin Fluoroquinolones Glycopeptides Linezolid Quinupristin/dalfopristin Tetracyclines Tigecycline
ลักษณะการฆ่าเชื้อตามเภสัชพลศาสตร์	Time-dependent	Concentration-dependent	Concentration-dependent with time-dependent
พารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ที่เหมาะสม	T>MIC	C _{max} :MIC	AUC ₀₋₂₄ :MIC

AUC, area under the curve; C_{max}, maximum concentration; MIC, minimum inhibitory concentration; PK, pharmacokinetics; PD, pharmacodynamics

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและอาการทางคลินิกที่แสดงถึงการลดลงของการกำจัดยาทางไตและควรพิจารณาปรับขนาดยา¹

เกณฑ์พิจารณาในกรณีที่มีการลดลงของการกำจัดยาทางไตทั้งในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน และโรคไตเรื้อรังจาก the Extracorporeal Treatments in Poisoning (EXTRIP) group¹ ซึ่งเดิมมีการกำหนดขึ้นมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ เช่น lithium, methanol และ metformin แต่เนื่องจากมีหลักพิจารณาในเรื่องการกำจัดยาผ่านทางไตคล้ายคลึงกัน จึงสามารถนำมาประยุกต์ใช้กับการปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตได้ ถึงแม้ยังไม่มีผลการนำมาทดสอบทางคลินิกก็ตาม มีรายละเอียดของเกณฑ์การพิจารณาดังนี้

1. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 45 mL/min/1.73 m²
2. ไตวายเฉียบพลันระยะที่ 2 หรือ 3
3. ระดับ creatinine ในเลือด > 2 mg/dL ในผู้ใหญ่ หรือ > 1.5 mg/dL ในผู้ป่วยสูงอายุหรือมีมวลกล้ามเนื้อน้อย
4. ระดับ creatinine ในเลือดสูงกว่าค่า upper limit of normal ตามช่วงอายุและน้ำหนักในผู้ป่วยเด็ก
5. การมีภาวะปัสสาวะลดลงน้อยกว่า 400 มิลลิลิตร ต่อวัน (oliguria)

การประมาณค่าการทำงานของไต

โดยทั่วไปทางเวชปฏิบัติ อัตราการกรองของไตมาจากการคำนวณผ่านสมการที่ใช้ระดับ creatinine ในเลือด (Scr) เป็นหลัก เนื่องจาก creatinine ในเลือดถูกกรองผ่านทางไตอย่างอิสระ และมีส่วนหนึ่งที่ถูกกำจัดออกจากร่างกายทางอื่นนอกเหนือจากไต (extrarenal elimination) ได้แก่ ทางเดินอาหาร นอกจากนั้น creatinine ถูกกำจัดด้วยกระบวนการขับทิ้งบริเวณท่อไต (renal tubular secretion) ขณะที่ร่างกายสามารถสร้าง creatinine ได้จากกล้ามเนื้อ

หรืออาหารโปรตีนจากเนื้อสัตว์⁹ ในปี ค.ศ. 2012 สมาคม Kidney Disease: Improving Global Outcomes หรือ KDIGO¹⁰ ได้ออกคำแนะนำในเรื่องการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยแนะนำการประมาณค่าการทำงานของไตเบื้องต้น (initial test) ด้วยการวัดค่า estimated GFR (eGFR) ด้วยสมการจาก Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ในผู้ใหญ่ทุกรายด้วยการใช้ระดับ creatinine ในเลือดร่วมกับปัจจัยด้านเพศและอายุ เนื่องจากเป็นวิธีที่สะดวก และใช้มานานอย่างแพร่หลายทั่วโลก และค่า eGFR ที่ได้เป็นค่าที่มีความคลาดเคลื่อนจากค่าการทำงานของไตที่แท้จริงในระดับที่ยอมรับได้ในผู้ป่วยทั่วไป^{9,10} อย่างไรก็ตามระดับ creatinine ในเลือดได้รับผลกระทบจากปัจจัยต่าง ๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกั้อัตราการกรองของไต (non-GFR determinant) ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น ทำให้ค่า creatinine ในเลือดไม่ได้สะท้อนอัตราการกรองของไตที่แท้จริง และส่งผลให้ค่า eGFR ที่ได้ไม่ตรงกับการทำงานของไตที่แท้จริงของผู้ป่วยแต่ละราย

เนื่องจาก creatinine ในเลือดได้รับผลกระทบจาก non-GFR determinant หลายปัจจัย จึงทำให้มีการหา biomarker ตัวอื่นที่ได้รับผลกระทบจาก non-GFR determinant น้อยที่สุด ในช่วงหลังมีการใช้ระดับ cystatin C มาเป็น endogenous biomarker เนื่องจากได้รับผลกระทบจากปัจจัยต่าง ๆ น้อยกว่าระดับ creatinine ในเลือด cystatin C ถูกกรองออกทางไตอย่างอิสระ และถูกเปลี่ยนแปลงเป็น metabolite ในท่อไต จากนั้น metabolite จะถูกดูดกลับ และส่วนหนึ่งจะถูกกำจัดผ่าน extrarenal elimination ทำให้ cystatin C ไม่ถูกขับออกทางปัสสาวะ อย่างไรก็ตาม non-GFR determinant ที่ส่งผลกระทบต่อความถูกต้องของ cystatin C ที่มีกรารายงานได้แก่ การอักเสบ การสูบบุหรี่ และการทำงานของต่อมไทรอยด์ที่ผิดปกติ⁹ สภาวะทางคลินิกที่จัดเป็น non-GFR determinant ของระดับ creatinine และ cystatin C ที่ส่งผลต่อค่า eGFR ดังแสดงในตารางที่ 3

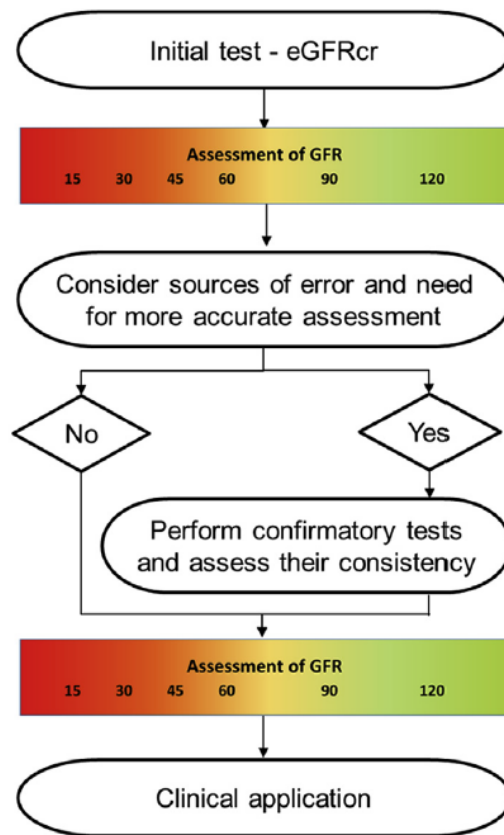
ตารางที่ 3 สภาวะทางคลินิกที่จัดเป็น non-GFR determinant ของระดับ creatinine และ cystatin C ที่ส่งผลต่อค่า eGFR⁹

Non-GFR determinant	Creatinine	Cystatin C
<i>กระบวนการสร้าง</i>		
ลักษณะรูปร่าง	มวลกล้ามเนื้อผิดปกติอย่างมาก เช่น การตัดอวัยวะบางส่วนออก (amputation) ภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ (muscle wasting syndrome) นักเพาะกาย (body builder)	ภาวะอ้วน
ภาวะสุขภาพ	การเจ็บป่วยรุนแรงแบบเรื้อรัง ภาวะเปราะบาง (frailty)	การอักเสบ การทำงานของต่อมไทรอยด์ การสูบบุหรี่
อาหาร	การรับประทานอาหารโปรตีนสูงหรือการรับประทาน creatine เสริม ผู้รับประทานมังสวิรัต	ไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่ามีส่วนเล็กน้อย
<i>การจัดการของสารทั้งสองชนิดที่ท่อไต (tubular handling)</i>		
ยา	Cimetidine, trimethoprim, fenofibrate, dolutegavir, tyrosine kinase inhibitors	Steroids
อื่น ๆ	ค่า GFR ต่ำ	-
การเพิ่มขึ้นของการกำจัดนอกไต (extrakidney elimination)	การได้รับยาฆ่าเชื้อ ค่า eGFR ต่ำ	ไม่ทราบแน่ชัด
ภาวะ non-steady state	ภาวะไตวายเฉียบพลัน การฟอกเลือด ภาวะบวม	ภาวะไตวายเฉียบพลัน การฟอกเลือด ภาวะบวม

eGFR, estimated glomerular filtration rate; GFR, glomerular filtration rate

ดังนั้นใน KDIGO 2012 จึงมีสมการในการคำนวณ eGFR ที่ใช้ creatinine และ cystatin C เพียงอย่างเดียว และสมการที่ใช้ cystatin C ร่วมกับ creatinine ให้เลือกคำนวณเพื่อประมาณการทำงานของไตโดยให้พิจารณาความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย อย่างไรก็ตามพบว่า การคำนวณ eGFR ด้วยสมการ CKD-EPI จากการใช้ creatinine เพียงอย่างเดียวมีความแม่นยำเมื่อเทียบกับค่าอัตราการกรองของไตที่แท้จริง ไม่แตกต่างจากการใช้ค่า eGFR ที่มาจากการใช้ cystatin C เพียงอย่างเดียว ขณะที่การคำนวณ eGFR ที่ใช้ทั้งค่า creatinine และค่า cystatin C ร่วมกันมีความใกล้เคียงกับค่าอัตราการกรองที่แท้จริงมากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับสองสมการที่ใช้ creatinine และ cystatin C

เพียงอย่างเดียว¹¹ ดังนั้นจึงมีผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้เริ่มประเมิน eGFR จากการใช้ creatinine เป็นการประมาณการทำงานของไตเริ่มต้น (initial test) ตามคำแนะนำของ KDIGO และหากไม่แน่ใจว่าค่าที่ได้จากการใช้ creatinine นั้นแม่นยำเพียงพอ เช่น ผู้ป่วยมีปัจจัยของ non-GFR determinant หลายข้อ ควรประมาณการทำงานของไตด้วยวิธีอื่นร่วมด้วยเพื่อช่วยยืนยัน (confirmatory test) เช่น คำนวณ eGFR จากค่า cystatin C หรือการใช้ค่า creatinine ร่วมกับ cystatin C หรือการเก็บ creatinine ในปัสสาวะเพื่อนำมาคำนวณหา ค่า mClcr (measure creatinine clearance) และนำมาประกอบการพิจารณาร่วมกับสภาวะของผู้ป่วยเพื่อประมาณค่าการทำงานของไตของผู้ป่วยแต่ละราย^{9,10} ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 การประมาณค่าการทำงานของไต (estimated glomerular filtration rate, eGFR) โดยการใช้ initial test และ confirmatory test เพื่อพิจารณาค่า GFR ของผู้ป่วยและการประยุกต์ใช้ทางคลินิก⁹

การประมาณการทำงานของไตสำหรับการปรับขนาดยา

National Kidney Foundation (NKF) ในปี ค.ศ. 2004 ได้แนะนำให้ประมาณการทำงานของไตสำหรับปรับขนาดยาโดยใช้ระดับ creatinine ในเลือด เพื่อประเมินค่า estimated creatinine clearance (eCrCl) จากสมการ Cockcroft-Gault¹² เนื่องจากขนาดยาส่วนใหญ่ที่แนะนำ ถูกกำหนดจากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้สมการ Cockcroft-Gault ในการประเมินค่า eCrCl ขณะที่การใช้สมการอื่น ๆ นอกจากสมการนี้ในการประมาณค่าการทำงานของไตนั้น ไม่พบความแตกต่างมากนัก จึงไม่ส่งผลในการเลือกขนาดยาสำหรับผู้ป่วยโรคไต หากกรณีที่มีความแตกต่างกันมากแนะนำให้ใช้สมการ Cockcroft-Gault เนื่องจากใช้ในการศึกษาเป็นส่วนใหญ่ จนกว่าจะมีการศึกษา

ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้สมการใหม่อื่น ๆ ในการกำหนดขนาดยา นอกจากนั้นขนาดยาที่แนะนำพิจารณาตามค่าการทำงานของไตจะไม่ขึ้นกับพื้นที่ผิวของร่างกาย¹² จะเห็นได้ว่าค่าที่ได้สมการ Cockcroft-Gault มีหน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อนาที ขณะที่สมการอื่น ๆ เช่น CKD-EPI หรือ Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) มีหน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ดังนั้นเมื่อนำค่าที่ได้จากสมการ CKD-EPI หรือ MDRD มาใช้ปรับขนาดยาจะต้องคำนวณกลับเป็น unadjusted estimated GFR เพื่อตัดหน่วย 1.73 ตารางเมตรออกก่อน อย่างไรก็ตามในปี ค.ศ. 2014 National Kidney Foundation ได้มีการเปลี่ยนแปลงคำแนะนำในการประมาณค่าการทำงานของไตในการกำหนดขนาดยาไว้ดังนี้ โดยแม้ว่าขนาดยาที่มีการแนะนำมาจากการศึกษาที่ประมาณค่า GFR จากการคำนวณโดยใช้สมการ Cockcroft-Gault แต่เนื่องจากเมื่อทำการประมาณการทำงานของไตใน

ผู้ป่วยส่วนใหญ่พบว่าค่าที่ได้จากสมการทั้ง Cockcroft-Gault และ MDRD ไม่พบความแตกต่างในการแนะนำขนาดยามากนัก ดังนั้นจึงปรับคำแนะนำจากปี ค.ศ. 2004 เป็นสามารถใช้สมการทั้งสองในการประมาณการทำงานของไตเพื่อกำหนดขนาดยาได้¹³

ดังที่กล่าวมาแล้วในหัวข้อการประมาณการทำงานของไต ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2012 สมการที่แนะนำโดย KDIGO ในการประเมินการทำงานของไตในปัจจุบัน¹⁰ รวมถึงคำแนะนำ

จากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย¹⁴ คือ สมการ CKD-EPI ในการคำนวณค่า eGFR เพื่อจำแนกระยะของโรคไตเรื้อรัง เมื่อทำการเปรียบเทียบกับค่า eGFR กับ eCrCl ในการนำไปใช้ สามารถสรุปได้ในตารางที่ 4 ดังนั้นในปัจจุบันผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำให้ใช้ค่า eGFR จากสมการ CKD-EPI มาใช้ในการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้ และควรพิจารณาข้อมูลผู้ป่วยร่วมด้วยในการปรับขนาดยา เพื่อให้ได้ขนาดยาที่เหมาะสมที่สุดในผู้ป่วยแต่ละราย¹⁵

ตารางที่ 4 ผลจากสภาวะผู้ป่วยที่มีต่อการประมาณค่าการทำงานของไต (GFR)¹⁵

สภาวะผู้ป่วย	eCrCl	eGFR
ผู้ที่มีการลดลงของ GFR	อาจมีความแม่นยำน้อยกว่า	อาจมีความแม่นยำมากกว่า
Actual BSA > 1.73 ตร.ม.	ขึ้นกับน้ำหนักตัวเป็นหลัก และไม่ได้ใช้ส่วนสูงมารวมประเมิน	ประมาณการค่าได้เกินกว่าค่า GFR จริง ประมาณร้อยละ 30 ในผู้ป่วยที่มีส่วนสูงหรือน้ำหนักมากกว่าค่าปกติ
อายุมากกว่า 70 ปี	ค่าใกล้เคียงค่าจริง	ค่าใกล้เคียงค่าจริง
อายุน้อยกว่า 40 ปี	อาจมีความแม่นยำน้อยกว่า	อาจมีความแม่นยำมากกว่า
ผู้ป่วยอ้วน (BMI มากกว่า 30 กก./ตร.ม. หรือน้ำหนักตัวมากกว่า 120 กก.)	ประมาณการค่าได้เกินกว่าค่า GFR จริง ควรใช้ adjusted ideal body weight ในการคำนวณ	ประมาณการค่าได้ต่ำกว่าค่า GFR จริง ควรปรับค่า eGFR จาก 1.73 ตร.ม. ที่ได้ในสมการ ให้เป็น BSA จริงของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนนำมาใช้กำหนดขนาดยา
BMI < 18.5 กก./ตร.ม. หรือน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กก.)	ค่าใกล้เคียงค่าจริง ควรใช้น้ำหนักจริง (actual body weight) ในการคำนวณ	ประมาณการค่าได้เกินกว่าค่า GFR จริง ควรปรับค่า eGFR จาก 1.73 ตร.ม. ที่ได้ในสมการ ให้เป็น BSA จริงของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนนำมาใช้กำหนดขนาดยา

BMI, body mass index; BSA, body surface area; eCrCl, estimated creatinine clearance; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GFR, glomerular filtration rate; กก., กิโลกรัม; ตร.ม., ตารางเมตร.

ต่อมาในปี ค.ศ. 2022 องค์การอาหารและยาของ ประเทศสหรัฐอเมริกาได้ออกร่างแนวทางสำหรับบริษัทยา ในหัวข้อ Pharmacokinetics in patients with impaired renal function-Study design, data analysis, and impact on dosing ได้แนะนำเรื่องการทำการศึกษากำหนด

ขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยแนะนำให้สามารถใช้ได้ทั้ง Clcr จากสมการ Cockcroft-Gault และ eGFR จากสมการ CKD-EPI หรือสมการอื่น ๆ ในการแบ่งระดับการทำงานของไตสำหรับการกำหนดขนาดยา¹⁶ โดยกำหนดรายละเอียดดังนี้

- **การใช้ eGFR** ในทางเวชปฏิบัติค่าที่ได้จากการคำนวณหาค่า eGFR มีหน่วยเป็น mL/min/1.73 m² ขณะที่การกำจัดยาทางไต (renal clearance) สัมพันธ์กับค่า GFR ของผู้ป่วยแต่ละรายในหน่วย mL/min ที่ไม่มีค่า body surface area (BSA) มาตรฐานปรากฏอยู่ เนื่องจากการมี standard BSA ในหน่วยจะไม่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มี BSA ต่างจากค่า 1.73 m² ดังนั้นการกำหนดขนาดยาควรทำการปรับค่า eGFR ที่ได้จากสมการด้วยค่า BSA ของผู้ป่วยรายนั้น ๆ ทำให้หน่วย mL/min/1.73 m² กลายเป็น mL/min เพื่อให้ในการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยแต่ละราย¹⁶

- **การใช้ Clcr** ค่าที่ได้จะอยู่ในหน่วย mL/min จากการคำนวณด้วยสมการ Cockcroft-Gault แต่สมการนี้ใช้น้ำหนักตัวมาเป็นปัจจัยหนึ่งในการคำนวณ ดังนั้นในผู้ป่วยอ้วน น้ำหนักที่เลือกใช้ในสมการนี้คือ ideal body weight (IBW) หรือ adjusted body weight (ABW) เพื่อที่จะให้ได้ค่า Clcr ที่ใกล้เคียงกับกับความเป็นจริงมากที่สุด ไม่แนะนำให้ใช้น้ำหนักจริง (actual body weight) ของผู้ป่วยอ้วนในการคำนวณด้วยสมการนี้¹⁶

จากร่างแนวทางนี้ ในปัจจุบันคำแนะนำของการปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตของยาแต่ละชนิดจึงมีความหลากหลายขึ้นกับการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละชนิด ทำให้ยาบางชนิดแนะนำขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องด้วยหน่วย mL/min ขณะที่ยาบางชนิดแนะนำในหน่วย mL/min/1.73 m² ดังนั้น KDIGO ในปี ค.ศ. 2011 จึงออกข้อแนะนำในประเด็นนี้ว่า ขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องควรพิจารณาปรับตามเอกสารกำกับยาแต่ละชนิด¹⁷ กล่าวคือ ยาชนิดใดแนะนำขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องด้วยหน่วยใด ก็ให้ใช้ค่า eGFR หรือ Clcr ที่เหมาะสมกับคำแนะนำขนาดยานั้น ๆ

สำหรับภาวะไตวายเฉียบพลันที่อาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง NKF ได้แนะนำการประมาณการทำงานของไตในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน กล่าวคือ การประมาณ GFR จากการใช้ Scr ในสภาวะ non-steady จะได้ค่าที่ไม่

ถูกต้อง ถึงแม้ว่ามีการนำเสนอสมการในการประมาณค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันหลายสมการ แต่สมการเหล่านั้นยังไม่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง และผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความซับซ้อนและเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา จึงยังไม่แนะนำให้ใช้สมการในการประมาณค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน^{3,12} อย่างไรก็ตามค่า Scr ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังคงมีประโยชน์ในการติดตามการทำงานของไต ดังนั้นหากค่า Scr เพิ่มมากขึ้น 2-3 mg/dL ภายใน 24 ชั่วโมงให้ถือว่าค่า GFR ใกล้เคียงศูนย์¹³ และยังมีผู้เชี่ยวชาญได้แนะนำในกรณีผู้ป่วยปัสสาวะได้น้อยกว่า 400 มิลลิลิตรต่อวัน (หรืออยู่ในภาวะ oliguria) ให้ถือว่าการทำงานของไตลดลงต่ำมาก จนอาจประมาณได้ว่า creatinine clearance มีค่าน้อยกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาที¹⁸

การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ขั้นตอนในการกำหนดขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง^{2,17} สรุปได้ดังนี้

1. ทบทวนประวัติความเจ็บป่วยและข้อมูลทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง เช่น ผลการตรวจร่างกาย ประวัติการใช้ยา ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง
2. กำหนดขนาดยาที่เหมาะสมกับโรคและสภาวะของผู้ป่วยรายนั้น โดยสมมติว่าในขณะนั้นผู้ป่วยมีการทำงานของไตอยู่ในระดับปกติ
3. ประมาณค่าการทำงานของไตของผู้ป่วยอย่างเหมาะสม ในรายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเทคนิคต่าง ๆ อาจต้องพิจารณาผลกระทบจากการกำจัดยาออกจากร่างกายทางการบำบัดทดแทนไต
4. ปรับขนาดยาตามระดับการทำงานของไตตาม dosing guideline จากเอกสารอ้างอิงที่ทันสมัย เอกสารกำกับยา หรือใช้การคำนวณร่วมกับวางแผนการติดตามระดับยาในเลือด

5. ติดตาม ประเมินผลการรักษาและสภาวะของผู้ป่วยก่อนที่จะทำการปรับขนาดยาครั้งต่อไปให้เหมาะสม แนวทางการปรับขนาดยาส่วนใหญ่จะแนะนำขนาดยาหรือระยะห่างของการให้ยาตามค่าการทำงานของไตในช่วงต่าง ๆ ได้แก่ การทำงานของไตที่ลดลงเล็กน้อย (Clcr 60-89 มิลลิลิตรต่อนาที) ลดลงระดับกลาง (Clcr 30-59 มิลลิลิตรต่อนาที) ลดลงรุนแรง (Clcr 15-29 มิลลิลิตรต่อนาที) และผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย (creatinine clearance น้อยกว่า 15 มิลลิลิตรต่อนาที) จะเห็นได้ว่าในแต่ละช่วงการทำงานของไตที่แบ่งตาม creatinine clearance นั้น มีการทำงานของไตที่แตกต่างกันอย่างน้อย 2 เท่า ดังนั้น การกำหนดขนาดยาตามแนวทางนี้อาจไม่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องทุกราย^{2,15}

จากหัวข้อ การประมาณการทำงานของไตสำหรับการปรับขนาดยา ที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่าการเลือกใช้สมการในการคำนวณค่าการทำงานของไตทั้ง Clcr และ eGFR ให้ขึ้นกับการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละชนิด ซึ่งได้ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยอายุมากกว่า 75 ปี ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยมากหรือน้ำหนักตัวมากผิดปกติ (extremes in body weight) ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีความเสี่ยงสูง หรือผู้ป่วยที่ใช้ยาในโรคที่มีความเสี่ยงสูง ควรพิจารณาจากทั้งค่า Clcr และ eGFR และเลือกค่าการทำงานของไตค่าที่เหมาะสมที่สุดทั้งทางด้านประโยชน์และความเสี่ยงจากการใช้ยานั้นมาเพื่อปรับขนาดยาให้ผู้ป่วยแต่ละราย¹⁹

อีกแนวทางหนึ่งในการกำหนดขนาดยา คือการใช้แหล่งอ้างอิงทุติยภูมิที่เป็นมาตรฐาน เนื่องจากเป็นแหล่งข้อมูลที่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีและจากเอกสารกำกับยาของยาแต่ละชนิด จากทั้งในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง² ได้แก่ American Hospital Formulary Service Drug Information Service²⁰, British National Formulary²¹, Drug Prescribing in Renal Failure²², และ Martindale: The Complete

Drug Reference²³ แต่จากการศึกษาแบบ systematic ของ Vidal และคณะ²⁴ ได้ทำการเปรียบเทียบแนวทางการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจากแหล่งอ้างอิงทุติยภูมิ 4 แหล่งข้างต้น ในด้านคำจำกัดความของภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ขนาดยาที่แนะนำตามการทำงานของไต และหลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุนข้อแนะนำในการปรับขนาดยา พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนทั้งในด้านคำจำกัดความ และข้อแนะนำในการปรับขนาดยาจากแหล่งข้อมูลทั้ง 4 แหล่ง นอกจากนี้ยังไม่มีการอ้างอิงถึงแหล่งข้อมูลปฐมภูมิที่ใช้ในการอ้างอิงขนาดยาที่แนะนำ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Bonapace และคณะ²⁵ ที่ทำการคำนวณและเปรียบเทียบ area under the unbound drug concentration-time curve (AUC) ของยาด้านจุลชีพจำนวน 13 ชนิด โดยนำขนาดยาที่แนะนำจากแหล่งข้อมูลที่นิยมใช้ในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจำนวน 6 แหล่งข้อมูล แสดงให้เห็นว่าค่า AUC จากขนาดยาด้านจุลชีพที่แนะนำตามการทำงานของไตในช่วงเดียวกัน มีความแตกต่างกันได้ถึง 16 เท่า ดังนั้นการนำข้อมูลจากแหล่งข้อมูลเหล่านี้มาใช้ในการปรับขนาดยา ควรพิจารณาจากแหล่งข้อมูลมากกว่า 1 แหล่ง โดยยึดจากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละชนิดนั้น ๆ เป็นหลักและอาการทางคลินิกของผู้ป่วยร่วมกัน

สำหรับการกำหนดขนาดยาเริ่มต้น (loading dose) ขึ้นอยู่กับปริมาตรการกระจายตัวของยาที่มีการเพิ่มขึ้นทั้งในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันและโรคไตเรื้อรัง โดยไม่ต้องคำนึงการทำงานของไตในขณะนั้น และหากผู้ป่วยเกิดภาวะท้องมาน (ascites) หรือบวม ที่อาจพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันจากภาวะภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) ผู้ป่วยอาจมีความจำเป็นต้องได้รับยาในขนาดที่สูงขึ้น ขณะที่ผู้ป่วยภาวะขาดน้ำ (dehydration) อาจต้องพิจารณาปรับลดขนาดยาเริ่มต้นลง⁴ โดยเฉพาะยาด้านจุลชีพที่ละลายน้ำได้ดี เช่น β -lactams, aminoglycosides, glycopeptides และให้ยา maintenance dose ที่แนะนำในแหล่งข้อมูลต่าง ๆ

โดยพิจารณาปรับเปลี่ยนหรือลดให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ตามการเปลี่ยนแปลงของเภสัชจลนศาสตร์และความสามารถในการละลายน้ำของยาแต่ละชนิด

ปัจจัยอื่นที่ต้องพิจารณาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยโรคไต ได้แก่ nonrenal clearance ดังที่กล่าวแล้วข้างต้นว่า การลดลงของ nonrenal clearance ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีนัยสำคัญทางคลินิกมากกว่าผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน จากการศึกษาของ Tegeder และคณะ²⁶ เพื่อศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา imipenem ในผู้ป่วยวิกฤตจำนวน 12 ราย พบว่า nonrenal clearance ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันมีค่ามากกว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยมีค่าเท่ากับ 91 มิลลิลิตรต่อนาที และ 50 มิลลิลิตรต่อนาทีตามลำดับ ขณะที่ nonrenal clearance ของยา imipenem ในผู้ป่วยที่มี

การทำงานของไตปกติมีค่าเท่ากับ 130 มิลลิลิตรต่อนาที แสดงให้เห็นว่าความต้องการขนาดยาในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันมีมากกว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เนื่องจาก nonrenal clearance ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันมีการเปลี่ยนแปลงต่ำกว่าการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง นอกจากนี้การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตต้องพิจารณาถึง residual renal function ของผู้ป่วยร่วมด้วย³

เมื่อพิจารณาจากทั้งการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และภาวะของผู้ป่วยแต่ละราย ที่กล่าวไปข้างต้น ร่วมกับคุณสมบัติของยาที่มีดัชนีการรักษา (therapeutic index) กว้างและแคบ สามารถสรุปคำแนะนำการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องได้ดังตารางที่ 5¹⁹

ตารางที่ 5 หลักการพิจารณาปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง¹⁹

ยาที่มีดัชนีการรักษากว้าง	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในกรณีดังต่อไปนี้
	<ul style="list-style-type: none"> - การใช้ยาในระยะเวลาสั้น (น้อยกว่า 3-7 วัน) เช่น ยา fluconazole สำหรับการรักษา vulvovaginal candidiasis - การใช้ยาในขนาดต่ำหรือขนาดสำหรับการป้องกันโรค เช่น ยา trimethoprim/sulfamethoxazole ในการป้องกันการติดเชื้อ <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia (PJP) - ภาวะไตวายเฉียบพลันที่สามารถแก้ไขได้ (AKI likely reversible) ที่เกิดจากการลดลงของเลือดไปเลี้ยงไต เช่น การใช้ยาด้านจุลชีพในการรักษาภาวะ septic shock
ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ	จำเป็นต้องปรับขนาดยาในกรณีดังต่อไปนี้
	<ul style="list-style-type: none"> - ยาที่มีโอกาสสะสมแล้วเกิดพิษจากยา เช่น ยา cefepime ที่อาจทำให้เกิด cefepime encephalopathy ได้
ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในกรณีดังต่อไปนี้
	<ul style="list-style-type: none"> - ขนาดยาในครั้งแรกหรือ loading dose ที่เฉพาะเจาะจงกับผู้ป่วยแต่ละราย (patient-specific) เช่น ยา warfarin, theophylline, phenobarbital
ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ	จำเป็นต้องปรับขนาดยาในกรณีดังต่อไปนี้
	<ul style="list-style-type: none"> - ขนาดยา maintenance ของยาทุกชนิดที่กำจัดผ่านทางไตเป็นหลัก - ขนาดยาที่กำหนดโดยการตรวจติดตามระดับยาในเลือด เช่น ยา aminoglycosides, phenytoin, lithium, digoxin

บทสรุป

การกำหนดหรือปรับขนาดยาโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ยาด้านจุลชีพในผู้ป่วยไตวายให้เหมาะสม เป็นส่วนสำคัญ ส่วนหนึ่งในการรักษาด้วยยา จึงควรมีความรู้ความเข้าใจในเรื่องการประมาณค่าการทำงานของไตให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย และข้อควรพิจารณาในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เกสซ์จลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาแต่ละชนิดโดยเฉพาะยาด้านจุลชีพ เพื่อกำหนดขนาดยาให้มีความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย โดยมุ่งหวังให้เกิดผลการรักษาที่ดี ลดความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยโรคไต

เอกสารอ้างอิง

- Roberts DM, Sevastos J, Carland JE, Stocker SL, Lea-Henry TN. Clinical pharmacokinetics in kidney disease; Application to rational design of dosing regimens. Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13(8):1254-63.
- Matzke GR, Frye RF. Drug therapy individualization for patients with renal insufficiency. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, eds. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2008; 833-44.
- Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. Pharmacotherapy 2009; 29(5):562-77.
- Livornese LL, Slavin D, Gilbert B, Robbins P, Santoro J. Use of antibacterial agents in renal failure. Infect Dis Clin N Am 2004; 18:551-79.
- Matzke GR, Comstock TJ. Influence of renal function and dialysis on drug disposition. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, eds. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 187-212.
- Nolin TD. Altered nonrenal drug clearance in ESRD. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008; 17:555-9.
- Pea F, Viale P. The antimicrobial therapy puzzle: Could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? Clin Infect Dis 2006; 42:1764-71.
- Roberts J, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patients. Crit Care Med 2009; 37(3):840-51.
- Inker LA, Titan S. Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. Am J Kidney Dis 2021; 78(5):736-49.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013; 3:1-150.
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med 2012; 367(1):20-9.
- Frequently asked questions about GFR estimates. New York: National Kidney Foundation, 2004. (Accessed October 1, 2010, at http://www.kidney.org/professionals/kls/pdf/faq_gfr.pdf.)
- Frequently asked questions about GFR estimates. New York: National Kidney Foundation, 2014. (Accessed February 25, 2017, at https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/12-10-4004_abe_faqs_aboutgfrrev1b_singleb.pdf.)
- สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. คำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2565. พิมพ์ครั้งที่ 1. 2565.
- Stefani M, Singer RF, Roberts DM. How to adjust drug doses in chronic kidney disease. Aust Prescr 2019; 42(5):163-7.

16. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function-Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing (DRAFT GUIDANCE), 2022. (Accessed May 15, 2022, at <https://www.fda.gov/media/78573/download>)
17. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011; 80(11):1122-37.
18. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์. การประมาณการทำงานของไตสำหรับการปรับขนาดยา. ใน ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์ เนติ สุขสมบูรณ์ สุวัฒน์ จุฬาวังวัฒนกุล บุชบา จินดาวิจักษณ์ ปรีชา มณฑกานติกุล บรรณาธิการ. *บูรณาการงานบริการเภสัชกรรมเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย*. กรุงเทพฯ: ประชาชน, 2551; 116-36.
19. Vondracek SF, Teitelbaum I, Kiser TH. Principles of Kidney Pharmacotherapy for the Nephrologist: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis* 2021; 78(3):442-58.
20. In: McEvoy GK, Miller J, Snow EK, Welsh OH, Litvak K, eds. *American Hospital (AHFS) drug information 2004*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2004.
21. Joint Formulary Committee. *British national formulary*. 48th ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2004. <http://www.bnf.org/bnf/>
22. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, Golper TA, Morrison G, Singer I, et al, eds. *Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults*. Philadelphia: American College of Physicians, 1999.
23. Sweetman SC, ed. *Martindale: the complete drug reference*. London: Pharmaceutical Press, 2004.
24. Vidal L, Shavit M, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *BMJ* 2005; 331:263-6.
25. Bonapace CR, White RL, Frich LV, Bossa JA. Differences in antimicrobial drug exposure in patients with various degrees of renal function based on recommendations from dosing references. *Pharmacotherapy* 2002; 22(9): 1097-104.
26. Tegeder I, Bremer F, Oelkers R, Schobel H, Schuttler J, Brune K, Geisslinger G. Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(12):2640-5.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-011-07-2565

จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 7 กรกฎาคม 2565

วันที่หมดอายุ: 6 กรกฎาคม 2566

เภสัชวิทยาของยาคลายกล้ามเนื้อ tolperisone, eperisone และ orphenadrine

พงศธร มีสวัสดิ์สม

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

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

Tolperisone, eperisone และ orphenadrine เป็นยาคลายกล้ามเนื้อที่ใช้กันมานาน กลไกการออกฤทธิ์ของ tolperisone และ eperisone คือยับยั้ง voltage-gated sodium channel และ voltage-gated calcium channel ส่วนกลไกการออกฤทธิ์ของ orphenadrine คือยับยั้ง voltage-gated sodium channel และตัวรับ NMDA ยาเหล่านี้มีทั้งฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อ และฤทธิ์แก้ปวด โดยเชื่อว่าเกิดจากการออกฤทธิ์ในตำแหน่งต่าง ๆ ของวิถีประสาทส่งการกล้ามเนื้อคลาย และวิถีประสาทรับความรู้สึกปวด ยาทั้ง 3 ตัวถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดย cytochrome P450 tolperisone และ eperisone ทำให้เกิดอาการง่วงซึมน้อยกว่า orphenadrine รวมถึงยาคลายกล้ามเนื้ออื่น ๆ แต่มีรายงานการทำให้เกิดผื่นแพ้ หรือการแพ้ยาที่รุนแรงแบบอื่น ๆ ได้ ส่วน orphenadrine มีอาการไม่พึงประสงค์ด้าน anticholinergic สูง ไม่ควรใช้ในผู้สูงอายุ ไม่ใช่ยาคลายกล้ามเนื้อเหล่านี้เป็นการรักษาอันดับแรกในการรักษาอาการปวดเฉียบพลันที่มีอาการเกร็งของกล้ามเนื้อควรใช้เป็นการรักษาเสริมเท่านั้น และในการเลือกใช้ควรคำนึงถึงอาการไม่พึงประสงค์เป็นหลัก

คำสำคัญ

Tolperisone, eperisone, orphenadrine, muscle relaxants

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านทราบประเด็นดังนี้

1. อธิบายเภสัชวิทยาของ tolperisone, eperisone และ orphenadrine ได้
2. อธิบายหลักการใช้ tolperisone, eperisone และ orphenadrine ในทางคลินิกได้

บทนำ

Tolperisone, eperisone และ orphenadrine เป็นยาคลายกล้ามเนื้อที่ใช้กันอย่างแพร่หลายมานาน อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาทางเภสัชวิทยาของยาเหล่านี้ยังไม่ได้รับการเรียบเรียงอย่างเป็นระบบมากนัก บทความนี้จึงเริ่มต้นด้วยพยาธิสรีรวิทยาของความผิดปกติในการควบคุมความตึงตัวของกล้ามเนื้อลาย เพื่อเป็นพื้นฐานในการอธิบายการออกฤทธิ์ของยาคลายกล้ามเนื้อในภาพรวม จากนั้นจึงมุ่งกล่าวถึงข้อมูลทางเภสัชวิทยาของ tolperisone, eperisone และ orphenadrine ซึ่งเป็นยากล้ามเนื้อที่นิยมใช้มากในสถานปฏิบัติการเภสัชกรรมชุมชน โดยเฉพาะข้อมูลด้านความปลอดภัยและประเด็นทางคลินิกบางประการ เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจใช้และป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ของยาเหล่านี้

พยาธิสรีรวิทยาของความผิดปกติในการควบคุมความตึงตัวของกล้ามเนื้อลาย

ในสภาวะปกติความตึงตัวของกล้ามเนื้อลายจะถูกควบคุมโดยเซลล์ประสาทสั่งการที่อยู่ไขสันหลังส่วนหน้า (ventral horn) เรียกว่า α -motor neuron เมื่อ α -motor neuron ทำงานจะส่งสัญญาณออกจากไขสันหลังผ่านเส้นประสาทสั่งการไปที่กล้ามเนื้อลาย (รูปที่ 1 หมายเลข ❶) ทำให้เกิดการหลั่งสารสื่อประสาท acetylcholine ไปกระตุ้น nicotinic receptor เพิ่มระดับแคลเซียมในเซลล์ ทำให้

เกิดความตึงตัวของกล้ามเนื้อหรือทำให้กล้ามเนื้อหดตัวแล้ว แต่ความแรงของสัญญาณที่ได้รับ ทั้งนี้ α -motor neuron ถูกควบคุมการทำงานอีกทอดหนึ่งจากวิธีประสาทอื่น ๆ ผ่านสารสื่อประสาทอีกมากมาย¹ เมื่อมีการทำงานที่ผิดปกติไม่ว่าจากส่วนใด จะทำให้เกิดความตึงตัวของกล้ามเนื้อผิดปกติจนเกิดเป็นภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง หรือมีอาการปวดกล้ามเนื้อ โดย GABA และ glycine เป็นสารสื่อประสาทสำคัญที่ยับยั้งการทำงานของ α -motor neuron ตรงข้ามกับ glutamate ซึ่งมีผลกระตุ้น α -motor neuron

ในที่นี้จะกล่าวถึงวิธีประสาทที่สำคัญซึ่งควบคุมการทำงานของ α -motor neuron รวมทั้งชนิดของสารสื่อประสาทและตัวอย่างความผิดปกติ เพื่อเป็นพื้นฐานในการอธิบายการออกฤทธิ์ของยาคลายกล้ามเนื้อ ดังนี้

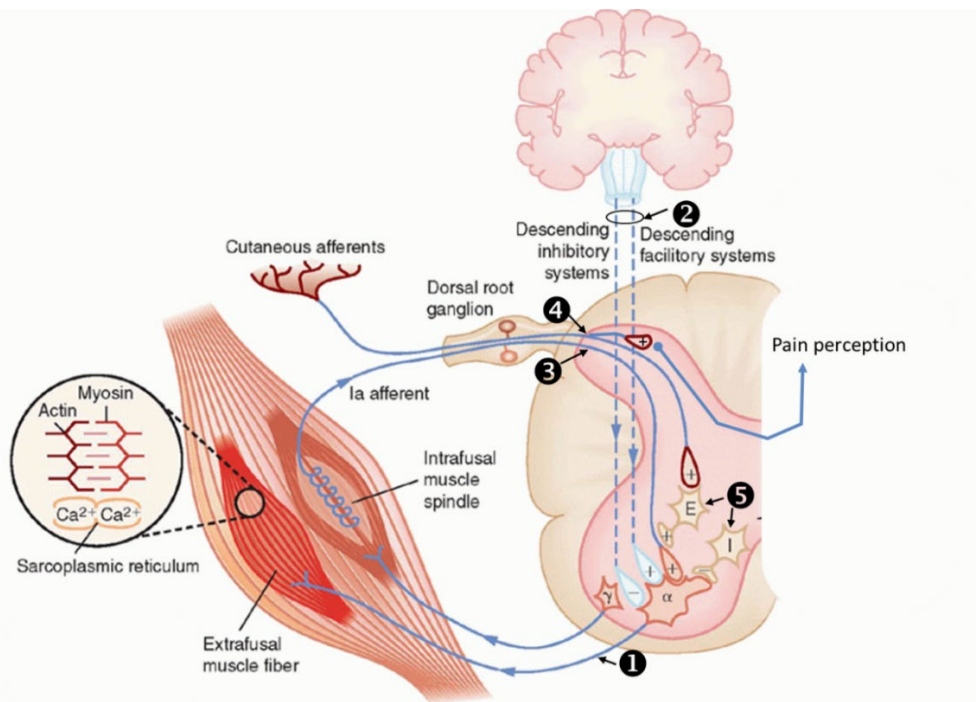
- วิธีประสาทขาลงจากส่วนที่อยู่เหนือไขสันหลัง (supraspinal descending tracts) เช่น corticospinal tracts, reticulospinal tracts, tectospinal tracts เป็นต้น วิธีประสาทเหล่านี้ใช้สารสื่อประสาททั้ง GABA และ glutamate จึงเป็นได้ทั้งวิธีประสาทที่ส่งเสริม (facilitatory) หรือยับยั้ง (inhibitory) การทำงานของ α -motor neuron (รูปที่ 1 หมายเลข ❷) เมื่อมีพยาธิสภาพเกิดขึ้นในสมองหรือในวิธีประสาทขาลง เช่น สมองขาดเลือด (stroke), traumatic brain injury, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), multiple sclerosis จะทำให้ผู้ป่วยแสดงอาการออกมาได้ทั้งกล้ามเนื้ออ่อนแรง เป็นอัมพาต หรือกล้ามเนื้อเกร็ง (spasticity) แล้วแต่บริเวณของสมองส่วนสั่งการกล้ามเนื้อที่ได้รับเสียหาย

- เส้นประสาท Ia afferent fiber ซึ่งรับสัญญาณจาก muscle spindle ในกล้ามเนื้อ เมื่อ muscle spindle ทำงานจะทำให้มีการส่งสัญญาณผ่านเส้นประสาทขาเข้า (afferent fiber) ไปที่ไขสันหลัง และกระตุ้นการหลั่ง glutamate ไปกระตุ้น α -motor neuron เป็นการเพิ่มความ

ตั้งตัวของกล้ามเนื้อ (รูปที่ 1 หมายเลข ❸) ทั้งนี้เส้นประสาทรับความรู้สึกปวด เช่น A δ และ C-fiber ซึ่งรับสัญญาณความปวดเข้าสู่ไขสันหลังจากบริเวณต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น ผิวหนัง (รูปที่ 1 หมายเลข ❹) รวมถึงอวัยวะภายใน ตัวกล้ามเนื้อเองก็มี glutamate เป็นสารสื่อประสาท เมื่อสัญญาณความปวดเข้าสู่ไขสันหลังแล้วจะถูกกระจายออกไปทั้งที่ไขสันหลังด้านหลัง (dorsal horn) เพื่อส่งขึ้นสู่สมองให้รับความรู้สึกปวด แต่อีกส่วนหนึ่งจะถูกกระจายไปกระตุ้น excitatory interneuron ที่ ventral horn ให้หลั่ง glutamate ไปกระตุ้น α -motor neuron อีกทอดหนึ่ง ดังนั้นเมื่อมีความปวดจนถึงระดับหนึ่งจึงอาจมีความตึงตัวของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น เกิดเป็น pain-spasm-pain cycle ซึ่งเกี่ยวข้องกับอาการปวดกล้ามเนื้อที่พบได้บ่อย เช่น ปวดกล้ามเนื้อจากการใช้งานมากเกินไป กล้ามเนื้อบาดเจ็บจากการเล่นกีฬา แผลผ่าตัด ปวดศีรษะจากความเครียด (tension-type headache), myofascial pain ปวดหลังส่วนล่างเรื้อรัง ภาวะความผิดปกติของข้อต่อขากรรไกร

(temporomandibular joint disorder) รวมถึงภาวะบางอย่างที่ทำให้มีของเสียที่จากกระบวนการเมแทบอลิซึมในกล้ามเนื้อ เช่น proton (H⁺) และ lactic acids เกิดการสะสมภาวะเหล่านี้อาจเพิ่มการกระตุ้น A δ และ C-fiber และเมื่อร่วมกับการล้าของกล้ามเนื้ออาจทำให้เกิด muscle cramp เช่น ในผู้ป่วยโรคไต หรือตับแข็ง

- เซลล์ประสาทประเภท interneuron หลายชนิด ซึ่งเป็นเซลล์ประสาทขนาดเล็กที่ควบคุมการทำงานเฉพาะภายในไขสันหลังเอง หากจัดแบ่งตามชนิดของสารสื่อประสาทที่อยู่ภายในเซลล์ เช่น GABA interneuron, glycine interneuron (หรือ Renshaw cell) และ glutamate interneuron (รูปที่ 1 หมายเลข ❺) ในจำนวนนี้ GABA interneuron มีความหนาแน่นที่สุด ดังนั้นเมื่อไขสันหลังได้รับบาดเจ็บ (spinal cord injury) ทำให้ GABA interneuron ถูกทำลายในสัดส่วนที่สูงกว่า interneuron ชนิดอื่น ๆ ส่งผลให้กลไกการยับยั้งตามปกติในไขสันหลังเสียไป จึงสามารถพบภาวะกล้ามเนื้อเกร็งได้บ่อย



รูปที่ 1 วิธีประสาทที่สำคัญในการควบคุมความตึงตัวของกล้ามเนื้อลาย (+ = กระตุ้น, - = ยับยั้ง; α = α -motor neuron, Ca²⁺ = calcium ion, E = excitatory interneuron, γ = γ -motor neuron, I = inhibitory interneuron) ^{คัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 1}

หลักการออกฤทธิ์ของยาคลายกล้ามเนื้อ

กลไกการออกฤทธิ์ของยาคลายกล้ามเนื้อทั้งหมดแสดงในตารางที่ 1 โดยยาที่ออกฤทธิ์ในระบบประสาทส่วนกลางเป็นหลัก ได้แก่ benzodiazepines, baclofen, tizanidine ซึ่งมีโมเลกุลเป้าหมายในการออกฤทธิ์จำเพาะ ในขณะที่ tolperisone, eperisone, orphenadrine ทราบเป้าหมายในการออกฤทธิ์เพียงบางส่วนแต่ยังไม่ทราบทั้งหมด

การออกฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อ

การออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง

รูปที่ 2 แสดงสารสื่อประสาท ตัวรับที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการทำงานของ α -motor neuron และโมเลกุลเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยาคลายกล้ามเนื้อในไขสันหลังส่วน ventral horn ทั้งนี้เมื่อ glutamate ที่หลังจากแหล่งต่าง ๆ จับกับตัวรับ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) หรือ n-methyl-d-aspartate receptor (NMDA) จะมีผลเพิ่มการทำงานของ α -motor neuron และเพิ่ม muscle tone การหลัง

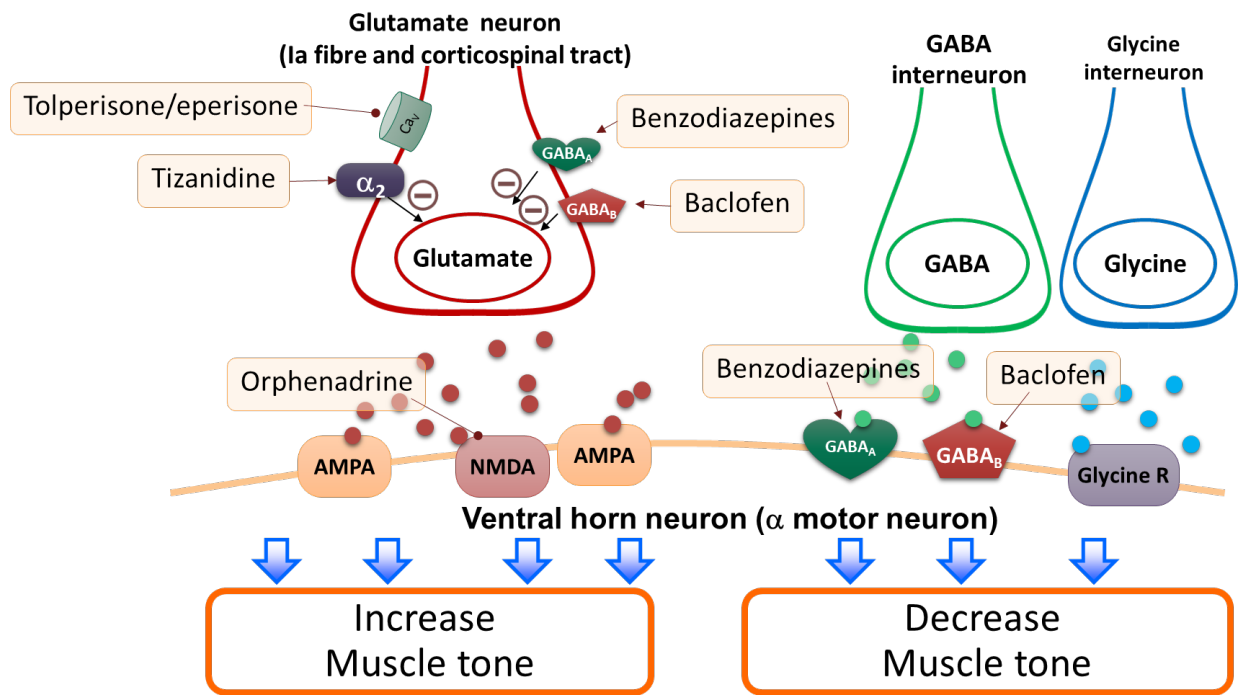
glutamate นี้ถูกควบคุมโดยตัวรับหลายชนิดซึ่งอยู่ที่ presynaptic neuron เช่น ตัวรับ α_2 , GABA_A และ GABA_B ซึ่งมีผลยับยั้งการหลั่ง glutamate การให้ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับเหล่านี้ เช่น tizanidine ซึ่งเป็น α_2 agonist, benzodiazepines (เช่น diazepam, clonazepam) ซึ่งเป็น GABA_A positive modulator และ baclofen ซึ่งเป็น GABA_B agonist ให้ฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อ ยาคลายกล้ามเนื้อบางชนิด เช่น eperisone และ tolperisone เชื่อว่ามีฤทธิ์กีดการหลั่ง glutamate ที่ไขสันหลังผ่านการยับยั้ง voltage-gated calcium channel (Ca_v) หรือ voltage-gated sodium channel (Na_v) สำหรับ benzodiazepines และ baclofen ยังออกฤทธิ์ที่ postsynaptic neurons หรือที่ตัว α -motor neuron ด้วย จึงมีผลยับยั้งการทำงานของ α -motor neuron ได้มากขึ้น

การปิดกั้นตัวรับ NMDA ที่ไขสันหลังส่วน ventral horn ก็อาจให้ฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อได้ แต่อย่างไรก็ตามไขสันหลังส่วน ventral horn มีการแสดงออกของตัวรับ NMDA น้อยกว่าที่ dorsal horn จึงทำให้เกิดผลคลายกล้ามเนื้อไม่เด่นชัดนัก ยาคลายกล้ามเนื้อที่ปิดกั้นตัวรับ NMDA ได้แก่ orphenadrine

ตารางที่ 1 สรุปกลไกการออกฤทธิ์ของยาคลายกล้ามเนื้อ (เฉพาะที่มีในประเทศไทย)

ยา	กลไกการออกฤทธิ์
Tolperisone (Mydocalm [®]) Eperisone (Myonal [®])	<ul style="list-style-type: none"> • ปิดกั้น Na_v • ยับยั้ง Ca_v
Orphenadrine (Norflex [®] , Norgesic ^{®*})	<ul style="list-style-type: none"> • ปิดกั้น Na_v • ปิดกั้นตัวรับ NMDA ได้ปานกลาง • ปิดกั้นตัวรับ muscarinic
Benzodiazepines เช่น diazepam (Valium [®]), clonazepam (Rivotril [®])	<ul style="list-style-type: none"> • เสริมการทำงานของตัวรับ GABA_A
Baclofen (Lioresal [®])	<ul style="list-style-type: none"> • กระตุ้นตัวรับ GABA_B
Tizanidine (Sirdalud [®])	<ul style="list-style-type: none"> • กระตุ้นตัวรับ α_2

Ca_v = voltage-gated calcium channel, α_2 = alpha 2 adrenergic receptor Ca_v = voltage-gated calcium channel, GABA_A and B = γ -aminobutyric acid receptor subtype A and B, Na_v = voltage-gated sodium channel, NMDA = n-methyl-d-aspartate receptor, *สูตรผสมกับ paracetamol



รูปที่ 2 สารสื่อประสาท ตัวรับที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการทำงานของ α -motor neuron และโมเลกุลเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยาคลายกล้ามเนื้อในไขสันหลังส่วน ventral horn (\rightarrow = กระตุ้น, \bullet หรือ \ominus = ยับยั้ง, α_2 = alpha 2 adrenergic receptor, Ca_v = voltage-gated calcium channel, GABA_A and GABA_B = γ -aminobutyric acid receptor subtype A and B, Na_v = voltage-gated sodium channel, NMDA = n-methyl-d-aspartate receptor)

Tizanidine, benzodiazepines และ baclofen ยังสามารถออกฤทธิ์ใน supraspinal descending tracts และสมองได้ จึงอาจจัดยาเหล่านี้ว่าเป็น antispastic drugs ซึ่งหมายถึงยาที่ต้านภาวะหดเกร็งที่มีพยาธิสภาพจากระบบประสาทส่วนกลาง อย่างไรก็ตามจากฤทธิ์นี้ทำให้ tizanidine, benzodiazepines และ baclofen มีผลลดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางมากกว่า tolperisone, eperisone และ orphenadrine

การออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนนอก

เนื่องจากการนำกระแสประสาทสั่งการของ α -motor neuron ไปที่กล้ามเนื้อลายต้องอาศัยการทำงานของ Na_v หลายชนิด เช่น Na_v1.2, Na_v1.6, Na_v1.7, Na_v1.8, Na_v1.9 การปิดกั้น sodium channel เหล่านี้จึงช่วยยับยั้งการส่งกระแสประสาทสั่งการไปที่กล้ามเนื้อลายได้ โดยยาที่ปิดกั้น

Na_v แบบไม่จำเพาะ ได้แก่ orphenadrine, eperisone, tolperisone

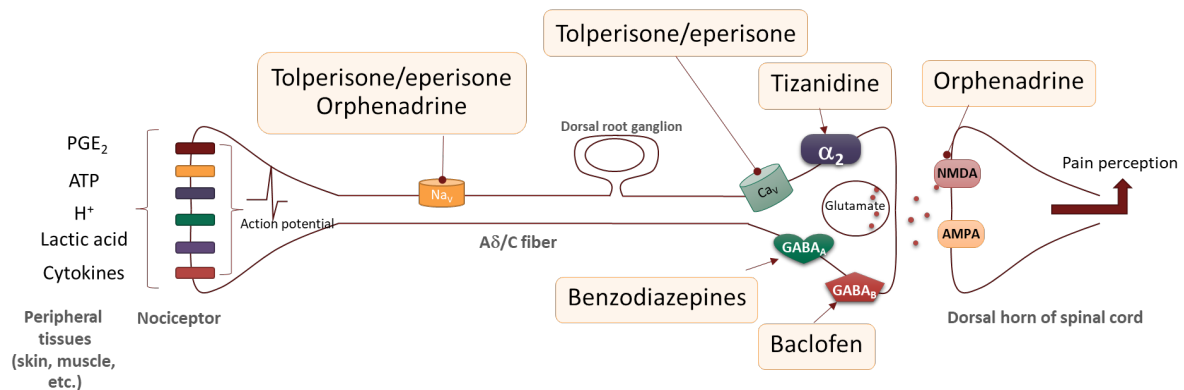
นอกจาก Na_v ที่เส้นประสาทสั่งการแล้ว Na_v1.4 ยังมีบทบาทร่วมกับ nicotinic receptor ในการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย การยับยั้ง Na_v1.4 จึงมีผลคลายกล้ามเนื้อลายได้บางส่วน โดยยาที่มีรายงานว่ายับยั้ง Na_v1.4 คือ orphenadrine และ methocarbamol ที่ไม่มีในประเทศไทย

การออกฤทธิ์แก้ปวด

ยาคลายกล้ามเนื้อมีฤทธิ์แก้ปวดโดยไม่จำเป็นต้องสัมพันธ์กับฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อ ซึ่งเป็นผลจากการที่ยาสามารถไปออกฤทธิ์ในวิถีประสาทนำความปวด เช่น เส้นประสาทนำความปวดและในไขสันหลังส่วน dorsal horn ได้ (รูปที่ 3) โดยการปิดกั้น Na_v (เช่น Na_v1.7, Na_v1.8,

Na_v1.9) ที่พบในเส้นประสาทรับความรู้สึกมีผลยับยั้งการส่งสัญญาณความปวดที่เข้าสู่ไขสันหลัง รวมถึงการปิดกั้น Ca_v การกระตุ้นตัวรับ α_2 , GABA_A และ GABA_B ที่ปลายประสาท A δ และ C-fiber ล้วนมีผลลดการหลั่ง glutamate เช่นเดียวกับการปิดกั้นตัวรับ NMDA ซึ่งมีผลลดการส่งสัญญาณความปวดที่ dorsal horn

โดยทั่วไปขนาดของยาคลายกล้ามเนื้อที่ให้คลายกล้ามเนื้อมักมีขนาดสูง โดยเฉพาะการใช้เพื่อคลายกล้ามเนื้อที่เกิดจากพยาธิสภาพในระบบประสาทส่วนกลางและไขสันหลัง เช่น orphenadrine คือ 200 มก./วัน, diazepam 15-60 มก./วัน, tizanidine 6-36 มก./วัน โดยหากใช้ในขนาดต่ำกว่านี้อาจได้ฤทธิ์แก้ปวดมากกว่าฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อ



รูปที่ 3 วิธีประสาธนำความปวดและการออกฤทธิ์แก้ปวดของยาคลายกล้ามเนื้อ (→ = กระตุ้น, ● = ยับยั้ง α_2 = alpha 2 adrenergic receptor, ATP = adenosine triphosphate, Ca_v = voltage-gated calcium channel, GABA_A and GABA_B = γ -aminobutyric acid receptor subtype A and B, H⁺ = proton, PGE₂ = prostaglandin E₂, Na_v = voltage-gated sodium channel, NMDA = n-methyl-d-aspartate receptor)

Tolperisone และ eperisone

ยาในกลุ่มนี้มีการใช้มาอย่างยาวนาน แต่ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยาในกลุ่มนี้ไม่สมบูรณ์ โดยบริษัท Gedeon Richter Pharmaceutical ได้สังเคราะห์ tolperisone ขึ้นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1956² และศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1961 ส่วน eperisone ถูกสังเคราะห์ในปี ค.ศ. 1981³ ทั้ง tolperisone และ eperisone มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้าย lidocaine (รูปที่ 4) ยาทั้งสองชนิดมี chiral center 1 ตำแหน่ง ทำให้ยาแต่ละชนิดมี enantiomer ได้ 2 แบบ แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่แน่ชัดว่าแต่ละ enantiomer มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาแตกต่างกันอย่างไร

เภสัชพลศาสตร์

จากการศึกษาผลของยาคลายกล้ามเนื้อในสัตว์ทดลองด้วยการวัด dorsal root stimulation-evoked ventral root potential (DR-VRP) โดยหลักการ คือวัดความต่างศักย์ไฟฟ้าที่เส้นประสาทไขสันหลังส่วน ventral จากการกระตุ้นที่เส้นประสาทส่วน dorsal ซึ่งเป็นการจำลองลักษณะของกิริยาสนองฉับพลัน (reflex) จากสัญญาณความปวดที่กระตุ้นความตึงตัวของกล้ามเนื้อคลาย พบว่า eperisone มี 50% inhibitory concentration (IC₅₀) ต่ำกว่า tolperisone ประมาณ 1-2 เท่าในการยับยั้งพารามิเตอร์ที่แสดงถึง reflex ของเส้นประสาทสั่งการที่ตอบสนองต่อการกระตุ้นความปวด⁴ ดังนั้น eperisone จึงออกฤทธิ์ในภาพรวมได้แรงกว่า tolperisone

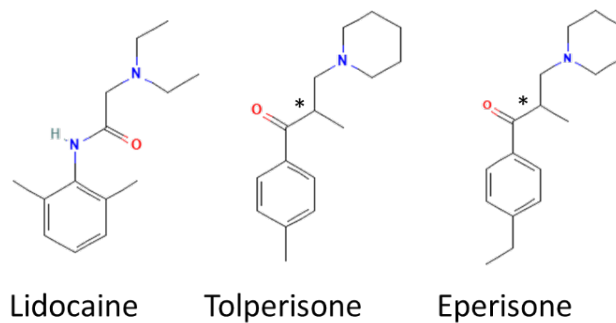
เนื่องจากทั้ง tolperisone และ eperisone มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้าย lidocaine ซึ่งเป็นยาชาเฉพาะที่ (local anesthetics)² จึงเชื่อว่ากลไกการออกฤทธิ์หลักของยาทั้งคู่ คือ การยับยั้ง Na_v แบบไม่จำเพาะ คล้ายกับ lidocaine นอกจากนี้ยังยับยั้ง Ca_v ได้อีกด้วย การยับยั้ง Na_v และ Ca_v ของยาในกลุ่มนี้มีลักษณะเป็นแบบขึ้นกับสถานะ (state-dependent)⁴ กล่าวคือ channel ที่ทำงานมากกว่าจะถูกยับยั้งได้มาก แต่ channel ที่ทำงานน้อยหรือในสถานะพัก จะถูกยับยั้งได้น้อยกว่า เสมือนเมื่อมีความปวดเกิดขึ้นจนทำให้ channel ทำงานมาก จะส่งผลให้ยาเข้าไปยับยั้งการทำงานของ channel ได้ดีกว่าเมื่อไม่มีความปวด และเชื่อว่ากลไกนี้มีส่วนทำให้เกิดอาการง่วงซึมและกดระบบประสาทส่วนกลางน้อยกว่ายาคลายกล้ามเนื้ออื่น ๆ

มีการศึกษาในมนุษย์โดยการให้รับประทาน eperisone ขนาด 150-300 มก. พบว่าเห็นผลยับยั้งการทำงานของ Ia

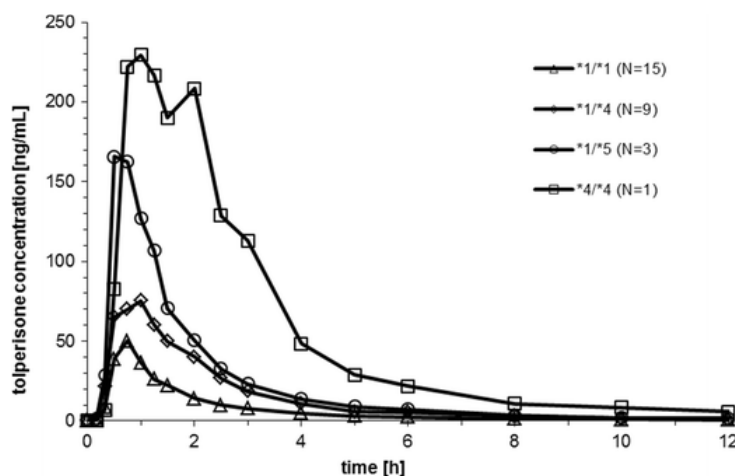
fiber ซึ่งเป็นเส้นประสาทที่นำสัญญาณจาก muscle spindle เข้าไปที่ไขสันหลังภายใน 20 นาทีหลังจากกินยา⁵

เภสัชจลนศาสตร์

เมื่อรับประทาน tolperisone ขนาด 150 มก. พบระดับยาในเลือดสูงสุดที่ 1 ชั่วโมง และยามีค่าครึ่งชีวิตในร่างกายประมาณ 2-3 ชั่วโมง โดยถูกเปลี่ยนแปลงด้วย CYP2D6 เป็นหลัก ขณะที่ยาบางส่วนถูกเปลี่ยนแปลงด้วย CYP1A2 ทั้งนี้ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) ของ CYP2D6 มีผลต่อระดับยาในเลือดอย่างมาก⁶ (รูปที่ 5) โดยผู้ที่มีลักษณะทางพันธุกรรมแบบ *CYP2D6*1/*4* และ *CYP2D6*4/*4* ซึ่งทำให้ระดับการทำงานของ CYP2D6 ลดลง มีระดับยาสูงสุดในเลือดมากกว่า *CYP2D6*1/*1* ซึ่งเป็นลักษณะทางพันธุกรรมที่มีการทำงานของ CYP2D6 ปกติถึง 1.5-4.6 เท่า ตามลำดับ ในขณะที่ค่าครึ่งชีวิตในร่างกายเปลี่ยนแปลงไม่มากนัก (2-3 ชั่วโมง)



รูปที่ 4 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ tolperisone และ eperisone เมื่อเปรียบเทียบกับ lidocaine



รูปที่ 5 ระดับยา tolperisone ในพลาสมาของอาสาสมัครที่มีพหุสัณฐานทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) ของ CYP2D6 แบบต่าง ๆ หลังจากรับประทาน tolperisone 150 มก. ให้ครั้งเดียว⁶

ข้อมูลในประเทศไทยคาดว่ามากกว่าร้อยละ 50 มีลักษณะทางพันธุกรรมที่มีแนวโน้มทำให้ CYP2D6 ทำงานน้อยกว่าปกติ⁷ ดังนั้นในทางปฏิบัติบางครั้งจะพบว่าผู้ป่วยบางส่วนจะมีอาการง่วงซึมอย่างมากจากการได้รับ tolperisone แม้จะเป็นในขนาดต่ำ เช่น 50 มก. วันละ 2-3 ครั้ง

ส่วน eperisone เมื่อให้ด้วยการกินมี bioavailability ต่ำ เพราะถูกทำลายด้วย CYP3A4 ทั้งที่ลำไส้และตับ⁸ โดยมีระดับยาในเลือดสูงสุดที่ 1.6 ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตในร่างกายเพียงประมาณ 2 ชั่วโมง⁹ จึงต้องใช้ยาวันละ 3 ครั้ง

อาการไม่พึงประสงค์และข้อควรระวัง

ยากลุ่มนี้มักทำให้เกิดอาการง่วงซึมไม่มากนักเมื่อเปรียบเทียบกับยาคลายกล้ามเนื้ออื่น ๆ โดยข้อมูลจากการศึกษา crossover study ในอาสาสมัครสุขภาพดีอายุประมาณ 35 ปี จำนวน 35 คน สุ่มให้รับ tolperisone 150 มก. วันละ 3 ครั้ง เปรียบเทียบยาคลายกล้ามเนื้อ cyclobenzaprine 10 มก. วันละ 3 ครั้ง และใช้ยาหลอกในช่วงของการเปรียบเทียบแต่ละระยะเป็นเวลาสามวัน โดยมีช่วง washout period มากกว่า 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยาเดิมก่อนได้รับยาอีกชนิด ใช้การวัดความสามารถในการขับขี่ด้วย Cognitive Research Corporation's Driving Simulator (CRCDS Mini-Sim) ซึ่งจำลองสถานการณ์ในการขับขี่และวัดความสามารถของผู้ขับขี่ในการรักษาพาดะให้อยู่ในเลนเป็นค่า standard deviation of lateral position (SDLP) ผลการศึกษาหลักพบว่าค่า SDLP ของกลุ่มที่ได้รับ tolperisone ทั้งวันที่ 1, 2 และ 3 ไม่แตกต่างจากยาหลอก ในขณะที่ cyclobenzaprine มี SDLP มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁰ การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า tolperisone 150 มก. วันละ 3 ครั้งไม่มีผลต่อการขับขี่อย่างไรก็ตามเป็นที่น่าสังเกตว่าอาสาสมัครในการศึกษานี้มีอายุเฉลี่ยค่อนข้างน้อย แต่ในทางคลินิกมีโอกาสที่ผู้สูงอายุซึ่งใช้ทั้ง tolperisone และ eperisone จะไวต่อยาแตกต่างกัน รวมถึงเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นที่ก่อให้เกิดง่วง จึงควรใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้สูงอายุ

ข้อมูลการทบทวนความปลอดภัยของ tolperisone โดย European Medicines Agency¹¹ พบว่า tolperisone อาจทำให้เกิดอาการแพ้ตั้งแต่ระดับน้อย เช่น erythema, rash, urticaria, pruritus, angioedema ไปจนถึงระดับรุนแรง ได้แก่ anaphylactic shock โดยมักพบในเพศหญิงและในผู้ที่มีประวัติแพ้ยามาก่อน ดังนั้นจึงให้ระบุไว้ในเอกสารกำกับยาด้วย ส่วน eperisone มีการศึกษาในประเทศเกาหลีจากผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก eperisone ทั้งหมด 207 คน โดยอาการแพ้ที่แสดงออกที่ผิวหนัง (cutaneous hypersensitive reactions) เช่น ลมพิษ ผื่นคัน และ angioedema พบได้บ่อยที่สุด คิดเป็นร้อยละ 30.4 และพบ anaphylaxis ร้อยละ 17 ของผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก eperisone¹²

จากการที่ tolperisone และ lidocaine มีสูตรโครงสร้างทางเคมีใกล้เคียงกันมาก เอกสารกำกับยาของ tolperisone ที่รับรองโดย European Medicines Agency¹¹ จึงมีคำเตือนพิเศษให้เพิ่มความระมัดระวังการใช้ในผู้ที่มีประวัติแพ้ lidocaine หากอ้างอิงจากหลักการนี้ทำให้อาจต้องระมัดระวังในการใช้ eperisone เช่นกัน ทั้งนี้แม้จะยังไม่มีการศึกษาที่แสดงการแพ้ยาข้ามกลุ่มอย่างชัดเจน แต่ผู้ที่มีประวัติแพ้ยาตัวใดตัวหนึ่งอาจจำเป็นต้องพิจารณาถึงความจำเป็นและโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ก่อนใช้ยา

โดยทั่วไปยากลุ่มนี้มักทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในแง่การกดระบบประสาทส่วนกลางไม่มากนัก อย่างไรก็ตามด้วยฤทธิ์ปิดกั้น Na_v เมื่อได้รับยาเกินขนาดอาจทำให้เกิดอาการชักและระบบไหลเวียนเลือดล้มเหลว^{13,14} คล้ายคลึงกับการเกิดพิษจาก lidocaine ซึ่งอาการพิษต่อระบบไหลเวียนเลือด โดยเฉพาะการทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะนี้อาจเกิดจากการที่ย้ายบัย $Na_v1.5$ ซึ่งพบมากที่หัวใจ มีรายงานการได้รับ eperisone เกินขนาดมากกว่า 3,000 มก. พบว่าระดับยา eperisone ในเลือดมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับ QTc interval (correlation coefficient 0.833, $p=0.001$)¹⁴ และขนาดยาที่น้อยที่สุดของ tolperisone ที่ทำให้เกิดอาการพิษรุนแรงคือ 1,500 มก.¹³

ควรระมัดระวังการใช้ tolperisone ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP2D6 เช่น fluoxetine เพราะอาจเพิ่มโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ เช่นเดียวกับการใช้ eperisone ที่ต้องระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 เช่น clarithromycin, ketoconazole และ itraconazole เพราะอาจทำให้มีระดับยาในเลือดสูงขึ้นและเพิ่มอาการง่วงซึมหรือการใช้ร่วมกับยาที่เหนียวน้ำ CYP3A4 เช่น rifampin, carbamazepine, phenytoin และ phenobarbital เพราะอาจทำให้ระดับยาลดลงและไม่ได้ผลการรักษา

Orphenadrine

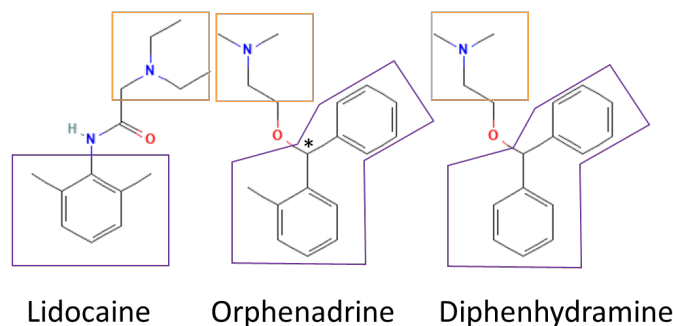
Orphenadrine มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้าย diphenhydramine และ lidocaine คือ มีส่วนที่เป็น aromatic hydrophobic moiety และ protonable tertiary amine ดังแสดงในรูปที่ 6 จึงทำให้มีคุณสมบัติบางประการคล้ายคลึงกัน

เภสัชพลศาสตร์

Orphenadrine ถูกพัฒนาขึ้นครั้งแรกตั้งแต่ปี ค.ศ. 1957 เพื่อใช้เป็น anticholinergic สำหรับรักษาอาการของโรคพาร์กินสัน¹⁵ การศึกษาทางเภสัชวิทยาในระยะแรกของ orphenadrine พบว่าสามารถปิดกั้นตัวรับ NMDA แบบไม่แข่งขัน (uncompetitive) โดยมี IC_{50} ที่ 12-14 ไมโครโมลาร์¹⁶ การศึกษาในระยะต่อมาพบว่ายามีฤทธิ์ปิดกั้น Na_v หลายชนิด¹⁷ (ตารางที่ 2) ด้วย IC_{50} ที่ 12-17 ไมโครโมลาร์ เมื่อกระตุ้น Na_v

ด้วยความความถี่สูง (10 Hz) ในขณะที่ IC_{50} สูงขึ้น 6-10 เท่า เมื่อกระตุ้น Na_v ด้วยความความถี่ต่ำ (0.1 Hz) แสดงว่าการยับยั้ง Na_v เป็นแบบ state-dependent คล้าย tolperisone และ eperisone ทั้งนี้ orphenadrine ไม่จำเพาะเจาะจงต่อ Na_v ชนิดใดชนิดหนึ่งที่ความเข้มข้นของระดับยาในเลือด (0.03-0.13 ไมโครโมลาร์) ซึ่งเกิดจากการรับประทานยาที่ขนาด 100 มก. และเมื่อทดสอบในหลอดทดลองด้วยความเข้มข้น 10 ไมโครโมลาร์ ซึ่งสัมพันธ์กับระดับยาทางคลินิกสามารถยับยั้ง $Na_v1.8$ ได้ประมาณร้อยละ 80-90 และ $Na_v1.9$ ได้ประมาณร้อยละ 30¹⁷ ฤทธิ์คล้ายกล้ามเนื้อและแก้ปวดของ orphenadrine จึงน่าจะสัมพันธ์กับกลไกการปิดกั้น Na_v โดยเฉพาะ $Na_v1.7$, $Na_v1.8$, $Na_v1.9$ ซึ่งพบมากที่เส้นประสาทรับความรู้สึก รวมทั้งยังน่าจะเกี่ยวข้องกับการยับยั้งตัวรับ NMDA บางส่วนเพราะ IC_{50} ในการปิดกั้นตัวรับ NMDA สูงกว่าระดับยาในการรักษาพอสมควร ส่วนการปิดกั้น $Na_v1.4$ อาจให้ฤทธิ์คล้ายกล้ามเนื้อบ้างเพราะ $Na_v1.4$ ไม่ได้มีบทบาทหลักในการควบคุมกล้ามเนื้อ และด้วยกลไกเหล่านี้ทำให้ orphenadrine น่าจะมีฤทธิ์แก้ปวดโดดเด่นกว่าฤทธิ์คล้ายกล้ามเนื้อ

คุณสมบัติของ orphenadrine ในการปิดกั้น Na_v คล้ายคลึงกับคุณสมบัติของยาชาเฉพาะที่ และเชื่อว่ายาทั้งคู่จับกับ Na_v ที่ตำแหน่งเดียวกัน¹⁸ ทั้งนี้ orphenadrine มีฤทธิ์ anticholinergic สูงคล้ายกับ diphenhydramine และ amitriptyline



รูปที่ 6 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ orphenadrine เปรียบเทียบกับ diphenhydramine และ lidocaine (กรอบสีม่วงแสดง aromatic hydrophobic moiety กรอบสีส้มแสดง protonable tertiary amine)

ตารางที่ 2 ชนิดของ Na_v ที่มีการศึกษาว่า orphenadrine มีผลยับยั้ง การกระจายในเนื้อเยื่อ และพารามิเตอร์ที่แสดงการยับยั้ง¹⁸

ชนิดของ Na_v	เนื้อเยื่อที่พบมาก	IC_{50} เมื่อกระตุ้นด้วย ความถี่ 0.1 Hz (uM)	IC_{50} เมื่อกระตุ้นด้วยความถี่ 10 Hz (uM)	พารามิเตอร์อื่น ๆ
$Na_v1.1$	เส้นประสาทสั่งการ เส้นประสาท รับความรู้สึก สมอง	110	13	
$Na_v1.4$	กล้ามเนื้อลาย	93	13	
$Na_v1.5$	หัวใจ	70	13	
$Na_v1.7$	เส้นประสาทรับความรู้สึก สมอง	92	17	
$Na_v1.8$	เส้นประสาทรับความรู้สึกปวด	6.3		0.1 uM ยับยั้งได้ ร้อยละ 50-90% 10 uM ยับยั้งได้ ร้อยละ 80-90%
$Na_v1.9$	เส้นประสาทรับความรู้สึกปวด			10 uM ยับยั้งได้ ร้อยละ 30%

Na_v = voltage-gated sodium channel, uM = ไมโครโมลาร์, Hz = เฮิรตซ์

เภสัชจลนศาสตร์

Orphenadrine เป็นยาที่ดูดซึมได้ดีมี bioavailability สูงถึงร้อยละ 95 เมื่อรับประทาน orphenadrine ในรูปเกลือ citrate ด้วยขนาด 37.5 มก. (แบบยาเม็ดสูตรผสมกับ paracetamol 450 มก.) พบระดับยาในเลือดสูงสุดที่ประมาณ 3 ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตในร่างกายประมาณ 20 ชั่วโมง¹⁹ ซึ่งยาวนานพอสมควร ทั้งนี้การให้ในขนาดสูงกว่านี้ เช่น 50 หรือ 100 มก. พบว่าค่าครึ่งชีวิตไม่เปลี่ยนแปลงไปมากนัก นั่นคืออยู่ในช่วง 13-20 ชั่วโมง^{17,20}

การเปลี่ยนแปลง orphenadrine เชื่อว่าคล้ายคลึงกับ diphenhydramine คือ ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP450 ที่ตับได้เมแทบอลิต์หลายชนิด^{15,17} ในปัจจุบันยังไม่ทราบ isozyme ที่มีบทบาทแน่ชัด แต่ข้อมูลในหลอดทดลองโดยใช้ liver microsome พบว่า orphenadrine สามารถยับยั้งแบบแข่งขันกับ CYP2D6, CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4 และ

CYP2C19 โดย CYP2D6 ถูกยับยั้งมากที่สุด²¹ จึงเป็นไปได้ว่า CYP450 isozymes เหล่านี้มีบทบาทในการเปลี่ยนแปลง orphenadrine โดย CYP2D6 อาจมีบทบาทหลัก อย่างไรก็ตาม ไม่มีข้อมูลทางคลินิกที่ชัดเจน

อาการไม่พึงประสงค์และข้อควรระวัง

Orphenadrine มีฤทธิ์ anticholinergic สูง²² จึงอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ง่วงซึม ปากแห้ง ตาแห้ง ตาพร่ามองใกล้ไม่ชัด เพิ่มความดันในลูกตา ท้องผูก หัวใจเต้นเร็ว ปัสสาวะลำบาก รบกวนการหลั่งเหงื่อ ง่วงซึม รบกวนความจำ เป็นต้น โดย American Geriatrics Society 2019: Updated AGS Beers Criteria แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ในผู้สูงอายุเป็นอย่างยิ่ง²² เนื่องจากอาจทำให้ง่วงซึม เสี่ยงต่อการหกล้มและกระตุกหัก รวมทั้งผู้ป่วยสูงอายุมักมีโรคประจำตัวหลายโรคซึ่งยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic ทำให้อาการแย่ลง เช่น ปัสสาวะลำบากจากต่อมลูกหมากโต

ท้องผูก สายตายาว สมองเลื่อม ต้อหินมุมแคบ ทั้งนี้ ผู้สูงอายุบางรายที่มีภาวะหลงลืมก่อนหรือไวก่อนยา การใช้ orphenadrine อาจเป็นเหตุให้มีภาวะสับสน หรือเกิด delirium ได้ การใช้ anticholinergic เป็นระยะเวลาสั้น ยังอาจเพิ่มความเสี่ยงของโรคสมองเสื่อม, mild cognitive impairment และ cognitive decline²³

Orphenadrine อาจลดผลการรักษาของยากลุ่ม cholinesterase inhibitors เช่น donepezil, galantamine และ rivastigmine ได้ เนื่องจากยาเหล่านี้มีผลเพิ่มระดับสารสื่อประสาท acetylcholine เพื่อไปกระตุ้นตัวรับ muscarinic ในสมองและส่งผลชะลอการเสื่อมถอยของความจำ ดังนั้น orphenadrine ซึ่งปิดกั้นตัวรับ muscarinic ได้ดีจึงมีโอกาสนำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับผลการรักษาจาก cholinesterase inhibitors หรือมีอาการของโรคสมองเสื่อม แย่ลง นอกจากนี้ orphenadrine ยังอาจต้านฤทธิ์ของ bethanechol ซึ่งเป็นยาที่กระตุ้นตัวรับ muscarinic ที่ใช้ในการรักษาภาวะปัสสาวะลำบากได้เช่นกัน

จากการที่ orphenadrine มีความสามารถในการยับยั้ง $Na_v1.5$ ซึ่งพบที่หัวใจ เมื่อร่วมกับฤทธิ์ anticholinergic แล้ว อาจทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ ventricular tachycardia หรือ Torsades de pointes ในผู้ป่วยบางราย เช่น ผู้ที่มีความผิดปกติของหัวใจแต่กำเนิด หรือผู้ที่ได้รับยาเกินขนาด เป็น 2,000-3,000 มก. ทั้งนี้มีรายงานการเกิด ventricular tachycardia จากการใช้ยาในขนาดต่ำกว่าวันละ 2 ครั้ง^{24,25}

ข้อเปรียบเทียบทางเภสัชวิทยาต่อยาคลายกล้ามเนื้ออื่น ๆ

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ขนาดยา อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ข้อควรระวัง และอันตรกิริยาระหว่างยาของ tolperisone, eperisone และ orphenadrine เปรียบเทียบกับยาคลายกล้ามเนื้ออื่น ๆ สรุปได้ดังตารางที่ 3

ยาคลายกล้ามเนื้อทุกชนิดมีโอกาสทำให้เกิดอาการง่วงซึมได้แต่อาจมากน้อยต่างกัน ควรแนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยง

เลี่ยงการขับขี่ยานพาหนะหรือการทำงานร่วมกับเครื่องจักร โดยเฉพาะในระยะแรกที่ใช้ยาหรือในช่วงปรับขนาดยา ในกรณีของ tolperisone, eperisone ซึ่งมักไม่ทำให้ง่วงมาก หากใช้ไปแล้ว 1-2 วัน ไม่มีอาการไม่พึงประสงค์อาจพออนุโลมได้

หากพิจารณาจากกลไกการออกฤทธิ์พบว่า tolperisone, eperisone และ orphenadrine มีข้อควรระวังในผู้ป่วยมีความผิดปกติเกี่ยวกับการเต้นของหัวใจ และควรหลีกเลี่ยงในผู้ที่ใช้ยาที่ผลต่อการเต้นของหัวใจ เช่น amiodarone และ digoxin

หลักการใช้ tolperisone, eperisone และ orphenadrine

ในทางปฏิบัติจะเห็นว่าการนำ tolperisone, eperisone และ orphenadrine ไปใช้ในการรักษาอาการปวดจากกล้ามเนื้อหดเกร็งทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง โดยในสถานปฏิบัติการเภสัชกรรมชุมชน

มักใช้สำหรับรักษาอาการปวดคอ บ่า ไหล่ จากการทำงาน ปวดศีรษะแบบ tension type ปวดกล้ามเนื้อจากการเล่นกีฬา ปวดหลังส่วนล่างเฉียบพลัน เป็นต้น หลักการใช้ยาคลายกล้ามเนื้อในการรักษาอาการเหล่านี้ คือ ไม่ใช่เป็นยาอันดับแรก อาจใช้ในระยะเวลาเฉียบพลันได้ในระยะสั้น ๆ เช่น ไม่เกิน 1-2 สัปดาห์ เพื่อรักษาอาการปวดหลังส่วนล่างเฉียบพลัน^{26,27} ไม่แนะนำให้ใช้รักษาอาการปวดหลังส่วนล่างเรื้อรัง²⁷ หากจำเป็นต้องใช้รักษาอาการปวดหลังเฉียบพลันหรือความปวดเฉียบพลันอื่น ๆ ควรให้ความสำคัญกับการรักษาด้วยวิธีอื่นก่อน เช่น การให้ non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) หรือการรักษาที่ไม่ใช่ยา ทั้งนี้การใช้ยาคลายกล้ามเนื้อเพียงอย่างเดียวในขณะที่เนื้อเยื่อยังมีการอักเสบ อาจให้ผลการรักษาไม่ดี ควรคำนึงถึงอาการไม่พึงประสงค์เป็นหลักและใช้เมื่อไม่มีข้อห้าม เช่น มีประวัติแพ้ยาล้าง (สำหรับ tolperisone, eperisone) มีข้อห้ามใช้ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic (สำหรับ orphenadrine) มีประวัติหัวใจเต้นผิดปกติ หรือใช้ยาที่มีผลต่อการเต้นของหัวใจ

ตารางที่ 3 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ขนาดยา อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ข้อควรระวัง และอันตรกิริยาระหว่างยาของยาคลายกล้ามเนื้อ

ยา	ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	การทำลายยา/การขับยาออกจากร่างกาย	ขนาดยาที่ใช้คลายกล้ามเนื้อในผู้ใหญ่	อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญและข้อควรระวัง	อันตรกิริยาระหว่างยา
Tolperisone (Mydocalm®)	2-3	CYP2D6	50-150 มก. วันละ 3 ครั้ง	ผื่นแพ้ ง่วงซึม เวียนศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน	เสริมฤทธิ์กับยาที่กดระบบประสาทส่วนกลาง ระมัดระวังการใช้ร่วมกับ CYP2D6 inhibitors เช่น fluoxetine, paroxetine
Eperisone (Myonal®)	1.5-2	CYP3A4	50-100 มก. วันละ 3 ครั้ง	ผื่นแพ้ ง่วงซึม เวียนศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน	เสริมฤทธิ์กับยาที่กดระบบประสาทส่วนกลาง ระมัดระวังการใช้ร่วมกับ CYP3A4 inhibitors เช่น clarithromycin, ketoconazole และ CYP3A4 inducer เช่น rifampin, phenobarbital, phenytoin
Orphenadrine (Norflex®, Norgesic®*)	13-20	CYP2D6 และอื่นๆ	100 มก. วันละ 2 ครั้ง	ง่วงซึม, anticholinergic effect, ปัสสาวะลำบาก ท้องผูก หัวใจเต้นเร็ว สับสน	เสริมฤทธิ์กับยาที่กดระบบประสาทส่วนกลาง ต้านฤทธิ์ยากลุ่ม cholinesterase inhibitors และ bethanechol
Diazepam (Valium®)	50-100	CYP2C19 และ CYP3A4	2-10 มก. วันละ 3-4 ครั้ง อาจปรับเพิ่มได้สูงสุด 60 มก./วัน	ง่วงซึม ความจำเสื่อมขณะยาออกฤทธิ์ กล้ามเนื้อไม่มีแรง เติงเซ กดระบบประสาทส่วนกลาง ห้ามหยุดยาทันที	เสริมฤทธิ์กับยาที่กดระบบประสาทส่วนกลาง ระมัดระวังการใช้ร่วมกับ CYP3A4 inhibitors เช่น clarithromycin และ ketoconazole, CYP2C19 inhibitors เช่น fluconazole และ fluoxetine, CYP3A4/CYP2C19 inducer เช่น rifampin
Baclofen (Lioresal®)	3.4	ถูกขับออกทางไตในรูปแบบเดิม (ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง)	5 มก. วันละ 3 ครั้ง ค่อยๆปรับขนาดยาขึ้น ทุก 3 วันจนได้ผล ขนาดยาสูงสุด 80 มก./วัน	ง่วงซึม กล้ามเนื้อไม่มีแรง กดระบบประสาทส่วนกลาง กดการหายใจ คลื่นไส้ อาเจียน เอนไซม์ตับสูงขึ้น เมื่อใช้ต้องติดตามการทำงานของไต ห้ามหยุดยาทันที	เสริมฤทธิ์กับยาที่กดระบบประสาทส่วนกลาง
Tizanidine (Sirdalud®)	2-3	CYP1A2	เริ่มด้วย 4 มก. และปรับขนาดยาครั้งละ 2-4 มก. ทุก 6-8 ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุด 36 มก./วัน	ง่วงซึม ความดันเลือดต่ำ หัวใจเต้นช้า กล้ามเนื้อไม่มีแรง กดระบบประสาทส่วนกลาง เอนไซม์ตับสูงขึ้น ห้ามหยุดยาทันที	เสริมฤทธิ์กับยาที่กดระบบประสาทส่วนกลาง ห้ามใช้ร่วมกับ CYP1A2 inhibitors เช่น ciprofloxacin, fluvoxamine

*เป็นยาเม็ดประกอบด้วย orphenadrine citrate 35 มก. และ paracetamol 450 มก. ขนาดยาที่แนะนำ คือ ครั้งละ 2 เม็ด วันละ 3 ครั้ง

ในผู้สูงอายุการใช้ tolperisone, eperisone อาจมีโอกาสมอบอาการง่วงซึมได้มากขึ้น เนื่องจากสภาพผู้ป่วยเองและยาที่ใช้ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามไม่ได้มีแนวทางในการปรับลดขนาดยาที่ชัดเจน หากจำเป็นอาจใช้ยาขนาดต่ำเป็นครั้งคราว และให้สังเกตประโยชน์ที่ได้รับกับอาการไม่พึงประสงค์ ถ้าพบว่าไม่ก่อให้เกิดผลดีหลังจากได้รับในขนาดที่เหมาะสมให้หยุดยา ควรหลีกเลี่ยงการใช้ orphenadrine ในผู้สูงอายุ โดยเฉพาะการใช้ในขนาดสูง และไม่ใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน เพราะอาจมีความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์

จากกลไกในการปิดกั้น Na_v ที่คล้ายคลึงกัน จึงไม่ควรใช้ tolperisone, eperisone และ orphenadrine ร่วมกัน แต่อาจใช้ยาเหล่านี้เพียงชนิดเดียวร่วมกับยาคลายกล้ามเนื้ออื่นที่ออกฤทธิ์แตกต่างกันอย่างสิ้นเชิง เช่น tizanidine, baclofen ได้ โดยให้ปรับขนาดยาช้า ๆ ระวังระมัดระวังอาการง่วงซึมและการเสริมฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง

เนื่องจาก orphenadrine มีทั้งแบบที่เป็นยาเดี่ยวและสูตรผสมกับ paracetamol โดยเฉพาะยาสูตรผสมที่มีหลากหลาย จึงควรระมัดระวังการได้รับทั้ง orphenadrine และ paracetamol เกินขนาดโดยไม่ตั้งใจซึ่งยังคงเป็นปัญหาที่พบในประเทศไทย

ในกรณีที่อยู่ในสถานปฏิบัติการเภสัชกรรมชุมชนควรส่งต่อผู้ป่วยพบแพทย์หากมีสัญญาณเหล่านี้

- ปวดคอ บ่า ไหล่จากการทำงาน หรือปวดหลังแบบเรื้อรังมากกว่า 3 เดือน เพราะผู้ป่วยอาจมีภาวะ myofascial pain ซึ่งมีการหดเกร็งของกล้ามเนื้อเฉพาะที่เป็นจุด ๆ หรือเรียกว่า trigger points ซึ่งอาจจำเป็นต้องได้รับการประคบและแก้ไขสาเหตุ หรือรับการรักษาอื่นนอกเหนือจากการใช้ยา เพราะการรักษาหลักของ myofascial pain คือ การหาสาเหตุ ปรับเปลี่ยนพฤติกรรม และการรักษาเฉพาะที่ เช่น นวด กดจุด ฝังเข็ม หรือ trigger point injection การใช้ยาเป็นการรักษาเสริมเท่านั้น ทั้งนี้อาจเป็นเพราะบริเวณกล้ามเนื้อที่หดเกร็งมีการคั่งของของเสียต่าง ๆ จากการทำงานของกล้ามเนื้อเป็นปัจจัยกระตุ้น ร่วมกับการเสีย

สมดุลของการควบคุมความตึงตัวซึ่งเป็นปรากฏการณ์ที่เกิดเฉพาะที่ การใช้ยาคลายกล้ามเนื้อ รวมทั้งยาแก้ปวดอื่น ๆ ที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกายอาจไม่คุ้มค่าความเสี่ยงกับผลเฉพาะที่

- ปวดศีรษะ tension type หรือปวดศีรษะแบบที่ไม่สามารถระบุชนิดได้ มีอาการปวดบ่อยมากกว่า 15 วันต่อเดือน เพราะผู้ป่วยอาจมีลักษณะของโรคปวดศีรษะ tension type แบบเรื้อรัง ต้องได้รับยาป้องกัน หรือผู้ป่วยที่มีการใช้ยาแก้ปวด หรือยาคลายกล้ามเนื้อ เช่น orphenadrine ร่วมกับ paracetamol บ่อย ๆ โดยเฉพาะการใช้ถึง 10-15 วันต่อเดือน เพราะมีความเสี่ยงที่จะเป็น medication overuse headache

- ปวดกล้ามเนื้อหลายตำแหน่งของร่างกายแบบไม่มีสาเหตุชัดเจน ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินอย่างละเอียดเพราะอาจเกิดจาก fibromyalgia ที่สามารถรักษาอาการได้ด้วยยาอื่น เช่น amitriptyline, duloxetine และ pregabalin หรืออาจมีโรคอื่น ๆ แฝงอยู่ เช่น autoimmune disease บางชนิดที่ทำให้มีการอักเสบของกล้ามเนื้อทั่วร่างกายรวมทั้งโรคมะเร็ง

- ผู้ป่วยปวดหลังส่วนล่างเฉียบพลันที่มีสัญญาณของ neuropathic pain เช่น ปวดร้าวมาที่เอวด้านหน้า ร้าวลงขา หรือสัญญาณของการกดทับรากประสาทอื่น ๆ เช่น ลำตัวเบี้ยวไม่สมมาตร มีความผิดปกติของการขยับถ่าย เช่น กลั้นปัสสาวะหรืออุจจาระไม่ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Changhtai A, Argoff C. Skeletal muscle relaxants and analgesic balms. In: Ballantyne J, Fishman S, Rathmell J, eds. Bonica's Management of Pain. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2019:2847-60.
2. Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. Open Med Chem J 2014; 8:17-22.
3. Fujioka M, Kuriyama H. Eperisone, an antispastic agent, possesses vasodilating actions on the guinea-pig basilar artery. J Pharmacol Exp Ther. 1985; 235:757-63.

4. Kocsis P, Farkas S, Fodor L, et al. Tolperisone-type drugs inhibit spinal reflexes via blockade of voltage-gated sodium and calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 315:1237-46.
5. Mano T, Miyaoka T. [Effects of muscle relaxant E.M.P.P. on afferent discharges of muscle spindle in man--an microneurographic analysis (author's transl)]. *No To Shinkei* 1981; 33:237-41.
6. Pawlowska M, Bogiel M, Duda J, Sieradzki E. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of tolperisone in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015; 71:699-705.
7. Chamnanphon M, Gaedigk A, Vanwong N, et al. CYP2D6 genotype analysis of a Thai population: platform comparison. *Pharmacogenomics* 2018; 19: 947-60.
8. Yoo HH, Kim NS, Lee J, Sohn DR, Jin C, Kim DH. Characterization of human cytochrome P450 enzymes involved in the biotransformation of eperisone. *Xenobiotica* 2009; 39:1-10.
9. Baek IH, Back HM, Chae JW, et al. Pharmacokinetics of eperisone following oral administration in healthy Korean volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2021;42: 94-102.
10. Caron J, Kaye R, Wessel T, Halseth A, Kay G. An assessment of the centrally acting muscle relaxant tolperisone on driving ability and cognitive effects compared to placebo and cyclobenzaprine. *J Clin Pharm Ther.* 2020; 45:774-82.
11. The Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency: Tolperisone. European Medicines Agency. (Accessed 15 May, 2022, at [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/tolperisone.](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/tolperisone))
12. Park KH, Lee SC, Yuk JE, Kim SR, Lee JH, Park JW. Eperisone-induced anaphylaxis: Pharmacovigilance data and results of allergy testing. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11:231-40.
13. Martos V, Hofer KE, Rauber-Lüthy C, Schenk-Jaeger KM, Kupferschmidt H, Ceschi A. Acute toxicity profile of tolperisone in overdose: Observational poison centre-based study. *Clin toxicol. (Philadelphia, Pa)* 2015; 53:470-6.
14. Yamagiwa T, Morita S, Amino M, Miura N, Saito T, Inokuchi S. Serum concentration of eperisone hydrochloride correlates with QT interval. *Am J Emerg Med* 2014; 32:75-7.
15. Ellison T, Snyder A, Bolger J, Okun R. Metabolism of orphenadrine citrate in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1971; 176:284-95.
16. Sureda FX, Gabriel C, Pallàs M, et al. In vitro and in vivo protective effect of orphenadrine on glutamate neurotoxicity. *Neuropharmacology* 1999; 38:671-7.
17. Labout JJ, Thijssen C, Keijser GG, Hespel W. Difference between single and multiple dose pharmacokinetics of orphenadrine hydrochloride in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982; 21:343-50.
18. Desaphy JF, Dipalma A, De Bellis M, et al. Involvement of voltage-gated sodium channels blockade in the analgesic effects of orphenadrine. *Pain* 2009; 142:225-35.
19. Cheah KY, Mah KY, Pang LH, et al. A randomized single-dose, two-period crossover bioequivalence study of two fixed-dose Paracetamol/Orphenadrine combination preparations in healthy volunteers under fasted condition. *BMC Pharmacol Toxicol* 2020; 21:45.
20. Lee SY, Oh HJ, Kim JW, Kim YG, Moon CJ, Lee EH. Pharmacokinetic study of orphenadrine using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 839:118-23.
21. Guo Z, Raeissi S, White RB, Stevens JC. Orphenadrine and methimazole inhibit multiple cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes. *Drug metab and Dispos.* 1997; 25:390-3.

22. American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria[®] for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 67:674-94.
23. Pieper NT, Grossi CM, Chan WY, et al. Anticholinergic drugs and incident dementia, mild cognitive impairment and cognitive decline: a meta-analysis. *Age Ageing* 2020; 49:939-47.
24. Lizza F, Raffa S, Saporito F, Oreto G. Torsades de pointes in congenital long QT syndrome following low-dose orphenadrine. *Int J Clin Pract* 2006; 60:606-8.
25. Dilaveris P, Pantazis A, Vlasseros J, Gialafos J. Non-sustained ventricular tachycardia due to low-dose orphenadrine. *American J Med.* 2001; 111:418-9.
26. See S, Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am Fam Phy.* 2008; 78:365-70.
27. Wong JJ, Côté P, Sutton DA, et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMa) Collaboration. *Eur J Pain* 2017; 21:201-16.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-012-08-2565

จำนวน 3.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 9 สิงหาคม 2565

วันที่หมดอายุ: 8 สิงหาคม 2566

เภสัชวิทยาของยาต้านไวรัสที่ได้รับการขึ้นทะเบียนรับรองเพื่อรักษาโรค COVID-19 (Pharmacology of antiviral drugs approved for treatment of COVID-19)

วิลาสินี หิรัญพานิช ซาโตะ

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

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) เกิดจากการติดเชื้อไวรัส severe acute respiratory syndrome corona-virus 2 (SARS-CoV-2) ก่อให้เกิดปัญหาโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันของร่างกายต่ำ และอาจก่อให้เกิดระบบการหายใจล้มเหลวเฉียบพลันและเสียชีวิตได้ เนื่องจากเป็นโรคอุบัติใหม่ ซึ่งเดิมยังไม่มียารักษาที่จำเพาะเจาะจง จึงจำเป็นต้องมีการนำยาที่ใช้รักษาโรคอื่นและมีฤทธิ์ยับยั้งแต่ละตำแหน่งของวงจรชีวิตเชื้อไวรัส (repurposed drugs) มาปรับใช้รักษา อย่างไรก็ตามปัจจุบันคณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (US-FDA) ให้การรับรองยาต้านไวรัสเพื่อรักษาโรค COVID-19 ได้แก่ ยาเรมเดซิเวียร์ (remdesivir) ใช้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ นอกจากนี้ US-FDA ได้ให้การอนุมัติขึ้นทะเบียนแบบฉุกเฉิน (Emergency Use Authorization: EUA) สำหรับยาเม็ดต้านไวรัสชนิดรับประทาน จำนวน 2 ชนิด ได้แก่ ยาเม็ดสูตรผสมนิมาทรีเวียร์ และริโทนาเวียร์ (nirmatrelvir/ritonavir) และยาโมลนูพิราเวียร์ (molnupiravir) เพื่อรักษาอาการป่วยในผู้ป่วยผู้ใหญ่ และเด็กอายุมากกว่า 18 ปี ซึ่งยาทั้งสองชนิดมีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยนอกที่มีอาการรุนแรงระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง แต่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดอาการโรคที่รุนแรงจนต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและเสียชีวิต เช่น ผู้ป่วยที่รับประทานยากดภูมิคุ้มกัน ผู้สูงอายุที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคความดันโลหิตสูง เบาหวานแบบควบคุมไม่ได้ และโรคหืด เป็นต้น โดยต้องเริ่มรับประทานยาภายใน 5 วัน หลังจากแสดงอาการโรค และรับประทานต่อเนื่องกันจนครบ 5 วัน ผลจากการศึกษาพบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก ยาเม็ดผสม nirmatrelvir และ ritonavir มีประสิทธิภาพสูงกว่า molnupiravir ในการป้องกันการเกิดความรุนแรงและลดอัตราการเสียชีวิตหลังจากรับประทานยานาน 28 วัน คิดเป็นร้อยละ 89 และ 30 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามยาเม็ดผสม nirmatrelvir และ ritonavir มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาสูง เนื่องจากถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP450 ชนิด 3A4 และมีข้อห้ามใช้ยาหลายอย่าง เช่น ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับและผู้ป่วยโรคไตบกพร่องระดับรุนแรง เป็นต้น ขณะที่ยา molnupiravir ควรหลีกเลี่ยงการใช้ในหญิงตั้งครรภ์เนื่องจากมีรายงานการเกิดความผิดปกติของทารก รวมทั้งห้ามใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี เพราะอาจยับยั้งการเติบโตของกระดูกและกระดูกอ่อน เป็นต้น เนื่องจากยาเม็ดทั้งสองชนิดเป็นยาใหม่ที่มีการเข้าถึงยากและราคาแพง ดังนั้นในการเลือกใช้ยาควรพิจารณาตามความเหมาะสมและความจำเป็นในการใช้ยาในผู้ป่วยมากที่สุด

คำสำคัญ : nirmatrelvir, ritonavir, molnupiravir, remdesivir, COVID-19, Emergency Use Authorization

สารคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ISSN 2286-6272

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านทราบประเด็นดังนี้

1. อธิบายสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาต้านไวรัสที่ได้รับ การขึ้นทะเบียนรักษาโรค COVID-19 ได้
2. อธิบายความแตกต่างของสมบัติทางเภสัชวิทยาระหว่าง ยา nirmatrelvir/ritonavir และ molnupiravir ได้
3. อธิบายแนวทางการรักษาโดยใช้ยาต้านไวรัสในผู้ป่วย โรค COVID-19 ได้

บทนำ

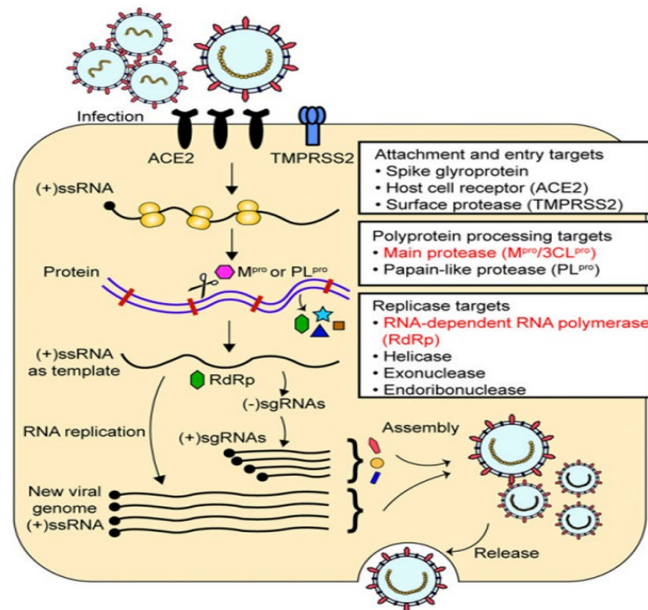
โรค Coronavirus disease 2019 (COVID-19) เกิดจากการติดเชื้อจากเชื้อไวรัส severe acute respiratory syndrome corona-virus 2 (SARS-CoV-2) ที่กำลังก่อให้เกิดปัญหาโรคระบาดทั่วโลก โรคนี้สามารถติดต่อกัน โดยง่ายจากคนสู่คนผ่านการสูดละอองฝอยหรือการสัมผัส สารคัดหลั่งของผู้ติดเชื้อ ก่อให้เกิดการทำลายเซลล์ใน หลอดลมและปอด ในรายที่รุนแรงโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี ภูมิคุ้มกันของร่างกายต่ำ อาจทำให้ระบบทางเดินหายใจ ล้มเหลวเฉียบพลันและเสียชีวิตในที่สุด¹ เดิมเนื่องจากเป็น โรคอุบัติใหม่ ยาที่ใช้ในการรักษา ใช้ยาต้านไวรัสอื่นที่ใช้ รักษาโรคอื่น โดยมีฤทธิ์ยับยั้งแต่ละตำแหน่งของวงจรชีวิต เชื้อ (repurposed drugs) มาใช้รักษาไปก่อน ปัจจุบันมี การผลิตวัคซีนป้องกันโรค COVID-19 หลายชนิด และยาที่ ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อไวรัสชนิดนี้ได้โดยตรง โดยในเดือนตุลาคม ปี ค.ศ. 2020 คณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศ สหรัฐอเมริกา (US-FDA) ได้ให้การรับรองการใช้ยาชนิดแรก ในการรักษาโรค COVID-19 ได้แก่ ยาเรมเดซิเวียร์ (remdesivir) ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่มีอาการ รุนแรงและต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล² จากนั้นจึงมีการ พัฒนายาที่มีความจำเพาะในการรักษาการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ชนิดอื่น ซึ่งได้รับการอนุมัติใช้แบบฉุกเฉิน (Emergency Use Authorization: EUA) ได้แก่ โมลนูพิราเวียร์

(molnupiravir) และยาเม็ดสูตรผสมนีมาทรีเวียร์และ รีโทนาเวียร์ (nirmatrelvir/ritonavir) รวมทั้งยาในกลุ่ม โมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibodies) รวมทั้งวัคซีนและอุปกรณ์ทางการแพทย์หลายชนิด^{1,3}

ตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาฆ่าเชื้อไวรัส SARS-CoV-2

รูปที่ 1 แสดงวงจรชีวิตและลักษณะจำเพาะของ SARS-CoV-2 ซึ่งเป็นอาร์เอ็นเอไวรัสชนิดสายเดี่ยวชนิดบีต้า (positive-sense, single-stranded RNA beta-coronavirus) มีเปลือกหุ้ม ประกอบด้วยส่วนที่ไม่ใช่โครงสร้างโปรตีน (non-structural proteins) ได้แก่ 3-chymotrypsin-like protease, papain-like protease, helicase และ RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) และส่วนที่เป็น โปรตีนโครงสร้าง (structural proteins) ได้แก่ spike glycoprotein เป็นต้น เชื้อจะเข้าสู่เซลล์ปอดโดยการใช้ ส่วน spike (S) protein ชนิด S1 จับกับรีเซพเตอร์ชนิด angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2 receptor) จากนั้นเกิดกระบวนการ endocytosis นำไวรัสเข้ามาในเซลล์ จะมีการเพิ่มจำนวนจีโนมของไวรัส (RNA genome) โดยใช้เอนไซม์ RdRp สร้าง mRNA และเกิดกระบวนการ transcription แล้วรวมตัว (assembly) เป็นไวรัสใหม่ต่อไป โดยอาศัยข้อมูลวงจรชีวิตของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 จึงนำไปสู่การใช้ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งตำแหน่งต่างๆ⁴ ได้แก่

- ยับยั้งกระบวนการจับของไวรัสกับตัวรับ และ ยับยั้งการนำไวรัสเข้าเซลล์ (viral entry) เช่น ชัดขวางไม่ให้ spike protein ของไวรัสจับ ACE2 receptor และ surface protease enzyme ได้แก่ TMPRSS2
- การยับยั้ง viral protease enzyme ได้แก่ Main protease (M^{pro}) หรือเรียกว่า 3CL protease เป็นต้น
- การยับยั้งกระบวนการแบ่งตัวไวรัส ได้แก่ การยับยั้ง เอนไซม์ RdRp และ helicase เป็นต้น



รูปที่ 1 วงจรชีวิตของ SARS-CoV-2 และตำแหน่งการออกฤทธิ์ต้านไวรัส⁴

ยาต้านไวรัสที่ได้รับการขึ้นทะเบียนรับรอง รักษาโรค COVID-19

เดิมมียากลุ่ม repurposed drugs หลายชนิดที่มีรายงานฤทธิ์ฆ่าและยับยั้งการแบ่งตัวเชื้อ SARS-CoV-2 ในแต่ละขั้นตอนของวงจรชีวิตไวรัส เช่น chloroquine/hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir เป็นต้น อย่างไรก็ตามจากหลักฐานทางวิชาการและข้อมูลจากผลการวิจัยทางคลินิก ในเวลาปัจจุบัน มียาต้านไวรัสเพียงชนิดเดียวที่ได้รับการขึ้นทะเบียนรับรองเพื่อรักษาโรค COVID-19 ได้แก่ ยา remdesivir ขณะมียาและวัคซีนอีกหลายชนิดที่ได้รับอนุมัติให้ใช้แบบฉุกเฉิน (EUA) เพราะหากรอผลการศึกษาระดับขั้นต้นจะทำให้ใช้เวลานานและไม่ทันต่อการยุติการแพร่ระบาดของโรค เช่น molnupiravir, ritonavir/nirmatrelvir เป็นต้น รายละเอียดด้านเภสัชวิทยาของยาต้านไวรัสทั้งสามชนิดสรุปได้ดังนี้

Remdesivir

เป็นยาต้านไวรัสซึ่งแต่เดิมใช้รักษาการติดเชื้อไวรัสอีโบล่า (Ebola) SARS-CoV-1 และ Middle East Respiratory

Syndrome (MERS-CoV) เป็นยาชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในเดือนตุลาคม ปี ค.ศ. 2020 US-FDA ได้ให้การรับรอง remdesivir ในการรักษาผู้ป่วยโรค COVID-19 โดยมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่มีอาการหนัก ซึ่งรักษาตัวในโรงพยาบาลในผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี และมีน้ำหนักตัวมากกว่า 40 กก.¹ ซึ่งข้อมูล ณ เวลาปัจจุบันจัดว่าเป็นยาเพียงชนิดเดียวที่ US-FDA ให้การขึ้นทะเบียนรับรองเพื่อรักษาโรค COVID-19 นอกจากนั้นในเดือนมกราคม ปี ค.ศ. 2022 US-FDA ได้ให้การรับรองข้อบ่งใช้เพิ่มเติมในการใช้ remdesivir ในผู้ป่วยนอก (non-hospitalized patient) ทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก (อายุมากกว่า 12 ปี และมีน้ำหนักตัวมากกว่า 40 กก.) ที่ติดเชื้อและมีอาการรุนแรงระดับต่ำถึงปานกลาง แต่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการรุนแรงจากโรคทำให้ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและเสียชีวิตได้¹⁻³ นอกจากนั้นยังได้รับการแนะนำให้ใช้รักษาผู้ป่วยโรค COVID-19 โดยผู้เชี่ยวชาญในการรักษาของหลายสถาบัน ได้แก่ National Institutes of Health (NIH) และ Infectious Disease Society of America (IDSA) Guideline เป็นต้น²

กลไกการออกฤทธิ์: เป็นอนุพันธ์ของ adenosine nucleotide ซึ่งเป็น prodrugs ต้องถูกเปลี่ยนสภาพจากรูป monophosphate เปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์ ซึ่งอยู่ในรูป adenosine triphosphate (GS-441524) ก่อน แล้วจึงออกฤทธิ์จับกับเอนไซม์ RdRp ของเชื้อ SARS-CoV-2 แบบแข่งขัน ส่งผลยับยั้งการสังเคราะห์ RNA ที่จำเป็นต่อการแบ่งตัวเชื้อไวรัส^{1,2} ข้อมูลในหลอดทดลองพบว่ายามีฤทธิ์แรงในการยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 ในเซลล์เพาะเลี้ยงชนิด Vero E6 โดยมีค่าความเข้มข้นที่มีประสิทธิผลการกำจัดเชื้อได้ร้อยละ 50 และ 90 (half maximum effective concentration: EC50 และ EC90 ตามลำดับ) เท่ากับ 0.77 และ 1.76 μM ตามลำดับ

เภสัชจลนศาสตร์: เมื่อให้ยาโดยการรับประทานจะมีค่าชีวประสิทธิผล (oral bioavailability) ต่ำ จึงต้องใช้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ยามีค่าครึ่งชีวิตสั้นเพียง 1 ชั่วโมง แต่เมื่อเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์ชนิด GS-704277 และ GS-441524 จะมีค่าครึ่งชีวิตยาวประมาณ 35 ชั่วโมง พบระดับยาสูงสุดหลังการฉีดเข้าหลอดเลือดดำนาน 3 และ 0.75 ชั่วโมง ตามลำดับ สามารถจับโปรตีนในพลาสมา ระดับปานกลาง (ร้อยละ 8-93.6) ถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ไฮโดรเลส (hydrolase) เป็นหลัก โดยถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP3A4, 2C8 และ 2D6 และมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 เพียงเล็กน้อย (weak CYP3A4 inhibitor) ยาถูกขับออกในรูปของ GS-441524 ทางไตเป็นหลัก แม้ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตและไต อย่างไรก็ตามก็ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องซึ่งมีค่าอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR) ต่ำกว่า 30 มล./นาที^{1,2}

การศึกษาทางคลินิก: ผลการศึกษาที่มีความสำคัญได้แก่

1. การศึกษาชื่อ **Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT-1)** เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ทดลองแบบปกปิด เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (randomized, double-blind,

placebo-controlled trial) ซึ่งศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่รักษาตัวในโรงพยาบาลในประเทศสหรัฐอเมริกา จำนวน 1,062 คน โดยสุ่มแบ่งผู้ป่วยจำนวน 541 คน รับประทานด้วยการฉีดยา remdesivir ทางหลอดเลือดดำขนาด 200 มก. ในวันแรก แล้วลดขนาดลงเหลือ 100 มก. เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่รักษานาน 10 วัน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา remdesivir หายจากอาการป่วย โดยใช้เวลาเฉลี่ย 10 วัน ซึ่งเร็วกว่ากลุ่มควบคุมที่ใช้เวลารักษานานประมาณ 15 วัน (rate ratio for recovery (RR) 1.29; 95% CI 1.12-1.49; $P < 0.001$) และเมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย พบว่าการรักษาด้วย remdesivir ให้ผลการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับออกซิเจนขนาดต่ำเสริม (RR: 1.45; 95% CI 1.18-1.79) ผลการรักษาในช่วงเวลา 10 วัน กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา remdesivir ให้ผลการรักษาเหนือกว่ากลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาต้านอัตราการเสียชีวิต พบว่าเมื่อเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย remdesivir และกลุ่มควบคุมให้ผลไม่แตกต่างกัน ยกเว้นในกลุ่มผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับออกซิเจนขนาดต่ำเสริม ขณะรักษาด้วย remdesivir จะมีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่ากลุ่มควบคุม (3.1% vs 10.5%; HR 0.28 (0.12-0.66))⁵

2. การศึกษาชื่อ **WHO Solidarity study** เป็นการศึกษาแบบปกปิด ทำการทดลองโดยการสุ่มเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และศึกษาในหลายประเทศ (randomized, double-blind, placebo-controlled trial) โดยทำการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 11,266 คน เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา remdesivir จำนวน 2,750 คน ได้รับยา hydroxychloroquine จำนวน 954 คน ได้รับยา lopinavir จำนวน 1,411 คน ได้รับยา interferon ร่วมกับ lopinavir จำนวน 651 คน ได้รับยา Interferon จำนวน 1,412 คน และกลุ่มควบคุม จำนวน 4,088 คน โดยติดตามผลการรักษานาน 10 วัน ผลการศึกษาไม่พบว่าการใช้ยาทุกชนิดให้ผลลดอัตราการเสียชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม

ควบคุม และเมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับออกซิเจนเสริมขณะที่ได้รับยา remdesivir มีอัตราการเสียชีวิต (RR 0.86; 95% CI 0.67-1.11) ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับออกซิเจน (RR 1.20; CI 0.80-1.80) นอกจากนี้พบว่าการใช้ยาแต่ละชนิดไม่มีผลต่อระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือการเริ่มต้นรักษาโดยการให้ออกซิเจน ผลจากการศึกษาจาก 4 การศึกษาย่อย ยังสรุปได้ว่าการรักษาด้วยยา remdesivir ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ ซึ่งไม่จำเป็นต้องได้ออกซิเจนเสริมหรือมีอาการไม่รุนแรง ให้ผลการรักษาที่ดีเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (death RR 0.91, 95% CI 0.79-1.05)⁶

3. การศึกษาชื่อ **Finally** เป็นการศึกษาระยะ 3 แบบเปิดทำการทดลองโดยสุ่มเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีปริมาณออกซิเจนในเลือดต่ำกว่า 94% และได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดภาวะปอดอักเสบ ซึ่งรักษาในโรงพยาบาล และได้รับยา remdesivir นาน 5 และ 10 วัน จำนวน 397 คน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอาการแสดงทางคลินิก และระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล ในระยะเวลา 7 และ 8 วัน ตามลำดับ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม (ร้อยละ 70 และ 74 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษานาน 10 วัน พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงเกิดขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ใช้ยารักษานาน 5 วัน คิดเป็นร้อยละ 35 และ 21 ตามลำดับ⁷

ขนาดที่ใช้รักษา: ใช้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ วันแรกขนาด 200 มก. วันละครั้ง แล้วลดขนาดลงเหลือ 100 มก. วันละครั้ง ในเด็กใช้โดยการหยดยาซ้ำๆ เข้าหลอดเลือดดำในเวลานานมากกว่า 30 นาที แต่ไม่เกิน 120 นาที เพื่อป้องกันปฏิกิริยาจากอาการแพ้ยา โดยวันแรกใช้ขนาด 5 มก./กก./วัน วันละครั้ง แล้วลดขนาดลงเหลือ 2.5 มก./กก./วัน วันละครั้ง ติดต่อกันนาน 5-10 วัน^{1,2}

อาการไม่พึงประสงค์: ได้แก่ ท้องผูก ระดับ

โปแตสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) น้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) โลหิตจาง (anemia) เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) พิษต่อตับ (hepatotoxicity) เอนไซม์ตับชนิด alanine transaminase และ aspartate transaminase สูงขึ้น (ซึ่งพบว่ากลับสู่ระดับปกติได้เมื่อหยุดยา) อาจรบกวนการทำงานของไต และเกิดปฏิกิริยาพิษเฉียบพลัน เช่น ความดันโลหิตต่ำ คลื่นไส้ อาเจียน หนาว สั่น เป็นต้น^{1,2}

อันตรกิริยาระหว่างยา: แม้มีรายงานในหลอดทดลองว่าอาจมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4, 2C8 และ 2D6⁵ ซึ่งในทางทฤษฎีอาจก่อให้เกิดอันตรกิริยากับยาที่ถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์เหล่านี้ แต่จากการศึกษาทางคลินิก เมื่อใช้ในขนาดรักษาโรค COVID-19 ไม่พบอันตรกิริยาที่รุนแรงกับยาชนิดอื่น จึงจัดว่าเป็นยาที่ค่อนข้างมีความปลอดภัย⁸

Molnupiravir

เป็นยาที่ออกฤทธิ์กว้างในการฆ่าเชื้อไวรัสหลายชนิด (broad-spectrum antiviral) ได้แก่ SARS-CoV-2, SARS-CoV-1, MERS-CoV และไข้หวัดใหญ่ จัดเป็นยาชนิดแรกที่มีฤทธิ์จำเพาะในการฆ่าเชื้อ SARS-CoV-2 ที่อยู่ในรูปแบบยาเม็ดรับประทาน ยาเป็น prodrug เมื่อรับประทานแล้วจะถูกเปลี่ยนเป็นสาร β -D-N4-hydroxycytidine (NHC หรือ EIDD-1931) ในร่างกาย แล้วจะกระจายตัวไปตามส่วนต่างๆ แล้วถูกเปลี่ยนต่อเป็นสารออกฤทธิ์ คือ NHC-triphosphate (NHC-TP) ผลการศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่า molnupiravir มีฤทธิ์ลดความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่ปอด และลดจำนวนไวรัสหลังการติดเชื้อได้อย่างรวดเร็ว^{10,11} การศึกษาในหลอดทดลองมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อไวรัส โดยมีค่า EC50 ระหว่าง 0.32-2.03 μM ในเซลล์เพาะเลี้ยงชนิด Vero E6 และต้านเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 สายพันธุ์ Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) และ Delta (B.1.617.2) โดยมีค่า EC50 เป็น 1.59, 1.77, 1.32, และ 1.68 μM ตามลำดับ

ยา molnupiravir ได้รับการขึ้นทะเบียนรับรองเพื่อใช้รักษาโรค COVID-19 แบบฉุกเฉิน (EUA) เพื่อรักษาผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี ซึ่งได้รับการยืนยันการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางซึ่งมีความเสี่ยงเกิดอาการรุนแรงจนต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือเสียชีวิต และ/หรือ ไม่สามารถเข้าถึงยาหรือไม่ตอบสนองต่อยาชนิดอื่นที่ได้รับการรับรองเพื่อรักษาโรค COVID-19 ทั้งนี้ต้องเริ่มใช้ยาทันทีหลังจากวินิจฉัยโรคหรือภายใน 5 วัน หลังเริ่มมีอาการแสดงของโรค¹⁰

กลไกการออกฤทธิ์: molnupiravir มีกลไกการออกฤทธิ์จำเพาะโดยออกฤทธิ์เหนี่ยวนำให้เชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เกิดการกลายพันธุ์ (mutagenesis) ซึ่งเรียกกระบวนการนี้ว่า “error catastrophe” ส่งผลให้ยู่ติการสร้างเชื้อไวรัสตัวใหม่ โดยปกติในการเพิ่มจำนวนไวรัสจะมีการสร้าง RNA คู่เบส (base pair) ที่จำเพาะกัน และจับคู่กัน คือ A จับคู่กับ U และ G จับคู่กับ C แต่เมื่อ molnupiravir เปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์คือ NHC-TP แล้วจะแทรกตัว (incorporate) ใน RNA สายลบ (negative strand genomic: (-) gRNA) แล้วแย่งแทนที่ในตำแหน่ง C หรือ U แทน เกิดเป็น (-) gRNA ที่มี NHC-TP (M) แทรกอยู่ แล้วจะออกฤทธิ์แย่งแบบแข่งขัน (competitive inhibition) ในการเป็นซับสเตรท (substrate) จับกับเอนไซม์ RdRp จากนั้นจะถูกนำไปใช้เป็นแม่พิมพ์ต้นแบบ (template) ในการสร้าง (+) gRNA (positive strand genomic RNA product) สายใหม่ โดยแม่ไวรัส SARS-CoV-2 มีสมบัติเฉพาะคือมีกระบวนการตรวจสอบสามารถแก้ไขเบสที่ผิดพลาดอันเกิดจากการทำงานของเอนไซม์ RdRp ได้ (proofreading) แต่เนื่องจาก NHC-TP สามารถจับกับ base pairs ที่ G หรือ A ได้ด้วยพันธะแข็งแรงมาก จึงทำให้ไม่ถูกกำจัดโดยกระบวนการ proofreading ของเชื้อไวรัสได้ ทำให้เกิดการสร้าง RNA ใหม่ที่กลายพันธุ์ (mutant RNA)¹¹

เภสัชจลนศาสตร์: สามารถบริหารยาโดยการรับประทาน หลังการรับประทานแล้วยาจะถูกไฮโดรไลต์ได้เป็นสาร NHC แล้วเปลี่ยนเป็นรูปแบบออกฤทธิ์โดยการ

เติมหมู่ triphosphate เกิดเป็นสาร NHC-TP มีค่าปริมาตรของการกระจายตัวของยา (Vd) เป็น 142 ลิตร ยาไม่ได้ถูกเมแทบอลิซึมและไม่ได้เหนี่ยวนำหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP450 หรือโปรตีนขนส่งชนิด P-gp และ breast cancer resistance protein (BCRP) และไม่จับกับพลาสมาโปรตีน การทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการศึกษาวิจัยระยะที่ 1 ในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่ายาคูกดูดซึมได้ดี การรับประทานพร้อมอาหารมีผลเล็กน้อยหรือแทบจะไม่มีผลต่อการดูดซึมยา พหุระดับยาสูงสุดในเลือดในเวลา 1-1.75 ชม. หลังรับประทานยา ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1-3 ชั่วโมง ระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นแปรผันตามขนาดยาที่ใช้ (dose-proportional manner) ไม่พบการสะสมยาในร่างกาย เมื่อใช้ยาหลายขนาดติดต่อกัน และส่วนมากยาถูกขับออกทางไตโดยมีอัตราการกำจัดออกทางไตที่ 76.9 ลิตร/ชม.¹²

อาการไม่พึงประสงค์: ได้แก่ ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน วิงเวียนศีรษะ¹⁰ และจากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีที่รับประทานยาขนาดระหว่าง 300-800 มก. ส่วนใหญ่ร้อยละ 93.3 มีความปลอดภัยและไม่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง^{12,13}

ผลการศึกษาทางคลินิก: ข้อมูลในเวลาปัจจุบันมีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 และ 2 แล้วพบว่าอาสาสมัครที่รับประทาน molnupiravir ขนาด 800 มก. วันละ 2 ครั้ง มีความปลอดภัยและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเมื่อใช้ยาติดต่อกันนาน 5.5 วัน และผลการศึกษาระยะที่ 2 พบว่ายามีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีความรุนแรงระดับต่ำถึงปานกลาง ช่วยลดความรุนแรงโรค และอัตราการต้องเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹³

ขณะที่การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3¹⁴ ที่เป็นการศึกษาแบบปกปิด สุ่ม และทดลองเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (double-blind, randomized, placebo-controlled trial) ศึกษาผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการรุนแรงระดับต่ำ

ถึงปานกลางที่ยังไม่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรค COVID-19 จำนวน 1,433 คน โดยสุ่มแบ่งผู้ป่วย ได้รับความเสี่ยงในการเข้าโรงพยาบาล และเสียชีวิตภายใน 29 วัน หลังรับประทานยาต่ำกว่ากลุ่มควบคุม คิดเป็นร้อยละ 7.3 และ 14.1 ตามลำดับ (95% CI: -11.3-2.4; P=0.001) โดยระหว่าง 29 วัน กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา molnupiravir พบอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 0.1 และ 1.3 ตามลำดับ) โดยมีอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม (ร้อยละ 30.4 และ 33.0 ตามลำดับ) ผลการศึกษาสรุปได้ว่าการรักษาด้วยยา molnupiravir ภายใน 5 วัน หลังเริ่มแสดงอาการช่วยลดความรุนแรงโรคลดโอกาสเกิดอาการหนักและเสียชีวิตได้

คำเตือนและข้อห้ามใช้¹⁰

1. ผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 18 ปี เนื่องจาก molnupiravir อาจมีผลรบกวนการเติบโตของกระดูก และกระดูกอ่อน
2. หญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากข้อมูลในสัตว์ทดลอง พบว่ายามีผลต่อการสร้างตัวอ่อนในครรภ์
3. หลีกเลี่ยงการให้นมบุตรระหว่างรับประทานยา และภายใน 4 วัน หลังจากรับประทานยาเม็ดสุดท้าย
4. หญิงวัยเจริญพันธุ์ ควรคุมกำเนิดระหว่างรับประทานยา และภายใน 4 วัน หลังจากรับประทานยาเม็ดสุดท้าย
5. แม้ข้อมูลต่อการเปลี่ยนแปลงของอสุจิของเพศชาย ยังไม่แน่ชัด อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยเพศชายที่รับประทานยา ควรมีการคุมกำเนิดอย่างน้อย 3 เดือน หลังรับประทานยาเม็ดสุดท้าย เมื่อมีเพศสัมพันธ์กับหญิงที่อาจตั้งครรภ์
6. ผู้ที่แพ้ยารหรือส่วนประกอบของยา
7. ไม่สามารถใช้เพื่อป้องกันก่อนติดเชื้อหรือหลังการสัมผัสเชื้อ
8. ไม่สามารถใช้รักษาในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการหนัก ซึ่งจำเป็นต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล

9. ไม่ควรใช้ยาติดต่อกันเกิน 5 วัน เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลแสดงผลการรักษา

Nirmatrelvir/Ritonavir

ยาเม็ดรวม nirmatrelvir (PF-07321332) และ ritonavir (ชื่อทางการค้า Paxlovid®) เป็นการรวมยาระหว่างยา nirmatrelvir ขนาด 150 มก. และ ritonavir ขนาด 100 มก. เป็นยาที่สามารถบริหารโดยการรับประทาน ตัวยาหลักในการฆ่าเชื้อไวรัส คือ nirmatrelvir ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์ protease (M^{pro} หรือเรียกว่า 3CL^{pro} หรือ nsp5 protease) ร่วมกับยา ritonavir ซึ่งเป็นยากลุ่ม HIV protease inhibitor ซึ่งออกฤทธิ์ส่งเสริมทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic-booster agent) โดยการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 (CYP3A inhibitor) ทำให้ nirmatrelvir ออกฤทธิ์ในร่างกายได้นานขึ้น^{15,16}

ยาได้รับอนุมัติการใช้แบบฉุกเฉินในการรักษาโรค COVID-19 ในเดือนธันวาคม ปี ค.ศ. 2021 โดย US-FDA และปี ค.ศ. 2022 โดยสหภาพยุโรป สำหรับรักษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี และมีน้ำหนักตัวมากกว่า 40 กก. ที่ได้รับวินิจฉัยเป็นโรค COVID-19 ที่มีความรุนแรงระดับต่ำถึงปานกลาง และมีความเสี่ยงจะเกิดอาการหนักจนต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลและอาจเสียชีวิต โดยต้องเริ่มรับประทานทันที เนื่องจากยาจะมีประสิทธิภาพสูง เมื่อผู้ป่วยเริ่มรับประทานทันทีหลังได้รับเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 หรือหลังจากมีการแสดงอาการโรครภายใน 5 วัน^{15,16}

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา: ยา nirmatrelvir เป็นยากลุ่ม peptidomimetic inhibitor ออกฤทธิ์เจาะจงในการจับโดยใช้พันธะโควาเลนต์ที่ active site ของเอนไซม์ protease ชนิดหลักของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 คือ M^{pro} หรือเรียกว่า 3-chymotrypsin-like protease (3CL^{pro}) ซึ่งทำหน้าที่หลักในการตัดโปรตีนชนิด polypeptides 1a และ 1ab โดยมีค่าคงที่การยับยั้ง inhibition constant (K_i) เท่ากับ 3.1 nM และค่า IC₅₀ เป็น 19.2 nM ส่งผลยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัส¹⁵⁻¹⁷

Nirmatrelvir มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งเอนไซม์ protease ของเชื้อไวรัสโคโรนาทุกชนิด รวมทั้ง beta-coronaviruses (SARS-CoV-2, SARS-CoV-1, HKU1, OC43, MERS) และ alpha-coronaviruses (229E, NL63) ผลการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า nirmatrelvir มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งกระบวนการแบ่งตัวของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ในเซลล์เพาะเลี้ยงชนิด A549-ACE2 โดยมีค่า EC₅₀ และ EC₉₀ เป็น 77.9 nM และ 215 nM ตามลำดับ สอดคล้องกับผลการศึกษาในหนูทดลองที่ได้รับเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 (mouse-adapted SARS-CoV-2) โดยหนูทดลองที่ได้รับการรักษาด้วย nirmatrelvir ขนาด 300 และ 1,000 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 3 วัน มีปริมาณไวรัสในปอดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับหนูกฎุมควบคุม ($p < 0.05$) นอกจากนี้พบว่า nirmatrelvir มีฤทธิ์ต้านไวรัส SARS-CoV-2 สายพันธุ์ที่ต้องระวัง (variants of concern) หลายชนิด ได้แก่ Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) และ Omicron (B.1.1.529) โดยมี $EC_{50} \leq 0.28 \mu M$ อย่างไรก็ตามแม้มีรายงานว่าเกิดการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง P132H mutation ในโปรตีน nsp5 (M^{pro}) ในเชื้อชนิด Omicron อย่างไรก็ตามยังไม่พบว่าการกลายพันธุ์ตำแหน่งดังกล่าวมีผลลดการออกฤทธิ์ต้านไวรัสของยา nirmatrelvir¹⁶

สมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์: ผลการทดลองในหนูทดลองและลิงพบว่ายา nirmatrelvir มีค่าชีวประสิทธิผล (oral bioavailability) สูงประมาณร้อยละ 34-50 และ 8.5 ตามลำดับ มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 5 ชม. และ 20 นาทีตามลำดับ ทั้งนี้เนื่องจาก nirmatrelvir ถูกทำลายที่ตับโดยกระบวนการ first-pass metabolism โดยเอนไซม์ CYP 3A4/5 ซึ่งเป็นเหตุผลที่ต้องใช้ร่วมกับยา ritonavir ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยา nirmatrelvir ยาวนานขึ้นและทำให้ยาอยู่ในเลือดนานขึ้น

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า nirmatrelvir ไม่มี

ฤทธิ์เป็นสารก่อมะเร็ง ไม่มีพิษต่อเซลล์ร่างกาย มีค่าความเข้มข้นยาที่มากที่สุด ซึ่งได้รับแล้วไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษใดๆ ต่อร่างกาย (no observed adverse effect levels: NOAEL) เมื่อทดสอบในลิงและหนูทดลอง มีค่า 600 มก./กก./วัน และ 1,000 มก./กก./วัน ตามลำดับ การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีที่รับประทาน nirmatrelvir ขนาด 300 มก. ร่วมกับ ritonavir ขนาด 100 มก. พบระดับยาในเลือดสูงสุดที่ 3 ชม. และ 3.98 ชม. ตามลำดับ การรับประทานยาพร้อมอาหารไขมันสูงจะทำให้ระดับยาในเลือดสูงกว่าการให้ยาขณะท้องว่าง ยา nirmatrelvir และ ritonavir จับกับโปรตีนในเลือดประมาณร้อยละ 69 และ 98-99 ตามลำดับ¹⁷ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานไตบกพร่องระดับต่ำและปานกลาง (eGFR: ≥ 30 to < 60 mL/min) และโรคตับระดับไม่รุนแรง (Child-Pugh Class A และ B)

ผลการศึกษาทางคลินิก: ผลการศึกษาระยะที่ 1 ทดลองในอาสาสมัครสุขภาพดี (NCT04756531) ที่รับประทาน nirmatrelvir ขนาด 150 มก. เพียงชนิดเดียว หรือรับประทาน nirmatrelvir ขนาด 250 มก. ร่วมกับ ritonavir (ขนาด 100 มก.) พบว่ายามีความปลอดภัยและอาสาสมัครมีความทนต่อยา และพบว่าการใช้ nirmatrelvir ขนาด 250 มก. ร่วมกับ ritonavir มีระดับยาในเลือดสูงกว่าการใช้ nirmatrelvir ชนิดเดียว โดยพบว่าหลังจากรับประทาน nirmatrelvir ขนาด 250 มก. ร่วมกับ ritonavir นาน 12 ชั่วโมง มีความเข้มข้นยาสูงกว่าระดับยาที่ใช้ฆ่าเชื้อ SARS-CoV-2 ในเลือดที่ 90% (SARS-CoV-2 antiviral EC₉₀ value)¹⁷

การศึกษาทางคลินิกระยะ 2/3 (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients: EPIC-HR) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มและปกปิด ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่เป็นผู้ป่วยนอกจำนวน 1,219 ราย ซึ่งมีความเสี่ยงในการเกิดอาการรุนแรงจากโรค COVID-19 พบว่าการรับประทานยาเม็ดผสม nirmatrelvir และ ritonavir ภายใน 3 วันภายหลังจากเริ่มปรากฏอาการโรค ให้ผล

ความเสี่ยงของภาวะอาการหนักและจำเป็นต้องเข้ารับรักษาตัวที่โรงพยาบาลหรือการเสียชีวิตลงร้อยละ 89 และไม่มีผู้เสียชีวิตเลย ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) เมื่อพิจารณาผลการศึกษากายใน 28 วัน หลังจากผู้ป่วยได้รับยาเม็ดผสม nirmatrelvir และ ritonavir ภายใน 5 วัน หลังเริ่มแสดงอาการป่วย พบว่ามีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 0.3 ที่ได้รับประทานยาเม็ดผสม nirmatrelvir และ ritonavir แล้วมีอาการหนักจำเป็นต้องเข้ารับรักษาอาการในโรงพยาบาล โดยไม่มีผู้เสียชีวิต ซึ่งเป็นจำนวนที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 6.3 มีอาการหนักและต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล โดยมีผู้เสียชีวิตคิดเป็นร้อยละ 1.6¹⁸ ข้อมูล ณ เวลาปัจจุบันกำลังมีการวิจัยทางคลินิกเกี่ยวกับความสามารถของยาในการป้องกันการแพร่กระจายเชื้อ และการใช้รักษาในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี

อาการไม่พึงประสงค์: อาการที่พบบ่อยจาก nirmatrelvir ได้แก่ ภาวะประสาทรับรสผิดปกติ (dysgeusia) ท้องเสีย ความดันโลหิตสูง และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ เป็นต้น ขณะที่ ritonavir ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย การรับรสชาติอาหารเปลี่ยน ผื่นแพ้ เป็นต้น¹⁶⁻¹⁸

อันตรกิริยาระหว่างยา: เนื่องจากทั้งยา nirmatrelvir และ ritonavir เป็นยับยั้งเอนไซม์ CYP3A นอกจากนี้ ritonavir มีสมบัติยับยั้งเอนไซม์ CYP450 หลายชนิด เช่น CYP3A4, CYP2D6 และยับยั้งโปรตีนขนส่งชนิด P-gp และยังมีฤทธิ์เหนี่ยวนำการสร้างเอนไซม์ CYP2B6 และ UGT1A1 ดังนั้นจึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นได้มาก โดยเฉพาะยาและสมุนไพรที่มีผลเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ทั้งเหนี่ยวนำและยับยั้งเอนไซม์ซึ่งมีผลเปลี่ยนแปลงระดับยาในเลือด เช่น rifampin, carbamazepine, ketoconazole, simvastatin, St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) เป็นต้น¹⁵⁻¹⁸ ดังนั้นก่อนการใช้ร่วมกับยาอื่น ควรตรวจสอบข้อมูลการเกิดอันตรกิริยาก่อน¹⁹

ข้อห้ามใช้ยา ได้แก่¹⁵

- ผู้มีประวัติการแพ้ยา nirmatrelvir หรือ ritonavir หรือส่วนประกอบอื่นของยา
- ไม่แนะนำการใช้ในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร เนื่องจากข้อมูลความปลอดภัยยังจำกัด
- ไม่แนะนำในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (eGFR <30 mL/min) และผู้ป่วยโรคตับรุนแรง (Child-Pugh Class C)
- ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี หรือน้ำหนักตัวต่ำกว่า 40 กก.

ข้อจำกัดการใช้ยา ได้แก่¹⁵⁻¹⁸

- ไม่สามารถใช้รักษาในผู้ป่วยอาการหนักที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล
- ไม่สามารถใช้ป้องกันก่อนการสัมผัสเชื้อหรือหลังการสัมผัสเชื้อได้
- ข้อมูล ณ ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ยาติดต่อกันนานเกิน 5 วัน

โดยสรุปยาทั้งสองชนิด คือ nirmatrelvir/ritonavir และ molnupiravir เป็นยาที่ได้รับการรับรองแบบฉุกเฉิน โดย US-FDA ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ SARS-CoV-2 ระดับเล็กน้อยถึงปานกลางที่มีความเสี่ยงเกิดความรุนแรงและเสียชีวิต โดยมีวิธีรับประทานคือ เริ่มรับประทานทันทีภายใน 5 วัน หลังพบอาการแล้วทานติดต่อกันนาน 5 วัน ยาทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพในการลดโอกาสเกิดอาการหนักและเสียชีวิตภายใน 28 วัน หลังรับประทานยา โดยเฉพาะยาเม็ดผสม nirmatrelvir และ ritonavir มีผลลดโอกาสการเกิดอาการหนักจนต้องเข้าโรงพยาบาลและเสียชีวิตได้สูงกว่า molnupiravir แต่อย่างไรก็ตามยาที่มีความเสี่ยงเกิดอันตรกิริยากับยาชนิดอื่นได้หลายชนิดและมีข้อจำกัดในการห้ามใช้ในผู้ป่วยหลายประเภท โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคตับและไตบกพร่องรุนแรง

ตารางที่ 1 สรุปเปรียบเทียบสมบัติทางเภสัชวิทยาของ Nirmatrelvir/ritonavir และ Molnupiravir^{13,17}

สมบัติทางเภสัชวิทยา	Nirmatrelvir/ritonavir	Molnupiravir	หมายเหตุ
กลไกการออกฤทธิ์	- Nirmatrelvir: ยับยั้งเอนไซม์ protease ส่งผลยับยั้งการเพิ่มจำนวนไวรัส - Ritonavir: ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ทำให้ nirmatrelvir มีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น (Nirmatrelvir-booster agent)	เกิดการสร้างสาย RNA ที่กลายพันธุ์ (mutagenesis) ซึ่งยับยั้งการเพิ่มจำนวนไวรัส	พิจารณาใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่ปัจจัยเสี่ยงต่อการส่งเสริมความรุนแรงโรคหรือมีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วย เช่น ผู้ป่วยที่มีปอดอักเสบ อายุมากกว่า 60 ปี โรคหลอดเลือดสมอง เป็นต้น
ขนาดยา	Nirmatrelvir/ritonavir: 300 มก./100 มก. วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 5 วัน ในผู้ใหญ่หรืออายุมากกว่า 18 ปี (น้ำหนักตัวมากกว่า 40 กก.)	800 มก. วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 5 วัน ในผู้ใหญ่หรือเด็กอายุมากกว่า 18 ปี	เริ่มรับประทานยาภายใน 5 วัน หลังเริ่มแสดงอาการ
ประสิทธิภาพเปรียบเทียบกับยาหลอก	การลดโอกาสเกิดความรุนแรงโรค จำต้องเข้าโรงพยาบาลหรือเสียชีวิต ภายใน 28 วัน หลังรับประทานยาได้ ร้อยละ 89%	การลดโอกาสเกิดความรุนแรงโรค จำต้องเข้าโรงพยาบาลหรือเสียชีวิต ภายใน 28 วัน หลังรับประทานยาได้ ร้อยละ 30%	
ความสามารถฆ่าเชื้อทุกสายพันธุ์	มี	มี	
อันตรกิริยาระหว่างยา	พบได้บ่อย เนื่องจากยาเป็น substrate ของ CYP3A4 และ P-gp ควรระวังอย่างยิ่งโดยเฉพาะใช้ร่วมกับยากลุ่ม CYP3A4 inducers/inhibitors	ไม่พบเนื่องจากยาไม่ถูกเมแทบอลิซึม โดย CYP450	
ข้อบ่งใช้	ในผู้ใหญ่หรืออายุมากกว่า 18 ปี (น้ำหนักตัวมากกว่า 40 กก.)	ในผู้ใหญ่หรืออายุมากกว่า 18 ปี (น้ำหนักตัวมากกว่า 40 กก.)	- ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยอาการหนัก ที่รักษาตัวในโรงพยาบาล - ไม่ใช่เพื่อป้องกันก่อนรับเชื้อหรือหลังการสัมผัสเชื้อ
อาการไม่พึงประสงค์	ภาวะประสาทรับรสผิดปกติ ท้องเสีย ความดันโลหิตสูง และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ	ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน วิงเวียนศีรษะ	
การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับและไต	ผู้ป่วยโรคไตบกพร่องระดับไม่รุนแรง (eGFR \geq 30 ถึง $<$ 60 mL/min) ให้ปรับขนาดยาลงเป็น 150 มก./100 มก. วันละ 2 ครั้ง	ไม่ต้องปรับขนาดยา	
ข้อห้ามใช้	- ผู้ป่วยโรคตับบกพร่องระดับรุนแรง (Child-Pugh class C) - ผู้ป่วยโรคไตบกพร่องระดับรุนแรง (eGFR $<$ 30 mL/min)	หญิงมีครรภ์และผู้มีแนวโน้มจะตั้งครรภ์ เนื่องจากมีรายงานการเกิดความพิการแต่กำเนิด (teratogenic effect)	
	- หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร - เด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี ที่มีน้ำหนักตัวต่ำกว่า 40 กก.	เด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี เนื่องจากมีผลรบกวนการเติบโตของกระดูกและกระดูกอ่อน	

คำย่อ: eGFR: Estimated glomerular filtration rate

แนวทางการรักษาโดยใช้ยาต้านไวรัสในผู้ป่วยโรค COVID-19

ปัจจุบันหลายประเทศอนุมัติใช้ยา remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir และ molnupiravir ในการรักษาผู้ป่วยโรค COVID-19¹ โดยแนวทางการรักษาโรค COVID-19 ของสถาบัน NIH แนะนำการรักษา ดังนี้

ผู้ป่วยนอก (non-hospitalized patients) ที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางและเป็นผู้มีความเสี่ยงการพัฒนาเกิดอาการโรคระดับรุนแรงจนต้องเข้าโรงพยาบาล และเสียชีวิต เช่น ผู้ที่ยังไม่ได้รับวัคซีน หรือได้รับไม่ครบ หรือมีโรคประจำตัว ให้รักษา ดังนี้

- ผู้ป่วยอาการเล็กน้อยและไม่จำเป็นต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือไม่จำเป็นต้องใช้การรักษาด้วยออกซิเจน: รักษาด้วยยา remdesivir หรือ nirmatrelvir/ritonavir ทั้งนี้หากไม่สามารถเข้าถึงยาหรือมีข้อห้ามใช้ยา พิจารณาเลือกใช้ molnupiravir หรือ monoclonal antibody เช่น bebtelovimab เป็นต้น

- ผู้ป่วยที่ออกจากโรงพยาบาลโดยมีอาการคงที่และไม่จำเป็นต้องใช้การรักษาด้วยออกซิเจน: ไม่แนะนำการรักษาด้วยยา remdesivir หรือ dexamethasone

ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงซึ่งจำเป็นต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล (hospitalized patients) แบ่งเป็น

- ผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้องใช้ออกซิเจนเสริม ไม่แนะนำให้ใช้ยา dexamethasone หรือยากลุ่ม corticosteroids ชนิดอื่นในการรักษา สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเกิดอาการทรุดหนักแนะนำให้ใช้ยา remdesivir ในการรักษา โดยหากมีความเสี่ยงการเกิดหลอดเลือดอุดตันพิจารณาใช้ยาป้องกันการอุดตันของหลอดเลือด เช่น heparin เป็นต้น

- ผู้ป่วยในที่มีอาการหนักและจำเป็นต้องใช้ออกซิเจนเสริม พิจารณาใช้ยาได้แก่ remdesivir ร่วมกับ dexamethasone ทั้งนี้สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการอักเสบ

ร่วมด้วยอาจพิจารณาใช้ยากลุ่ม immunomodulators เช่น baricitinib หรือ tocilizumab เป็นต้น

สำหรับในประเทศไทย แนวทางการรักษาโรค COVID-19 ฉบับปรับปรุงวันที่ 11 กรกฎาคม 2565 ได้แนะนำให้ใช้ยา remdesivir ซึ่งเป็นการบริหารยาโดยการฉีด หรือยาเม็ด molnupiravir หรือ nirmatrelvir/ritonavir เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง แต่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรครุนแรง หรือมีโรคร่วมสำคัญ หรือผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงแต่มีปอดอักเสบ (pneumonia) เล็กน้อยถึงปานกลางยังไม่ต้องให้ออกซิเจน ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรครุนแรง ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี ขึ้นไป โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) (GOLD grade 2 ขึ้นไป) รวมโรคปอดเรื้อรังอื่นๆ โรคไตเรื้อรัง (CKD) (stage 3 ขึ้นไป) โรคหัวใจและหลอดเลือด (NYHA functional class 2 ขึ้นไป) โรคหัวใจแต่กำเนิด โรคหลอดเลือดสมอง โรคเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้ ภาวะอ้วน (น้ำหนักมากกว่า 90 กก. หรือ BMI ≥ 30 กก./ตร.ม.) ตับแข็ง (Child-Pugh class B ขึ้นไป) ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ (เป็นโรคที่อยู่ในระหว่างได้รับยาเคมีบำบัดหรือยากดภูมิหรือ corticosteroid equivalent to prednisolone 15 มก./วัน นาน 15 วัน ขึ้นไป) และผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มี CD4 cell count น้อยกว่า 200 เซลล์/ลบ.มม. เป็นต้น²⁰ (ตารางที่ 2)

ข้อมูล ณ เวลาปัจจุบันยา molnupiravir และ nirmatrelvir/ritonavir คาดว่ายังมีฤทธิ์ในการรักษาการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ทุกสายพันธุ์รวมทั้งสายพันธุ์ชนิด Omicron อย่างไรก็ตามเนื่อง molnupiravir และ nirmatrelvir/ritonavir มีราคาค่อนข้างแพง ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีความจำเป็น โดยพิจารณาจากโรคประจำตัว ข้อห้ามใช้ยา การเกิดอันตรกิริยากับยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่ประจำ ทั้งนี้ต้องเลือกใช้เพียง 1 ชนิด ไม่ควรใช้ยาต้านไวรัสทั้งสองชนิดร่วมกัน ควรเริ่มใช้ภายใน 5 วัน ตั้งแต่เริ่มมีอาการ และใช้ยาให้ถูกข้อบ่งใช้ ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงที่จำเป็นต้องใช้ออกซิเจนและต้อง

รักษาในโรงพยาบาล นอกจากนั้นยาทั้งสองชนิดไม่สามารถใช้เพื่อป้องกันก่อนหรือหลังการสัมผัสเชื้อได้¹ สำหรับในประเทศไทยการจัดลำดับการให้ยา พิจารณาจากปริมาณยาที่มีในประเทศ ประสิทธิภาพของยาในการลดอัตราการป่วยหนักและอัตราการตาย ความสะดวกในการบริหารยา และราคา

ตามแสดงในตารางที่ 2 ข้อมูลปัจจุบัน nirmatrelvir/ritonavir มีประสิทธิภาพสูงกว่า molnupiravir แต่มีราคาแพงกว่า ขณะที่ favipiravir ไม่ช่วยลดอัตราการป่วยหนัก แต่ช่วยลดอาการในกลุ่มคนที่ไม่มีความเสี่ยงได้หากได้รับยาเร็วตั้งแต่วันแรกหรือภายใน 4 วัน หลังเริ่มมีอาการเป็นต้น

ตารางที่ 2 การให้ยาด้านไวรัสในผู้ป่วยกลุ่มที่ผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง แต่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรครุนแรงหรือมีโรคร่วมสำคัญ หรือผู้ป่วยที่มีปอดอักเสบเล็กน้อยถึงปานกลางยังไม่ต้องให้ออกซิเจน²⁰

ไม่มีปัจจัยเสี่ยง	มีปัจจัยเสี่ยง 1 ข้อ (พิจารณาใช้ยาตามลำดับ)	มีปัจจัยเสี่ยง > 2 ข้อ
Favipiravir	1. Molnupiravir หรือ 2. Remdesivir หรือ 3. Nirmatrelvir/ritonavir หรือ 4. Favipiravir	Remdesivir หรือ Nirmatrelvir/ritonavir หรือ Molnupiravir

หมายเหตุ : * Remdesivir ใช้เป็นเวลา 3 วัน หรือ Favipiravir, Molnupiravir หรือ Nirmatrelvir/ritonavir เป็นเวลา 5 วัน

สรุป

จากข้อมูลแนวทางการรักษาโรค COVID-19 ณ เวลาปัจจุบัน remdesivir เป็นเพียงยาชนิดเดียวที่ได้รับการรับรองขึ้นทะเบียนโดย US-FDA สำหรับการรักษาโรค COVID-19 โดยบริหารยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น โดยนอกจากใช้ในผู้ป่วยอาการหนักและต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลแล้ว ข้อมูลจากผลการศึกษาพบว่ายังสามารถใช้ในผู้ป่วยนอกที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง แต่มีความเสี่ยงเกิดอาการรุนแรงได้ โดยต้องเริ่มใช้ยาภายในทันทีหลังได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ

ขณะที่ยาเม็ดต้านไวรัสชนิดรับประทานที่ได้รับการอนุมัติรับรองขึ้นทะเบียนยาแบบฉุกเฉิน ได้แก่ ยาเม็ดสูตรผสม nirmatrelvir, ritonavir และ molnupiravir ซึ่งยาทั้งสองชนิดมีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางแต่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดอาการโรคที่รุนแรงจนต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและอาจเสียชีวิต เช่น ผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีนป้องกันโรค COVID-19 หรือได้รับแต่ไม่ครบ เป็นต้น โดยต้องเริ่มรับประทานยาภายใน 5 วัน หลังจากแสดงอาการโรค และรับประทานอย่างต่อเนื่องจน

ครบ 5 วัน โดยผลจากการศึกษาพบว่ายาเม็ดสูตรผสม nirmatrelvir และ ritonavir มีประสิทธิภาพสูงกว่า molnupiravir ในการป้องกันการเกิดความรุนแรงและลดอัตราการเสียชีวิต อย่างไรก็ตามมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและข้อห้ามใช้ยาจำนวนมาก เนื่องจากเป็นยาทั้งสองชนิดเป็นยาใหม่ที่มีการเข้าถึงยาก และราคาค่อนข้างแพงดังนั้นในการเลือกให้ยาด้านไวรัสในการรักษาโรค COVID-19 ควรพิจารณาถึงความเหมาะสมกับผู้ป่วย เช่น ประวัติการได้รับวัคซีน โรคประจำตัว ข้อห้ามการใช้ยา ปฏิกริยาต่อกันของยาด้านไวรัสกับยาที่ผู้ป่วยใช้ประจำ และความสะดวกของการให้ยา เป็นต้น อย่างไรก็ตามข้อมูลผลการรักษาด้วยยาเหล่านี้ก็ยังคงอาจมีความเปลี่ยนแปลง ดังนั้นจึงควรติดตามรายงานการศึกษาวิจัยอย่างต่อเนื่อง

เอกสารอ้างอิง

1. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [June 10, 2022].

2. Frequently Asked Questions for Veklury (remdesivir) Available at [https://www.fda.gov/media/137574/download#:~:text=ls%20Veklury%20\(remdesivir\)%20approved%20by,of%20COVID%2D19%20requiring%20hospitalization](https://www.fda.gov/media/137574/download#:~:text=ls%20Veklury%20(remdesivir)%20approved%20by,of%20COVID%2D19%20requiring%20hospitalization). Accessed [April 30, 2022].
3. Ledford H. Hundreds of COVID trials could provide a deluge of new drugs. *Nature*. 2022;25-7.
4. Jang WD, Jeon S, Kim S, Lee SY. Drugs repurposed for COVID-19 by virtual screening of 6,218 drugs and cell-based assay. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021; 118(30).
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the treatment of Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 383:1813-1826.
6. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19-interim WHO solidarity trial results. *New England journal of medicine*. 2021; 384(6):497-511.
7. Goldman JD, Lye CD, Hui DS. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 383:1827-1837.
8. 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; 60(5): 569-83.
9. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Schinazi RF, Götte M. Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. *J Biol Chem*. 2021:100770.
10. Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization for Lagevrio (molnupiravir) for Treatment of COVID-19 available at <https://www.fda.gov/media/155056/download>. Accessed on April 30, 2022.
11. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Hillen HS, Höbartner C, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *BioRxiv*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.11.443555>.
12. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NC, et al. Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021; AAC.02428-20. doi:10.1128/AAC.02428-20.
13. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: a systematic review of literature. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021; 15(6):102329.
14. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *New England Journal of Medicine*. 2022; 386(6):509-20.
15. Fact Sheet for Healthcare Providers: Emergency Use Authorization for Paxlovidtm. Accessed from: <https://www.fda.gov/media/155050/download> available on: April 30, 2022.
16. Hung YP, Lee JC, Chiu CW, Lee CC, Tsai PJ, Hsu IL, et al. Oral Nirmatrelvir/Ritonavir Therapy for COVID-19: The Dawn in the Dark?. *Antibiotics*. 2022; 11(2):220.
17. Lamb YN. Nirmatrelvir Plus Ritonavir: First Approval. *Drugs*. 2022:1-7.
18. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19. *New Engl J Med*. 2022; 386(15):1397-408.
19. COVID-19 drug interaction. available at: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>. Accessed on April 26, 2022.
20. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ฉบับปรับปรุงวันที่ 11 กรกฎาคม 2565 available at: https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_File/Covid_Health/Attach/25650712140709PM_CPG_COVID-19_v.24.1.n_20220711.pdf.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-015-09-2565

จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 5 กันยายน 2565

วันที่หมดอายุ: 4 กันยายน 2566

ท้องผูกเรื้อรังและการใช้ยาระบาย

ธีรศักดิ์ เหลืองมั่นคง

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

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ท้องผูกเป็นภาวะความผิดปกติที่มีการถ่ายอุจจาระด้วยความถี่น้อยกว่าปกติ อุจจาระแข็ง มีน้ำในอุจจาระน้อย จนทำให้เกิดความยากลำบากในการขับถ่ายหรือเกิดการอุดตันในการถ่ายอุจจาระ ผู้ป่วยที่ท้องผูกมักรู้สึกอึดอัดไม่สบายท้องจนส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต สำหรับผู้ที่ท้องผูกเรื้อรังจำเป็นต้องได้รับการตรวจวินิจฉัยและดูแลรักษาอย่างถูกต้อง ในปัจจุบันนิยมใช้ Rome IV criteria for functional constipation สำหรับการประเมินภาวะท้องผูกเรื้อรัง โดยการปรับพฤติกรรม การดำรงชีวิตเป็นการรักษาหลักของภาวะท้องผูกเรื้อรัง ซึ่งสิ่งสำคัญที่ต้องปฏิบัติ ได้แก่ การรับประทานอาหารที่มีกากใยและการดื่มน้ำให้เพียงพอ นอกจากนี้ยังมีข้อแนะนำอื่น ๆ ที่มีประโยชน์ในการบรรเทาอาการซึ่งระบุไว้ในแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยท้องผูกเรื้อรังในประเทศไทย พ.ศ. 2564 สำหรับการรักษาด้วยยานั้นอาจพิจารณาจากความรุนแรงของอาการท้องผูก โดยผู้ที่มีอาการไม่รุนแรงแนะนำให้ใช้ยาช่วยบรรเทาอาการท้องผูกเป็นครั้งคราว แต่หากมีอาการปานกลางหรือรุนแรง ผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาระบายอย่างต่อเนื่องด้วยขนาดยาที่เหมาะสม โดยขนาดยาที่ใช้ในระยะยาวควรเป็นขนาดที่ต่ำที่สุดซึ่งยังคงให้ผลการรักษา สำหรับผู้ที่ใช้ยาระบายติดต่อกัน 1-2 สัปดาห์แต่ยังคงไม่ได้ผล อาจจำเป็นต้องเปลี่ยนไปใช้ยารชนิดอื่นแทน ทั้งนี้มียาระบายหลายชนิดให้เลือกใช้ในปัจจุบัน สามารถแบ่งยาเหล่านี้ตามกลไกการออกฤทธิ์หลักได้เป็นยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร ยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มการขับน้ำและแร่ธาตุ และยาที่ออกฤทธิ์ทั้งสองกลไกควบคู่กัน ทั้งนี้ยาแต่ละชนิดล้วนมีคุณลักษณะเฉพาะ รวมทั้งข้อควรระวังในการใช้ยาที่แตกต่างกัน

คำสำคัญ

ยาระบาย, ท้องผูกเรื้อรัง, แนวทางการรักษา

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านทราบประเด็น ดังนี้

1. อธิบายแนวทางการวินิจฉัยภาวะท้องผูกเรื้อรัง รวมทั้งระบุสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะท้องผูกเรื้อรังได้
2. อธิบายหลักการรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรังโดยไม่ใช้ยาได้
3. อธิบายหลักการใช้ยารักษาภาวะท้องผูกเรื้อรังได้
4. อธิบายข้อควรระวังสำคัญของยาระบายชนิดต่าง ๆ ได้

นิยาม สาเหตุ และการวินิจฉัยท้องผูกเรื้อรัง

ท้องผูก (constipation) คือ ภาวะความผิดปกติที่มีการถ่ายอุจจาระด้วยความถี่น้อยกว่าปกติ อุจจาระแข็ง มีน้ำในอุจจาระน้อย จนทำให้เกิดความยากลำบากในการขับถ่ายหรือเกิดการอุดตันในการถ่ายอุจจาระ¹ ผู้ป่วยที่ท้องผูกมักรู้สึกอึดอัดไม่สบายท้องจนส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต² โดยหากภาวะท้องผูกไม่รุนแรงและไม่เรื้อรัง ผู้ป่วยมักไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงใด ๆ อย่างไรก็ตามกรณีที่อุจจาระของผู้ป่วยแข็งมากอาจเกิดภาวะอุจจาระอุดตัน (fecal impaction) และหากผู้ป่วยมีภาวะท้องผูกและทำให้ต้องใช้เวลาช่วยในการถ่ายอุจจาระอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน ผู้ป่วยอาจเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ริดสีดวงทวาร (hemorrhoids) ไส้ตรงปลิ้น (rectal prolapse) รวมทั้งอาจทำให้เยื่อหูทวารหนักฉีกขาด (anal fissure)¹

ภาวะท้องผูกอาจแบ่งตามระยะเวลาในการเกิดได้เป็น 2 ประเภท คือ 1) ท้องผูกฉับพลัน (acute constipation) คือ การมีภาวะท้องผูกไม่เกิน 3 เดือน และ 2) ท้องผูกเรื้อรัง (chronic constipation) คือ การมีภาวะท้องผูกนานกว่า 3 เดือน¹ สาเหตุของภาวะท้องผูกอาจเกิดได้จากโรคหรือภาวะที่ผู้ป่วยเป็น เช่น สตรีมีครรภ์ที่ท้องผูกจากการที่มดลูกขยายตัวจนกดทับลำไส้ใหญ่และทำให้ระบบขับถ่ายทำงานไม่สมบูรณ์ ผู้ป่วยมะเร็งในระบบทางเดินอาหารที่มีการอุดตันของลำไส้ใหญ่ ผู้ป่วยติดเตียงที่มีการเคลื่อนไหวร่างกายน้อย เป็นต้น³ ทั้งนี้ท้องผูกจากยาเป็นอีกหนึ่งสาเหตุที่พบได้บ่อย

และมียามากมายที่เป็นสาเหตุของอาการท้องผูก เช่น ยาแก้ท้องเสีย (loperamide, diphenoxylate) ยาแก้ปวดกลุ่มโอปิออยด์ (morphine, pethidine) ยาด้านฮีสตามีนรุ่นเก่า (chlorpheniramine, brompheniramine) ยาลดความดันโลหิต (verapamil, diltiazem) แร่ธาตุบางชนิด (calcium, iron) เป็นต้น ทั้งนี้ยาระบาย (laxatives) ก็เป็นสาเหตุของอาการท้องผูกได้เช่นกันหากผู้ป่วยใช้ยาไม่ถูกต้องจนเกิดภาวะเสพติดการใช้ยาระบาย⁴

การวินิจฉัยภาวะท้องผูกมักใช้ข้อมูลจากการซักประวัติผู้ป่วย ได้แก่ ความถี่ของการถ่ายอุจจาระ ลักษณะของอุจจาระ การใช้ยา โรคประจำตัว โดยสำหรับภาวะท้องผูกเรื้อรังนั้น นิยมใช้การวินิจฉัยจาก Rome IV criteria for functional constipation (ตารางที่ 1) ซึ่งใช้เกณฑ์ความถี่ของการถ่ายและลักษณะของอุจจาระ ร่วมกับอาการอื่น ๆ ประกอบกันในการวินิจฉัย ทั้งนี้การวินิจฉัยภาวะท้องผูกเรื้อรังยังมีวัตถุประสงค์เพื่อแยกผู้ป่วยไม่ได้เป็นโรคลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูกเด่น (irritable bowel syndrome with predominant constipation, IBS-C)¹ นอกจากนี้ยังมีการวินิจฉัยอื่น ๆ ที่อาจจำเป็นต้องทำเพื่อหาสาเหตุที่แท้จริงของอาการท้องผูก เช่น การถ่ายภาพรังสีระหว่างถ่ายอุจจาระ (defecography) การทดสอบปฏิบัติการของการเบ่งอุจจาระด้วยลูกโป่ง (balloon expulsion test) และการวัดการบีบและคลายของหูรูดทวารหนัก (anorectal manometry)³ ซึ่งการวินิจฉัยเหล่านี้จะช่วยแยกประเภทของภาวะท้องผูกและนำไปสู่การรักษาที่ถูกต้อง โดยหากทราบสาเหตุที่แท้จริงของอาการท้องผูกว่าเกิดจากโรค ยา หรือสาเหตุทางร่างกายใด ๆ เรียกภาวะนี้ว่า secondary constipation ซึ่งสามารถให้การรักษาโดยการมุ่งกำจัดสาเหตุของอาการท้องผูกโดยตรง แต่หากตรวจวินิจฉัยโดยละเอียดแล้วยังคงไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงว่าท้องผูกเกิดจากสิ่งใดเรียกภาวะนี้ว่า primary constipation (idiopathic constipation) อย่างไรก็ตามเชื่อว่า การเกิด primary constipation อาจมีสาเหตุจากระบบการขับถ่ายที่ทำงานผิดปกติเนื่องจากกล้ามเนื้อ ระบบประสาท หรือการเคลื่อนไหวของส่วนต่าง ๆ ในระบบขับถ่ายที่ทำงานไม่สอดคล้องกัน³

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะท้องผูกเรื้อรังจาก Rome IV criteria for functional constipation¹

ผู้ป่วยต้องมีอาการต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ข้อ ได้แก่

- ต้องเบ่งอุจจาระในการขับถ่ายมากกว่า 1 ใน 4 ครั้ง (ร้อยละ 25)
- อุจจาระเป็นก้อนหรือแข็งในการขับถ่าย โดยอ้างอิงลักษณะของอุจจาระจาก Bristol Stool Form ระดับ 1 ถึง 2 มากกว่า 1 ใน 4 ครั้ง (ร้อยละ 25)
- มีความรู้สึกว่ายถ่ายอุจจาระไม่สุดมากกว่า 1 ใน 4 ครั้ง (ร้อยละ 25)
- ต้องใช้วิธีการช่วยเพื่อถ่ายอุจจาระ เช่น ใช้นิ้วแห้ว ใช้อุปกรณ์ช่วยยกกล้ามเนื้ออุ้งเชิงกรานมากกว่า 1 ใน 4 ครั้ง (ร้อยละ 25)
- ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome)
- มีความรู้สึกว่ามีอาการอุดตันที่ทวารหนักในการขับถ่ายมากกว่า 1 ใน 4 ครั้ง (ร้อยละ 25)
- ถ่ายอุจจาระน้อยกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์
- แพทย์จะไม่มีอาการเหลวเลเยหากไม่ได้ใช้ยาระบาย

โดยอาการเหล่านี้ต้องเกิดขึ้นเรื้อรังมากกว่า 3 เดือน และเริ่มมีอาการอย่างน้อยตั้งแต่ 6 เดือนก่อนได้รับการวินิจฉัย

หลักการรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรัง

หากทราบสาเหตุของภาวะท้องผูก การกำจัดสาเหตุโดยตรงเป็นวิธีการเดียวที่ช่วยรักษาภาวะท้องผูกได้อย่างสมบูรณ์ที่สุด เช่น การหยุดหรือเปลี่ยนยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะท้องผูก การดูแลรักษาโรคเรื้อรังที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ให้หายหรือควบคุมโรคให้ดีขึ้น³ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนมากที่เกิดภาวะท้องผูกเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุแม้จะได้รับการตรวจวินิจฉัยโดยละเอียดแล้ว ซึ่งตามหลักการแล้วผู้ป่วยเหล่านี้ควรเริ่มต้นรับการรักษาโดยไม่ใช้ยาเป็นลำดับแรก และหากผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรง ให้ใช้ยาช่วยบรรเทาอาการท้องผูกเป็นครั้งคราว แต่หากมีอาการปานกลางหรือรุนแรง ผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาระบายอย่างต่อเนื่องด้วยขนาดยาที่เหมาะสม โดยขนาดยาที่ใช้ในระยะยาวควรเป็นขนาดยาที่ต่ำที่สุดซึ่งยังคงให้ผลในการรักษา สำหรับผู้

ที่ช้ำยาต่อเนื่อง 1-2 สัปดาห์ แต่ยังคงไม่ได้ผล อาจจำเป็นต้องเปลี่ยนไปใช้ยาชนิดอื่นแทน⁵ ทั้งนี้เนื่องจากในปัจจุบันประชาชนทั่วไปสามารถเข้าถึงยาระบายทั้งในรูปของยาแผนปัจจุบันและยาสมุนไพรได้อย่างง่ายดาย ผู้ที่มีภาวะท้องผูกเรื้อรังจึงมักเคยมีประสบการณ์การใช้ยาระบายมาก่อนเริ่มเข้ารับการรักษาอย่างเป็นระบบ การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะท้องผูกเรื้อรังจึงต้องคำนึงถึงประเด็นเหล่านี้ด้วยเช่นกัน

ทั้งนี้ยังมีวิธีการรักษาที่เฉพาะเจาะจงกับภาวะท้องผูกบางประเภทซึ่งทราบสาเหตุที่แน่ชัด เช่น การปรับการขับถ่ายให้ถูกวิธีที่เรียกว่า biofeedback therapy สำหรับผู้ป่วยที่ท้องผูกเนื่องจากการบีบตัวของหูรูดทวารหนักไม่สอดคล้องกับการบีบตัวของลำไส้ (dyssynergic defecation)⁶ รวมถึงการผ่าตัดลำไส้ใหญ่บางส่วนออก (colectomy) สำหรับผู้ที่มีภาวะการเคลื่อนไหวของลำไส้ช้ากว่าปกติ (slow-transit constipation)⁷ เป็นต้น

การรักษาท้องผูกเรื้อรังโดยไม่ใช้ยา

ผู้ที่มีภาวะท้องผูกเรื้อรังจำเป็นต้องปรับพฤติกรรมการดำรงชีวิต โดยรับประทานอาหารที่มีกากใย (soluble and insoluble fiber) สูง เพื่อช่วยเพิ่มมวลอุจจาระและช่วยให้ขับถ่ายได้ดีขึ้น รวมทั้งดื่มน้ำให้เพียงพอเพื่อให้อุจจาระนุ่ม⁵ ข้อมูลจากกระทรวงสาธารณสุขแนะนำว่าคนไทยที่มีอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป ควรได้รับกากใยอาหารอย่างน้อยวันละ 25 กรัม อย่างไรก็ตามการรับประทานอาหารที่มีกากใยมากอาจทำให้เกิดอาการท้องอืดและแน่นท้องได้ รวมถึงยังอาจต้องคำนึงถึงการดูดซึมวิตามินและเกลือแร่บางชนิดที่น้อยลงเนื่องจากถูกขัดขวางด้วยกากใยอาหารอีกด้วย สำหรับการดื่มน้ำนั้น มีข้อมูลจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับกากใยปริมาณอย่างน้อย 25 กรัม และดื่มน้ำมากกว่า 2.1 ลิตรต่อวัน มีผลช่วยเพิ่มการขับถ่ายได้ดียิ่งขึ้นกว่ากลุ่มผู้ป่วยซึ่งดื่มน้ำประมาณ 1.1 ลิตรต่อวัน⁶ ทั้งนี้มีข้อมูลว่าการดื่มน้ำในปริมาณที่เหมาะสมอาจช่วยให้การขับถ่ายดีขึ้น⁹ แต่ในทางตรงข้ามมีการศึกษาที่

พบว่าการดื่มน้ำทำให้ท้องผูกมากขึ้น¹⁰ อย่างไรก็ตามข้อมูลที่มีไม่มากเพียงพอจะระบุปริมาณของทั้งกาแฟและชาที่แนะนำได้ จึงอาจจำเป็นต้องพิจารณาจากความไวต่อเครื่องดื่มเหล่านี้ของแต่ละบุคคล สำหรับการดื่มนมเปรี้ยว การรับประทานโยเกิร์ต และผลิตภัณฑ์ที่มีจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ (probiotics) บางสายพันธุ์ด้วยปริมาณและระยะเวลาที่เหมาะสม อาจมีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยท้องผูกเรื้อรังบางราย⁵ การออกกำลังกายโดยเฉพาะแบบแอโรบิก (aerobic exercise) มีผลช่วยเพิ่มการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารและช่วยบรรเทาอาการท้องผูกได้ ทั้งนี้แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยท้องผูกเรื้อรังในประเทศไทย พ.ศ. 2564 ซึ่งจัดทำโดยสมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย)⁵ ได้สรุปแนวทางการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวันสำหรับการบรรเทาอาการท้องผูกเรื้อรังไว้ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งในแนวทางยังได้กล่าวถึงประโยชน์ของการถ่ายอุจจาระให้เป็นกิจวัตร การปรับท่านั่งในการขับถ่ายอุจจาระ รวมทั้งย้าเตือนถึงข้อควรระวังในการสวนล้างลำไส้และการใช้นิ้วกระตุ้นการถ่ายอุจจาระอีกด้วย

ตารางที่ 2 แนวทางการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวันสำหรับการบรรเทาอาการท้องผูกเรื้อรังโดยสมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย) พ.ศ. 2564

ข้อที่	แนวทางการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวัน
1.	อาหารที่มีกากใยสูงมีประสิทธิภาพในการเพิ่มมวลอุจจาระและช่วยให้ขับถ่ายได้ดีขึ้น แนะนำให้ผู้ป่วยท้องผูกเรื้อรังรับประทานกากใยอาหารร่วมกับดื่มน้ำให้เพียงพอ
2.	การดื่มน้ำให้เพียงพอต่อวันช่วยให้การขับถ่ายดีขึ้น
3.	การดื่มน้ำในปริมาณที่เหมาะสมอาจช่วยให้ขับถ่ายได้ดีขึ้น ขณะที่ชาอาจสัมพันธ์กับอาการท้องผูก จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการดื่มน้ำหากทำให้มีอาการท้องผูกมากขึ้น
4.	นมเปรี้ยว โยเกิร์ตและผลิตภัณฑ์ที่มีจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์บางสายพันธุ์อาจมีประโยชน์ในการรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรังในผู้ป่วยบางราย
5.	การออกกำลังกายมีประสิทธิภาพบรรเทาอาการท้องผูกเรื้อรัง
6.	การถ่ายอุจจาระให้เป็นกิจวัตร (toileting routine) สามารถช่วยบรรเทาอาการท้องผูกได้
7.	การปรับท่านั่งในการขับถ่ายอุจจาระ (toilet positioning) มีประสิทธิภาพช่วยบรรเทาอาการท้องผูก โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัญหาการเบ่งถ่ายอุจจาระผิดปกติ (dyssynergic defecation)
8.	การสวนล้างลำไส้ด้วยน้ำปริมาณมากอาจมีประสิทธิภาพบรรเทาอาการท้องผูก แต่ไม่แนะนำให้ผู้ป่วยทำด้วยตนเองเนื่องจากอาจมีผลแทรกซ้อนที่รุนแรงได้
9.	ไม่แนะนำให้ใช้นิ้วกระตุ้นการถ่ายอุจจาระในการรักษาท้องผูกเรื้อรังทั่วไปเนื่องจากไม่มีหลักฐานสนับสนุนถึงประสิทธิภาพ อีกทั้งอาจสัมพันธ์กับการเกิดแผลในลำไส้ได้
10.	การนวดท้องอย่างถูกวิธีโดยผู้ผ่านการฝึกฝนอาจช่วยบรรเทาอาการท้องผูกในผู้ป่วยท้องผูกเรื้อรังที่มีอาการเล็กน้อย

การรักษาท้องผูกเรื้อรังด้วยยา

นิยมเรียกยาที่ใช้เพื่อช่วยให้ขับถ่ายง่ายโดยเพียงทำให้อุจจาระนุ่มขึ้นว่ายาระบาย แต่สำหรับกรณีที่ใช้ยาช่วยขับถ่ายแล้วทำให้อุจจาระที่ถ่ายออกมาเหลวเป็นน้ำ โดยอาจมีวัตถุประสงค์เพื่อขับสิ่งที่ค้างในลำไส้ก่อนการทำหัตถการ อาจเรียกยานั้นว่าเป็นยาล้าง ทั้งนี้หากใช้ยาระบายที่มีฤทธิ์ทำให้อุจจาระนุ่มในขนาดที่สูงขึ้นก็อาจสามารถทำให้ได้ฤทธิ์เป็นยาล้างเช่นกัน เรียกการออกฤทธิ์ของยาที่มีผลต่อลักษณะ

ของอุจจาระนี้ว่า level of laxation ทั้งนี้ภาษาอังกฤษใช้ทั้งคำว่า laxative, cathartic และ purgative เพื่อกล่าวถึงยาที่ออกฤทธิ์ในลักษณะนี้โดยไม่ได้นิยามความแตกต่างของคำเหล่านี้ไว้อย่างชัดเจน³

สามารถแบ่งประเภทของยาระบายตามระยะเวลาของการมียานั้น ๆ ใช้ในทางปฏิบัติได้เป็น 2 กลุ่ม คือ 1) ยาระบายรุ่นดั้งเดิม (conventional laxatives) และ 2) ยาระบายรุ่นใหม่ (new laxatives) ทั้งนี้ยาแต่ละกลุ่มมีคุณลักษณะและข้อควรระวังในการใช้ยาแตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 3 และ 4

ตารางที่ 3 คุณลักษณะและข้อควรระวังสำคัญของยาระบายรุ่นดั้งเดิม (conventional laxatives) ที่มีใช้ในปัจจุบัน^{3,5,11}

ยาระบาย	ข้อควรระวังสำคัญ
ยาระบายเพิ่มกาก (bulk-forming laxatives) ได้แก่ psyllium (ispaghula husk)	<ul style="list-style-type: none"> • เป็นกากใยที่ช่วยเพิ่มมวลของอุจจาระจึงช่วยกระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร รวมทั้งยังดึงน้ำมาที่อุจจาระและทำให้อุจจาระนุ่มขึ้น • ถือเป็นทางเลือกอันดับแรกในการบรรเทาอาการท้องผูก มีความปลอดภัยสูง แม้จะใช้เป็นระยะเวลานาน • นิยมใช้ในผู้ที่เป็นริดสีดวงทวารและสามารถใช้ได้ในสตรีมีครรภ์ • ก่อนรับประทานต้องผสมยากับน้ำปริมาณที่มากเพียงพอ ระหว่างวันควรดื่มน้ำมาก ๆ และไม่ควรรับประทานก่อนนอน • อาจต้องใช้เวลาหลายวัน (2-7 วัน) หลังเริ่มใช้ยากว่า จะเกิดฤทธิ์ระบาย • อาจทำให้ท้องอืด แน่นท้อง • อาจมีผลขัดขวางการดูดซึมสารอาหารหรือยาบางชนิด • ห้ามใช้ในผู้ที่มีภาวะลำไส้อุดตันจากสาเหตุต่าง ๆ
ยาระบายออสโมติก (osmotic laxatives) ได้แก่ magnesium ^a (magnesium hydroxide หรือ magnesium sulfate), lactulose, polyethylene glycol (PEG), sodium phosphate ^b , sodium chloride	<ul style="list-style-type: none"> • ออกฤทธิ์เพิ่มการขับน้ำจากเยื่อบุทางเดินอาหารด้วยกลไกต่าง ๆ ทำให้อุจจาระมีน้ำมากขึ้น • มักเป็นยาทางเลือกลำดับแรกหากผู้ป่วยใช้ยาระบายเพิ่มกากแล้วได้ผลไม่เป็นที่พอใจ • อาจใช้เวลา 1-3 วันจึงเกิดฤทธิ์ระบาย • ไม่ควรใช้ magnesium ในผู้ที่ไตบกพร่อง • ไม่ควรใช้ lactulose ในผู้ที่มีภาวะ galactosemia หรือ lactose intolerance หรือมีภาวะท้องอืด แน่นท้อง • ระมัดระวังการใช้ยาที่มีส่วนประกอบของ sodium ในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ความดันโลหิตสูง หัวใจล้มเหลว ไตวาย ผู้สูงอายุ

ตารางที่ 3 คุณลักษณะและข้อควรระวังสำคัญของยาระบายรุ่นดั้งเดิม (conventional laxatives) ที่มีใช้ในปัจจุบัน^{3,5,11} (ต่อ)

ยาระบาย	ข้อควรระวังสำคัญ
<p>ยาระบายที่ทำให้อุจจาระนุ่ม (stool-wetting laxatives)</p> <p>ได้แก่ glycerol (glycerin)^b, mineral oil, docusate</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ออกฤทธิ์โดยช่วยให้น้ำแทรกซึมเข้าไปในอุจจาระมากขึ้น หรือหล่อลื่นให้ก้อนอุจจาระเดินทางง่ายขึ้น • ไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบันเนื่องจากฤทธิ์ระคายเคืองข้างน้อย แต่ยังคงพบเป็นส่วนผสมกับยาระบายกลุ่มอื่น • ไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ
<p>ยาระบายกระตุ้น (stimulant laxatives)</p> <p>ได้แก่ bisacodyl^b, senna, castor oil</p>	<ul style="list-style-type: none"> • มีฤทธิ์กระตุ้นการบีบตัวและการขับของเหลวของลำไส้ (เชื่อว่าฤทธิ์กระตุ้นการบีบตัวเป็นฤทธิ์หลัก) • จัดเป็นยาทางเลือกหากใช้ยาระบายกลุ่มอื่นโดยเฉพาะยาระบายออสโมติกแล้วไม่ได้ผล • Bisacodyl อยู่ในรูปแบบยาเม็ดเคลือบฟิล์มเพื่อให้แตกตัวในทางเดินอาหารส่วนล่าง ช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการกระตุ้นทางเดินอาหารส่วนบนและทำให้ยาออกฤทธิ์ในตำแหน่งที่เหมาะสม ไม่ควรรับประทานพร้อมนมหรือยาลดกรด เพราะอาจทำให้ยาแตกตัวก่อนจะเดินทางถึงลำไส้ส่วนปลาย • Senna extract อาจทำให้เยื่อลำไส้ใหญ่มีสีคล้ำ (melanosis coli) อย่างไรก็ตามไม่มีข้อมูลว่าภาวะนี้ทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนใด รวมทั้งภาวะนี้หายได้หลังจากหยุดใช้ยา • ออกฤทธิ์เร็ว (ประมาณ 8-12 ชั่วโมง) • อาจทำให้เกิดอาการปวดเกร็งท้อง • หากใช้อย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานอาจทำให้ผู้ป่วยเสพติดการใช้ยาระบาย (laxative addiction) และอาจทำให้ระบบประสาทของการขับถ่ายผิดปกติ

^a Magnesium hydroxide เป็นที่รู้จักกันในชื่อ milk of magnesia (MOM)

^b Sodium chloride และ sodium phosphate มีใช้ในรูปแบบยาสวนทวาร (enema) ส่วน glycerol และ bisacodyl มีใช้ในรูปยาเหน็บทวาร (suppository) ซึ่งยาเหล่านี้อาจจัดเป็นยาระบายที่ออกฤทธิ์ทันที มักใช้ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะอุจจาระอุดตัน และเภสัชกรมีหน้าที่แนะนำวิธีการใช้ยาพิเศษเหล่านี้อย่างถูกต้อง ทั้งนี้ถึงแม้ยาในกลุ่มนี้จะมีฤทธิ์ระคายเคืองที่รวดเร็ว แต่ไม่แนะนำให้ใช้เป็นประจำ

ตารางที่ 4 คุณลักษณะและข้อควรระวังสำคัญของยาระบายรุ่นใหม่ (new laxatives) ที่มีใช้ในปัจจุบัน¹³⁻¹⁵

ยาระบาย	ข้อควรระวังสำคัญ
<p>5-HT₄ agonist prokinetics</p> <p>ได้แก่ prucalopride</p>	<ul style="list-style-type: none"> ออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ serotonin receptor type 4 (5-HT₄) ในระบบประสาทของทางเดินอาหาร ส่งผลเพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้ ได้รับข้อบ่งชี้สำหรับบรรเทาอาการท้องผูกเรื้อรังในผู้ที่ใช้ยาระบายกลุ่มอื่นแล้วแต่ไม่ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ รับประทานยาเวลาใดก็ได้ วันละ 1 ครั้ง ต้องปรับขนาดยาให้น้อยลงในผู้ที่ไตบกพร่อง ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่ต้องฟอกไต อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ ท้องเสีย คลื่นไส้ ปวดท้อง ปวดศีรษะ
<p>Chloride secretion activator prostanoids</p> <p>ได้แก่ lubiprostone</p>	<ul style="list-style-type: none"> เป็นอนุพันธ์ของ prostaglandin ชนิด E ออกฤทธิ์โดยจับกับ prostaglandin receptor ชนิด EP4 บนเยื่อบุผิวลำไส้ใหญ่ ส่งผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ adenylyl cyclase จากนั้นจึงกระตุ้นให้ chloride channel-2 (ClC-2) ทำงานเพิ่มการขับคลอไรด์และน้ำจากเยื่อบุลำไส้ ทำให้อุจจาระมีน้ำมากขึ้น ได้รับข้อบ่งชี้สำหรับ 3 กรณี คือ <ul style="list-style-type: none"> ท้องผูกเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุ (chronic idiopathic constipation, CIC) ท้องผูกจากการใช้ยากลุ่ม opioids (opioid-induced constipation, OIC) ผู้ป่วยหญิงอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่มีโรคลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูกเด่น (irritable bowel syndrome with constipation, IBS-C) รับประทานยาพร้อมอาหาร วันละ 2 ครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดท้อง
<p>Ileal bile acid transporter inhibitors</p> <p>ได้แก่ elobixibat</p>	<ul style="list-style-type: none"> เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ ileal bile acid transporter (IBAT) ซึ่งเป็นโปรตีนที่อยู่บริเวณลำไส้เล็กส่วน ileum ทำหน้าที่ดูดกลับน้ำดีที่อยู่ในทางเดินอาหารให้กลับไปสู่ตับ ยาซึ่งยับยั้ง IBAT จึงช่วยเพิ่มปริมาณน้ำดี ซึ่งมีฤทธิ์เพิ่มการขับน้ำและอิเล็กโทรไลต์รวมถึงเพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ ได้รับข้อบ่งชี้สำหรับบรรเทาอาการท้องผูก เนื่องจากยาออกฤทธิ์ผ่านการเพิ่มปริมาณน้ำดี ผู้ที่ตับบกพร่องรุนแรงจนทำให้การสร้างน้ำดีผิดปกติอาจใช้ยานี้ไม่ได้ผล รับประทานยาก่อนอาหาร วันละ 1 ครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ ปวดท้อง ท้องเสีย

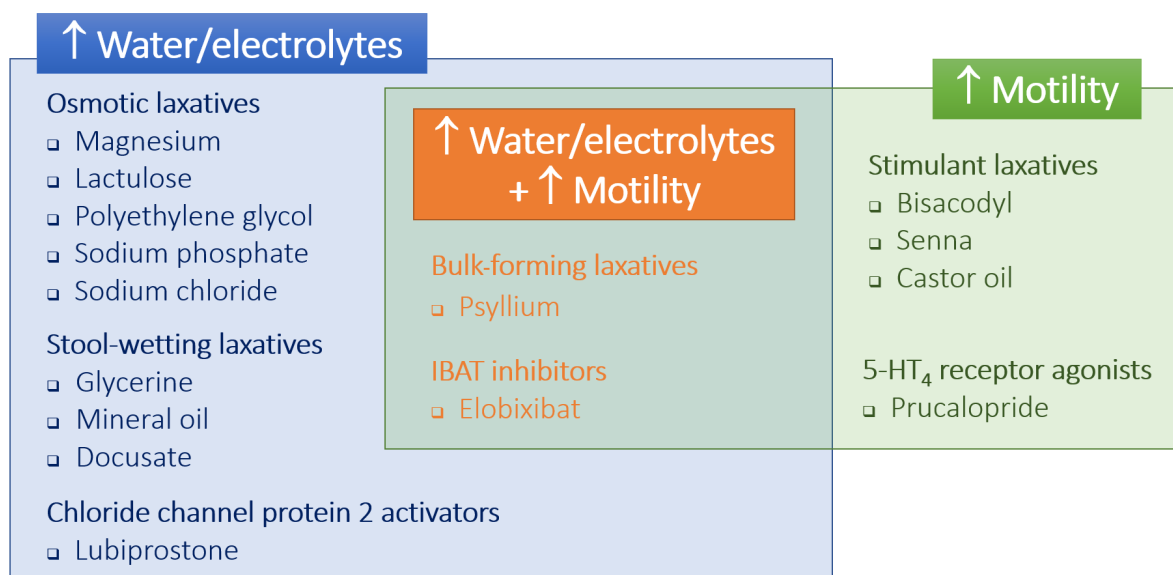
ยารุ่นดั้งเดิมมีใช้กันมาอย่างยาวนาน ให้ประสิทธิผลดี ราคาไม่แพง แต่ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกอย่างเป็นระบบของยาเหล่านี้มีไม่มากนัก หรือเพิ่งมีหลังจากใช้มาเป็นเวลานานแล้ว ส่วนยารุ่นใหม่เริ่มมีใช้อย่างแพร่หลายในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา โดยมีการศึกษาทางคลินิกที่แสดงให้เห็นประสิทธิผลของยาอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามยาเหล่านี้มีราคาแพงกว่ายารุ่นดั้งเดิมค่อนข้างมาก ในปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างยารุ่นดั้งเดิมกับยารุ่นใหม่อย่างจำกัด และจากข้อมูลไม่สามารถสรุปได้ว่ายารุ่นใหม่มีประสิทธิผลที่ดีกว่า หรือมีความปลอดภัยสูงกว่ายารุ่นดั้งเดิมแต่อย่างใด⁵

เมื่อพิจารณาจากบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2565¹² ยารุ่นดั้งเดิมที่อยู่ในบัญชี ก เรียงตามลำดับอักษร ได้แก่ bisacodyl (รับประทานและเหน็บทวาร), castor oil, glycerol (เหน็บทวาร), psyllium (รับประทาน), magnesium hydroxide (รับประทาน), magnesium sulfate (รับประทาน), senna (รับประทาน) และ sodium phosphates (สวนทวาร) ส่วนยาที่อยู่ในบัญชี ข ได้แก่ lactulose (รับประทาน) ซึ่งมีเงื่อนไขให้ใช้บรรเทาอาการท้องผูกเรื้อรังในเด็กอายุต่ำกว่า 6 ปี หรือใช้เป็นทางเลือกในหญิงตั้งครรภ์ที่ใช้ยาระบายอื่นไม่ได้ หรือใช้เป็นทางเลือกในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ magnesium นอกจากนี้ยังมียารับประทานที่อยู่ในบัญชี ค อีก 2 ชนิด ได้แก่ macrogols with electrolytes (ชื่อการค้าของ polyethylene glycol ที่มีส่วนผสมของแร่ธาตุหลายชนิด) ซึ่งมีเงื่อนไขให้ใช้สำหรับเตรียมลำไส้ใหญ่ก่อนการผ่าตัดหรือตรวจลำไส้ แต่ไม่ใช่เป็นยาระบายหรือยาถ่าย และ sodium phosphates (รับประทาน) ซึ่งมีเงื่อนไขให้ใช้สำหรับเตรียมลำไส้ใหญ่ก่อนการผ่าตัดหรือตรวจลำไส้ โดยไม่ใช่ยานี้เพื่อทดแทนการขาด

โพสเฟต หรือใช้เป็นยาระบายหรือยาถ่าย ทั้งนี้ยังมีค่าเตือนและข้อควรระวังถึงปริมาณที่รับประทาน และให้ระวังการใช้ในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยโรคไตวาย และผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว

ทั้งนี้ไม่ว่าจะเป็นยาระบายชนิดใด หากใช้ในปริมาณที่มากเกินไปล้วนแต่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ ท้องเสียและปวดมวนท้อง แม้วายาแต่ละชนิดจะมีขนาดยาที่แนะนำสำหรับแต่ละกลุ่มบุคคลแตกต่างกันไป การปรับขนาดยาให้มากขึ้นกรณีที่ใช้ยาไม่ได้ผล หรือปรับขนาดยาให้น้อยลงกรณีที่ยาทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ สามารถทำได้ โดยอาศัยข้อมูลที่ได้รับจากผู้ป่วยนั่นเอง อย่างไรก็ตามปริมาณยาที่ใช้ควรอยู่ในช่วงของขนาดยาที่แนะนำ

หากพิจารณาจากกลไกการออกฤทธิ์หลักของยาระบาย ดังแสดงในรูปที่ 1 อาจแบ่งยาเหล่านี้ได้เป็น 3 กลุ่ม คือ 1) กลุ่มที่ออกฤทธิ์เพิ่มการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารเป็นหลัก (เพิ่ม motility) เช่น bisacodyl, senna และ prucalopride เป็นต้น 2) กลุ่มที่ออกฤทธิ์เพิ่มปริมาณน้ำและแร่ธาตุในอุจจาระเป็นหลัก (เพิ่ม water และ electrolytes) เช่น magnesium hydroxide, polyethylene glycol และ lubiprostone เป็นต้น และ 3) กลุ่มที่ออกฤทธิ์เพิ่มการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารและเพิ่มปริมาณน้ำในอุจจาระไปพร้อมกัน (เพิ่ม motility รวมทั้งเพิ่ม water และ electrolytes) เช่น psyllium และ elobixibat เป็นต้น³ การแบ่งยาตามกลไกการออกฤทธิ์หลักนี้อาจมีประโยชน์หากผู้ป่วยท้องผูกเรื้อรังจำเป็นต้องใช้ยามากกว่า 1 ชนิดร่วมกัน ซึ่งยาที่เสริมเข้าไปไม่ควรเป็นกลุ่มเดียวกับยาเดิม รวมทั้งควรมีการออกฤทธิ์หลักที่แตกต่างกันอีกด้วย ซึ่งวิธีการนี้อาจมีประโยชน์ในการช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นหากผู้ป่วยใช้ยาเพียงชนิดเดียวในขนาดที่สูงเกินไป⁵



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์หลักของยาระบายชนิดต่าง ๆ (IBAT = ileal bile acid transporter, 5-HT₄ = serotonin receptor type 4)

บทสรุป

ภาวะท้องผูกเรื้อรังเป็นความผิดปกติที่รักษาได้ทั้งจากการใช้ยาและไม่ใช้ยา ทั้งนี้เภสัชกรควรใช้ความรู้ดังที่ได้กล่าวไว้สำหรับการวินิจฉัยภาวะท้องผูกเรื้อรังเบื้องต้น รวมทั้งสามารถให้คำแนะนำที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายทั้งในการปฏิบัติตัวและการใช้ยาอย่างถูกต้องเพื่อช่วยบรรเทาอาการท้องผูก

เอกสารอ้างอิง

- Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; S0016-5085(16)00222-5.
- Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(9):938-49.
- Sharma A, Rao S. Constipation: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239:59-74.
- Branch RL, Butt TF. Drug-induced constipation. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 2009; (257):987-90.
- สมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย). แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยท้องผูกเรื้อรังในประเทศไทย พ.ศ. 2564 [Internet] [cited 2022 May 31]; Available from: <https://www.thaimotility.or.th/>
- Ari D, Öztürk Ö, Özın Y, Tenlik İ, Bacaksız F, Gökbulut V, et al. The Efficacy of Biofeedback Therapy in Patients with Solitary Rectal Ulcer and Dyssynergic Defecation. *Dig Dis* 2022; doi:10.1159/000522180.
- Tian Y, Wang L, Ye JW, Zhang Y, Zheng HC, Shen HD, et al. Defecation function and quality of life in patients with slow-transit constipation after colectomy. *World J Clin Cases* 2020; 8(10):1897-907.
- Anti M, Pignataro G, Armuzzi A, Valenti A, Iacone E, Marmo R, et al. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(21):727-32.
- Rao SS, Welcher K, Zimmerman B, Stumbo P. Is coffee a colonic stimulant? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(2):113-8.
- Wong ML, Wee S, Pin CH, Gan GL, Ye HC. Sociodemographic and lifestyle factors associated

- with constipation in an elderly Asian community. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(5):1283-91.
11. Rao SSC, Brenner DM. Efficacy and Safety of Over-the-Counter Therapies for Chronic Constipation: An Updated Systematic Review. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(6): 1156-81.
 12. กลุ่มนโยบายแห่งชาติด้านยา องค์การอาหารและยา. บัญชียาหลักแห่งชาติและหลักฐานเชิงประจักษ์ [Internet]. [cited 2022 Jun 1]; Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_national/
 13. Garnock-Jones KP. Prucalopride: A Review in Chronic Idiopathic Constipation. *Drugs* 2016; 76(1):99-110.
 14. Wilson N, Schey R. Lubiprostone in constipation: clinical evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6(2):40-50.
 15. Khanna L, Camilleri M. Review article: Elobixibat: a novel treatment for chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53(2):234-42.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-016-10-2565

จำนวน 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 6 ตุลาคม 2565

วันที่หมดอายุ: 5 ตุลาคม 2566

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากระตุ้นตัวรับเปปไทด์ ตัวเหมือนกลูคากอนชนิดที่ 1 ในการลดน้ำหนัก

(Efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for weight loss)

ถาวรีย์ ธิละเวช

วท.บ. (โภชนาการและการกำหนดอาหาร), Ph.D. (Biomedical Sciences)

ภาควิชาอาหารเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ยากระตุ้นตัวรับเปปไทด์ตัวเหมือนกลูคากอนชนิดที่ 1 (glucagon-like peptide 1 receptor agonists หรือ GLP-1 RA) เป็นยาชีววัตถุซึ่งเป็นโมเลกุลของเปปไทด์ที่สังเคราะห์และดัดแปลงมาจาก GLP-1 ในร่างกาย เบื้องต้นยากกลุ่ม GLP-1 มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ต่อมายากกลุ่ม GLP-1 RA ประกอบด้วยยา liraglutide และยา semaglutide ในขนาดสูงได้รับการรับรองให้ข้อบ่งใช้สำหรับการลดน้ำหนักโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สำหรับผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีดัชนีมวลกาย (body mass index หรือ BMI) ≥ 30.0 หรือมี BMI ≥ 27.0 กิโลกรัม/ตารางเมตร ร่วมกับมีโรคร่วม เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยใช้ควบคู่กับการควบคุมพลังงานจากการรับประทานอาหารและออกกำลังกาย การศึกษาทางคลินิกแสดงถึงประสิทธิภาพของยา semaglutide ขนาด 2.4 มิลลิกรัม/สัปดาห์ และยา liraglutide ขนาด 3.0 มิลลิกรัม/วัน ที่เหนือกว่ายาหลอกในการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคอ้วนและผู้ที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย โดยอาสาสมัครที่ได้รับยา semaglutide มีน้ำหนักตัวลดลงร้อยละ 7.9-16.0 ของน้ำหนักตัวตั้งต้นหลังได้รับยานาน 68 สัปดาห์ ในขณะที่อาสาสมัครที่ได้รับยา liraglutide มีน้ำหนักตัวลดลงร้อยละ 6.0-8.0 ของน้ำหนักตัวตั้งต้นหลังได้รับยานาน 56 สัปดาห์ ยาในกลุ่ม GLP-1 RA ยังมีประสิทธิภาพในการควบคุมน้ำหนักตัวที่ลดลงได้ในระยะยาว เมื่อทำการศึกษาเป็นเวลา 2 ปี รวมถึงลดความผิดปกติทางเมตาบอลิก และความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยากกลุ่ม GLP-1 RA คืออาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะอาการคลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย ซึ่งมักเกิดระหว่างการปรับเพิ่มขนาดยาช่วง 4-8 สัปดาห์แรกของการใช้ยา จากผลการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยากกลุ่ม GLP-1 RA ที่เหนือกว่ายาอื่น ๆ ที่มีข้อบ่งใช้เดียวกัน ทั้งนี้การเลือกใช้ยาเพื่อดูแลรักษาโรคอ้วนควรคำนึงถึงข้อห้ามใช้และอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

คำสำคัญ ยากระตุ้นตัวรับเปปไทด์ตัวเหมือนกลูคากอนชนิดที่ 1, โรคอ้วน, semaglutide, liraglutide

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านทราบประเด็น ดังนี้

1. อธิบายแนวทางการรักษาโรคอ้วนโดยใช้ยาได้
2. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยากระตุ้นตัวรับเปปไทด์ตัวเหมือนกลูคาگونชนิดที่ 1 ในการลดน้ำหนัก
3. อธิบายประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากระตุ้นตัวรับเปปไทด์ตัวเหมือนกลูคาгонชนิดที่ 1 ในการลดน้ำหนักจากการศึกษาทางคลินิกได้

ภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วน

โรคอ้วน คือภาวะที่มีปริมาณไขมันเพิ่มขึ้นในร่างกายทุกส่วน ทั้งไขมันใต้ผิวหนัง และไขมันในช่องท้อง ซึ่งเป็นหนึ่งในกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ รายงานการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยระหว่างปี พ.ศ. 2562-2563 พบประชาชนไทยอายุ 15 ปีขึ้นไปประสบปัญหาภาวะอ้วนร้อยละ 42.2 (ชายร้อยละ 37.8 และหญิงร้อยละ 46.4)¹ ซึ่งปัญหาสุขภาพดังกล่าวมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นทุก ๆ ปี สาเหตุหลักมาจากการบริโภคอาหารที่มีน้ำตาลและไขมันสูง รวมถึงแนวทางการดำเนินชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไปส่งผลให้มีกิจกรรมทางกายที่ลดลงหรือเรียกว่าพฤติกรรมเนือยนิ่ง

(sedentary lifestyle) สิ่งที่จะตามมาในผู้ที่มีภาวะอ้วนคือ ความเสี่ยงของการเกิดโรค เช่น เบาหวาน หลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดสมอง ข้อเข่าเสื่อม หยุดหายใจขณะหลับ และ มะเร็ง เป็นต้น ซึ่งทั้งหมดเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิต

ภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนสามารถประเมินได้จากความสมดุลของน้ำหนักตัวต่อส่วนสูง รวมถึงการสะสมของไขมันรวมในร่างกายหรือการสะสมไขมันเฉพาะจุด² เช่น บริเวณรอบเอว ซึ่งมีวิธีการประเมินดังนี้

- ดัชนีมวลกาย (BMI) คือดัชนีชี้วัดความสมดุลของน้ำหนักตัวและส่วนสูงตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก ซึ่งมีสูตรคำนวณดังนี้

$$\text{BMI (กิโลกรัม/ตารางเมตร)} = \frac{\text{น้ำหนัก (กิโลกรัม)}}{[\text{ส่วนสูง (เมตร)}]^2}$$

สำหรับประชากรในประเทศแถบเอเชีย-แปซิฟิก ผู้ที่มีภาวะน้ำหนักเกินมีค่า BMI อยู่ในช่วง 23.0-24.9 กิโลกรัม/ตารางเมตร และผู้ที่มีภาวะอ้วนมีค่า BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 25.0 กิโลกรัม/ตารางเมตร (ตารางที่ 1)

- เส้นรอบเอว (waist circumference) คือดัชนีชี้วัดการสะสมของไขมันในช่องท้อง (abdominal fat) โดยปกติผู้ชายควรมีรอบเอวไม่เกิน 90 เซนติเมตร และผู้หญิงควรมีรอบเอวไม่เกิน 80 เซนติเมตร

ตารางที่ 1 การประเมินภาวะอ้วนโดยใช้ค่าดัชนีมวลกาย²

เกณฑ์น้ำหนัก	ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร)
น้ำหนักน้อยกว่ามาตรฐาน	< 18.5
ปกติ	18.5-22.9
น้ำหนักเกิน	23.0-24.9
อ้วนระดับ 1a	25.0-29.9
อ้วนระดับ 1b	30.0-34.9
อ้วนระดับ 2	35.0-39.9
อ้วนระดับ 3	≥ 40.0

การลดน้ำหนักโดยใช้ยา (pharmacotherapy)

ผู้ป่วยโรคอ้วนที่จะเริ่มการรักษาจำเป็นต้องได้รับการซักประวัติเบื้องต้นเพื่อหาปัจจัยหรือสาเหตุของการเกิดภาวะอ้วน รวมถึงประเมินระดับความรุนแรงและโอกาสเกิดโรคร่วม เพื่อพิจารณาเลือกวิธีการลดน้ำหนักที่เหมาะสม โดยใช้ค่า BMI เป็นเกณฑ์หลักในการพิจารณา การใช้ยาลดน้ำหนักตามแนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและดูแลรักษาโรคอ้วนปี พ.ศ. 2553 จะพิจารณาใช้ในผู้ป่วยโรคอ้วนที่มี BMI ≥ 30.0 หรือมี BMI ≥ 27.0 กิโลกรัม/ตารางเมตร ร่วมกับการมีปัจจัยเสี่ยง เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง เบาหวานชนิดที่ 2 หรือระดับไขมันในเลือดผิดปกติ เป็นต้น และจะเริ่มการรักษาด้วยยาเมื่อการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายได้ไม่ผล² กล่าวคือลดน้ำหนักตัวได้น้อยกว่าร้อยละ 5-10 ใน 6-12 เดือน โดยการใช้ยาลดน้ำหนักจะต้องแนะนำให้ใช้ควบคู่กับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรบริโภคอาหารและออกกำลังกาย เป้าหมายน้ำหนักตัวที่ลดลงเพียงร้อยละ 5-15 ของน้ำหนักตัวตั้งต้นส่งผลดีต่อความผิดปกติทางเมตาบอลิก (metabolic disorders) ที่มีสาเหตุมาจากโรคอ้วน ประกอบด้วยภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง และระดับไขมันในเลือดผิดปกติ ซึ่งเป็นพยาธิสภาพหลักที่เหนี่ยวนำให้เกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต² ยาที่มีข้อบ่งใช้เพื่อลดน้ำหนักในปัจจุบันที่ได้การอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US-FDA) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มยาที่ใช้รักษาในระยะยาว และกลุ่มยาที่ใช้รักษาในระยะสั้น (ไม่เกิน 12 สัปดาห์) ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงดังแสดงในตารางที่ 2³ ขณะที่ยาที่มีข้อบ่งใช้ในการลดน้ำหนักที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยปัจจุบัน ได้แก่ ยา phentermine ขนาด 15-30 มิลลิกรัม/วัน, ยา diethylpropion ขนาด 75 มิลลิกรัม/วัน,

ยา liraglutide ขนาด 3 มิลลิกรัม/วัน และยา orlistat ขนาด 120 มิลลิกรัม/วัน

ยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RA)

GLP-1 เป็นฮอร์โมนเปปไทด์ในทางเดินอาหารจัดอยู่ในกลุ่มฮอร์โมนอินคริติน (incretin) สร้างจากแอลเซลล์ (L-cells) ของลำไส้เล็กส่วนปลาย จะหลั่งเมื่อมีสารอาหารเคลื่อนที่เข้าสู่บริเวณลำไส้เล็ก GLP-1 ส่งผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดผ่านการจับกับโปรตีนตัวรับบนผนังเซลล์บีต้า (β -cells) ของตับอ่อน และกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน (insulin) โดยตอบสนองต่อระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดที่สูงขึ้น รวมถึงกดการหลั่งฮอร์โมนกลูคาγον (glucagon) ซึ่งหลังจากเซลล์แอลฟา (α -cells) ของตับอ่อนโดยไม่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)⁴ อย่างไรก็ตาม GLP-1 ที่หลั่งเข้าสู่ทางเดินอาหารมีค่าครึ่งชีวิตเพียง 2 นาที เนื่องจากถูกทำลายอย่างรวดเร็วด้วยเอนไซม์ dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) ดังนั้นในปัจจุบันจึงมียากลุ่ม GLP-1 RA ที่จัดเป็นยาชีววัตถุ ซึ่งเป็นโมเลกุลของเปปไทด์ที่สังเคราะห์และดัดแปลงมาจาก GLP-1 ในร่างกาย เพื่อให้มีความทนต่อการทำลายด้วยเอนไซม์ DPP-4 โดยยากลุ่มดังกล่าวมีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคเบาหวานโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ยากลุ่ม GLP-1 RA ในท้องตลาด ได้แก่ exenatide, liraglutide, lixisenatide, albiglutide, dulaglutide และ semaglutide เนื่องจากยา GLP-1 RA เป็นโมเลกุลของเปปไทด์ดังนั้นการบริหารยาจึงต้องเป็นรูปแบบยาฉีดเป็นหลัก อย่างไรก็ตาม ในปี ค.ศ. 2019 US-FDA ได้ให้อนุมัติยา semaglutide (Rybelsus[®]) ซึ่งเป็นยากลุ่ม GLP-1 RA ในรูปแบบยาเม็ดสำหรับรับประทานชนิดแรกที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคเบาหวาน⁵

ตารางที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์และผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยาที่มีข้อบ่งใช้เพื่อลดน้ำหนักที่ได้รับการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา³

ยา	กลไกการออกฤทธิ์	ผลข้างเคียงที่พบบ่อย
กลุ่มยาที่ใช้รักษาในระยะยาว		
Orlistat	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไลเปส (lipase) ลดการย่อยและดูดซึมไขมันจากทางเดินอาหาร	ถ่ายอุจจาระเหลวมีไขมันปน ท้องอืด ปวดมวนท้อง
Phentermine-topiramate	Phentermine ยับยั้งการเก็บ/ดูดกลับนอร์เอพิเนพรีน (norepinephrine) และซีโรโทนิน (serotonin) ร่วมกับการหลั่งสารสื่อประสาททั้งสองจากปลายประสาท ในขณะที่ topiramate มีผลลดการแสดงออกของ orexigenic neuropeptide เช่น proopiomelanocortin (POMC) และเพิ่มแสดงออกของ anorexigenic neuropeptide เช่น neuropeptide Y (NPY) ซึ่งกลไกทั้งหมดของ phentermine และ topiramate ทำให้เกิดความอยากอาหาร	ท้องผูก วิงเวียน ปากแห้ง การรับรสเปลี่ยน รู้สึกคันปลายมือปลายเท้า นอนไม่หลับ
Naltrexone-bupropion	Bupropion ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับของโดปามีน (dopamine) และนอร์เอพิเนพรีน ทำให้เกิดความอยากอาหาร ในขณะที่ naltrexone เป็น opioid antagonist ออกฤทธิ์โดยแย่งจับกับ opiate receptor	ท้องผูก ท้องเสีย วิงเวียน ปากแห้ง ปวดศีรษะ ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว นอนไม่หลับ คลื่นไส้ อาเจียน เป็นพิษต่อตับ
Liraglutide	ลดความอยากอาหารและชะลอการเคลื่อนตัวของอาหารไปสู่ลำไส้เล็ก (delayed gastric emptying) ผ่านการกระตุ้นตัวรับเปปไทด์ตัวเหมือนกลูคากอนชนิดที่ 1 (glucagon-like peptide 1 receptor; GLP-1R)	คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดท้อง ท้องผูก ปวดศีรษะ หัวใจเต้นเร็ว
Semaglutide	กระตุ้นตัวรับเปปไทด์ตัวเหมือนกลูคากอนชนิดที่ 1 (glucagon-like peptide 1 receptor; GLP-1R)	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ท้องเสีย ปวดท้อง ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย
Setmelanotide*	ลดความอยากอาหาร เพิ่มอัตราการใช้พลังงานพื้นฐาน (basal metabolic rate) ผ่านการกระตุ้นโปรตีนตัวรับ melanocortin 4 (MC4R) ในสมองส่วนไฮโปทาลามัส	เกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีด ผิวหนังมีจุดคล้ำ คลื่นไส้ ซึมเศร้า มีความคิดฆ่าตัวตาย และองคชาติแข็งตัวขึ้นเอง
กลุ่มยาที่ใช้รักษาในระยะสั้น (ไม่เกิน 12 สัปดาห์)		
Phentermine	ยับยั้งการเก็บ/ดูดกลับนอร์เอพิเนพรีนและซีโรโทนิน ร่วมกับการหลั่งสารสื่อประสาททั้งสองจากปลายประสาท ทำให้เกิดความอยากอาหาร	กระสับกระส่าย ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ ปากแห้ง ใจสั่น หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูง เหงื่อออก ท้องผูก
Diethylpropion		
Benzphetamine		
Phendimetrazine		

*มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีสาเหตุจากโรคทางพันธุกรรมที่ได้รับการยืนยันว่ามีการกลายพันธุ์ของยีน pro-opiomelanocortin (POMC), ยีน proprotein convertase subtilisin/kexin type 1, ยีน prohormone convertase subtilisin/kexin type 1 (PCSK1) หรือยีน leptin receptor (LEPR)

นอกจากข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แล้ว ยาในกลุ่ม GLP-1 RA ประกอบด้วยยา liraglutide (Saxenda®) และยา semaglutide (Wegovy®) ยังได้รับการอนุมัติโดย US-FDA ให้มีข้อบ่งใช้สำหรับการลดน้ำหนัก ในปี ค.ศ. 2014 และ ปี ค.ศ. 2021 ตามลำดับ^{6,7} โดยใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยโรคอ้วนที่มี BMI \geq 30.0 หรือมี BMI \geq 27.0 กิโลกรัม/ตารางเมตร ร่วมกับการมีโรคร่วม เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือโรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น โดยใช้ควบคู่กับการควบคุมพลังงานจากการรับประทานอาหารและการออกกำลังกาย ในปี ค.ศ. 2020 ยา liraglutide ยังได้รับการอนุมัติเพิ่มเติมให้มีข้อบ่งใช้สำหรับการควบคุมน้ำหนักตัวในระยะยาว (chronic weight management) ในผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป⁶ ซึ่งการใช้ยาในกลุ่ม GLP-1 RA เพื่อการลดน้ำหนักเป็นวิธีที่ได้รับความนิยมเนื่องจากมีประสิทธิภาพดีในการลดน้ำหนักทั้งในผู้ป่วยโรคอ้วนและผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย ลดภาวะแทรกซ้อนที่มีสาเหตุมาจากภาวะอ้วนได้ รวมถึงช่วยควบคุมน้ำหนักตัวที่ลดลงในระยะยาวได้ดีและมีความปลอดภัยเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่น ๆ ที่มีข้อบ่งใช้เดียวกัน

ยา liraglutide เป็นอนุพันธ์ของ GLP-1 มีความเหมือนกับ GLP-1 ในร่างกายร้อยละ 97 เนื่องจากมีการพัฒนาโครงสร้างโมเลกุลโดยการแทนที่กรดอะมิโนไลซีน (lysine; Lys) ตำแหน่งที่ 34 ด้วยกรดอะมิโนอาร์จินีน (arginine; Arg) และเติมกรดไขมันปาล์มิติก (palmitic acid) ที่กรดอะมิโนไลซีนตำแหน่งที่ 26 เพื่อเพิ่มความสามารถในการจับกับโปรตีนอัลบูมิน (albumin) และทำให้การกระจายยาดีขึ้น⁸ (รูปที่ 1) ยา liraglutide มีค่าครึ่งชีวิต 13 ชั่วโมง ทำให้ต้องฉีดยาร้อยละ 1 ครั้ง ขนาดของยา liraglutide สำหรับข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 คือ 1.8 มิลลิกรัม/วัน ในขณะที่ขนาดของยา liraglutide สำหรับข้อบ่งใช้ในการลดน้ำหนัก คือ 3 มิลลิกรัม/วัน โดยเริ่มจากขนาด 0.6 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 1 สัปดาห์ และปรับเพิ่มขนาดยาครั้งละ

0.6 มิลลิกรัม/วัน ในแต่ละสัปดาห์จนถึงขนาดยาที่แนะนำโดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังบริเวณหน้าท้อง ต้นขา หรือต้นแขน⁶

ยา semaglutide มีความเหมือนกับ GLP-1 ในร่างกายร้อยละ 94 เนื่องจากมีการพัฒนาโครงสร้างโมเลกุลโดยการเติมกรดไขมันชนิด fatty diacid เพื่อเพิ่มความสามารถในการจับกับโปรตีนอัลบูมิน ทำให้ยาถูกเปลี่ยนสภาพและขับออกทางไตได้ลดลง การแทนที่กรดอะมิโนอะลานีน (alanine; Ala) ตำแหน่งที่ 8 ด้วย α -aminoisobutyric acid (Aib) ทำให้ยาทนต่อการทำลายด้วยเอนไซม์ DPP-4 ส่งผลให้ยามีความคงตัวเพิ่มมากขึ้น⁹ (รูปที่ 1) การดัดแปลงโครงสร้างโมเลกุลส่งผลให้ยาที่มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานถึง 165 ชั่วโมง และเพิ่มประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ให้ดีขึ้น ทำให้การบริหารยา semaglutide ทำได้สะดวกมากขึ้น โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังเพียงสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ขนาดของยา semaglutide สำหรับข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 คือ 1.0 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ในขณะที่ขนาดของยา semaglutide สำหรับข้อบ่งใช้ในการลดน้ำหนัก คือ 2.4 มิลลิกรัม/สัปดาห์ โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เริ่มจากขนาด 0.25 มิลลิกรัมเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 0.5, 1 และ 1.7 มิลลิกรัม ตามลำดับ ทุก ๆ 4 สัปดาห์ และปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 2.4 มก. ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 17 เป็นต้นไป อัตราเร็วในการปรับขนาดยาอาจมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นกับอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วยแต่ละราย⁷

กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม GLP-1 RA ในการลดน้ำหนัก^{10,11}

ยาในกลุ่ม GLP-1 RA มีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดผ่านกลไกกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน และยับยั้งการหลั่งกลูคากอนโดยไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ถึงแม้ว่าประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักของยาในกลุ่ม GLP-1 RA จะเป็นที่ทราบกันดีแต่กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่เป็นที่แน่ชัด โดยเชื่อว่ากลไกการออกฤทธิ์หลักของยาในกลุ่ม GLP-1 RA ในการลดน้ำหนักอาจสืบเนื่องมาจากผล

ของ GLP-1 ในการชะลอการเคลื่อนตัวของอาหารไปสู่ลำไส้เล็ก ภายใน 1 ชั่วโมงแรกหลังการรับประทานอาหาร ทำให้รู้สึกอิ่มนานขึ้น ลดความอยากอาหาร และเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของสมองส่วนไฮโปทาลามัสและทาลามัส การศึกษาในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่า GLP-1 RA สามารถจับกับโปรตีนตัวรับของ GLP-1 บริเวณอาร์คูเอทนิวเคลียส (arcuate nucleus) ของสมองส่วนไฮโปทาลามัส มีผลกระตุ้นการทำงานของเซลล์ประสาทประเภทที่สร้าง

pro-opiomelanocortin and cocaine-and amphetamine-regulated transcript (POMC/CART) ที่เมื่อทำงานจะทำให้เบื่ออาหาร (anorexigenic neuron) ร่วมกับยับยั้งการทำงานของเซลล์ประสาทประเภทที่สร้าง neuropeptide Y (NPY) และ agouti-related peptide (AgRP) ที่เมื่อทำงานจะเพิ่มความอยากอาหาร (orexigenic neuron) ในที่สุดจึงส่งผลให้เกิดความรู้สึกอิ่ม ลดความอยากอาหารและความหิว ส่งผลให้น้ำหนักตัวลดลง (รูปที่ 2)

ดูรูปภาพผ่านระบบสมาชิก

รูปที่ 1 โครงสร้างโมเลกุลของยา liraglutide และยา semaglutide⁸

คำย่อ: GLP-1: Glucagon-like peptide, Aib: α -aminoisobutyric acid

ดูรูปภาพผ่านระบบสมาชิก

รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของ glucagon-like peptide (GLP-1) ในการควบคุมน้ำหนักตัว¹¹

คำย่อ: AgRP: agouti-related peptide, CART: cocaine- and amphetamine-regulated transcript, GLP-1RA: glucagon-like peptide 1 receptor agonist, NPY: neuropeptide Y, POMC: proopiomelanocortin

การศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากลุ่ม GLP-1 RA ในการลดน้ำหนัก ยา liraglutide

การศึกษาทางคลินิก the Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic people (SCALE) เป็นการวิจัยทางคลินิกในระยะที่ 3 (clinical trial phase 3) แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิกของยา liraglutide และเป็นการศึกษาที่ส่งผลให้ US-FDA ให้การอนุมัติการใช้ยา liraglutide เพื่อข้อบ่งใช้ในการลดน้ำหนัก การศึกษา SCALE Obesity and Prediabetes trial ซึ่งมีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 3,731 คน พบประสิทธิภาพของยา liraglutide ในการลดน้ำหนักในผู้ที่มีภาวะอ้วนหรือภาวะก่อนเบาหวานเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก¹² (ตารางที่ 3) นอกจากนี้ยา liraglutide ยังลดความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในอาสาสมัครที่มีภาวะก่อนเบาหวานจากการติดตามต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 2 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอก โดยมีค่า hazard ratio เท่ากับ 0.21¹³ การศึกษา the SCALE Diabetes trial ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด 846 คน พบผลการศึกษาที่สอดคล้องกันถึงประสิทธิภาพของยา liraglutide ในการลดน้ำหนักซึ่งสัมพันธ์กับขนาดของยา โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา liraglutide ขนาด 1.8 มิลลิกรัม/วัน ที่น้ำหนักตัวลดลงตามเป้าหมาย (มากกว่าร้อยละ 5 หรือ 10 ของน้ำหนักตัวตั้งต้น) มีสัดส่วนต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา liraglutide ขนาด 3.0 มิลลิกรัม/วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงส่งผลดีในการควบคุมระดับ Hemoglobin A1C (HbA1C)¹⁴

การศึกษา the SCALE Maintenance trial ในอาสาสมัครที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือภาวะอ้วนทั้งหมด 422 คน แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยา liraglutide ในการ

ควบคุมน้ำหนักตัวที่ลดลง (weight maintenance) เมื่อได้รับยาควบคุมกับการควบคุมพลังงานจากอาหารและออกกำลังกาย อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยต้องลดน้ำหนักได้มากกว่าร้อยละ 5 ภายใน 4-12 สัปดาห์ ก่อนเริ่มการศึกษาโดยการควบคุมอาหารควบคู่กับการออกกำลังกาย จากนั้นอาสาสมัครดังกล่าวจะได้รับการสุ่มเข้ากลุ่มที่ได้รับยา liraglutide ขนาด 3.0 มิลลิกรัม/วัน หรือยาหลอกเป็นเวลา 56 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา liraglutide มีน้ำหนักตัวลดลงเพิ่มเติม และสามารถรักษาระดับน้ำหนักตัวที่ลดลงตลอดระยะเวลา 56 สัปดาห์ ของการศึกษาได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า odds ratio เท่ากับ 4.8¹⁵ การศึกษาในผู้ป่วยโรคอ้วนที่มี BMI ≥ 30.0 กิโลกรัม/ตารางเมตร ทั้งหมด 359 คน ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหยุดหายใจขณะหลับ (obstructive sleep apnea) ระดับปานกลางหรือระดับรุนแรงในโครงการศึกษาวิจัย the SCALE Sleep Apnea trial¹⁶ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา liraglutide ขนาด 3.0 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 32 สัปดาห์ มีความถี่ของการหยุดหายใจ (apnea) และหายใจแผ่ว (hypopnea) ต่อชั่วโมงการหลับลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ซึ่งบ่งชี้ด้วยค่า apnea-hypopnea index (AHI) รวมถึงมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวลดลงตามเป้าหมายมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ตารางที่ 3)

อย่างไรก็ตามการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ของการศึกษารูปแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิภพยา liraglutide กับยาลดน้ำหนักชนิดอื่น ๆ ที่ได้รับการอนุมัติโดย US-FDA พบว่ายา liraglutide มีประสิทธิภาพรองจากยา phentermine-topiramate โดยผลการศึกษาพบอาสาสมัครที่มีน้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 5 จากน้ำหนักตัวตั้งต้นตามเกณฑ์เป้าหมายของ US-FDA เป็นสัดส่วนร้อยละ 75 ในกลุ่มที่ได้รับยา phentermine-topiramate และร้อยละ 63 ในกลุ่มที่ได้รับยา liraglutide ตามลำดับ¹⁷

ตารางที่ 3 ผลการศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยากกลุ่ม GLP-1 RA เพื่อการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคอ้วน

การศึกษาทาง คลินิก	ขนาดยาและกลุ่ม เปรียบเทียบ	ระยะเวลา การศึกษา (สัปดาห์)	น้ำหนักตัว เปลี่ยนแปลง เฉลี่ย (%)	ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวลดลง ตามเป้าหมาย (%)			ผู้ป่วยที่เกิด อาการไม่พึง ประสงค์ (%) (ความผิดปกติ ของระบบทาง เดินอาหาร, %)	เอกสาร อ้างอิง
				> 5%	>10%	>15%		
ยา liraglutide								
SCALE	SC liraglutide 3.0 มก.	56	6.2	50.5	26.1		91.5 (73.6)	Wadden et al., 2013 ¹⁵
Maintenance	ยาหลอก		0.2	21.8	6.3		88.6 (45.2)	
SCALE	SC liraglutide 3.0 มก.	56	-0.8	63.2	33.1	14.4	80.3	Pi-Sunyer et al., 2015 ¹²
Obesity and Prediabetes	ยาหลอก		-2.6	27.1	10.6	3.5	63.3	
SCALE	SC liraglutide 3.0 มก.	56	-6.0	54.3	25.2		92.9 (65.2)	Davies et al., 2015 ¹⁴
Diabetes	SC liraglutide 1.8 มก. ยาหลอก		-4.7 -2.0	40.4 21.4	15.9 6.7		90.5 (56.2) 85.8 (39.2)	
SCALE	SC liraglutide 3.0 มก.	32	5.7	46.3	23.4		66.5	Blackman et al., 2016 ¹⁶
Sleep Apnea	ยาหลอก		1.6	18.5	1.7		46.9	
ยา semaglutide								
STEP	SC semaglutide 2.4 มก. ยาหลอก	68	-14.9	86.4	86.1	50.5	86.7 (74.2)	Wilding et al., 2021 ²⁰
			-2.4	31.5	12.0	4.9	86.4 (47.9)	
STEP 2	SC semaglutide 2.4 มก. SC semaglutide 1.0 มก. ยาหลอก	68	-9.6	68.8	45.6	25.8	97.6 (63.5)	Davies et al., 2021 ¹⁹
			-7.0	57.1	28.7	13.7	81.8 (57.5)	
			-3.4	28.5	8.2	3.2	76.9 (34.3)	
STEP 3	SC semaglutide 2.4 มก. ยาหลอก	68	-16	86.6	75.3	55.8	95.8 (82.8)	Wadden et al., 2021 ²⁶
			-5.7	47.6	27.0	13.2	96.1 (63.2)	
STEP 4	SC semaglutide 2.4 มก. SC semaglutide 2.4 มก. และเปลี่ยนเป็นยาหลอก	68 20 48	-7.9	88.7	79.0	63.7	81.3 (41.9)	Rubino et al., 2021 ²⁷
		+6.9	47.6	20.4	9.2	75.0 (26.1)		
STEP 5	SC semaglutide 2.4 มก. ยาหลอก	104	-15.2	77.1	61.8	52.1	96.1 (82.2)	Garvey et al., 2020 ²¹
			-2.6	34.4	13.3	7.0	89.5 (53.9)	
STEP 6	SC semaglutide 2.4 มก. SC semaglutide 1.7 มก. ยาหลอก	68	-13.2	83	61	41	86 (59)	Kadowaki et al., 2022 ²²
			-9.6	72	42	24	82 (64)	
			-2.1	21	5	3	79 (30)	
STEP 8	SC semaglutide 2.4 มก. SC liraglutide 3.0 มก.	68	-15.8	87.2	70.9	55.6	95.2 (84.1)	Rubino et al., 2022 ²³
			-6.4	58.1	25.6	12.0	96.1 (82.7)	

หมายเหตุ ยากกลุ่ม GLP-1A มีการบริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous; SC) โดยขนาดของยา liraglutide แสดงเป็นปริมาณมิลลิกรัม/วัน และขนาดของยา semaglutide แสดงเป็นปริมาณมิลลิกรัม/สัปดาห์

ยา semaglutide

โครงการการศึกษาทางคลินิก the Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes (SUSTAIN) ทั้งหมด 10 การศึกษา ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิกของยา semaglutide ในรูปแบบยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยมีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษารวมทั้งหมด 10,079 คน พบว่ายา semaglutide มีประสิทธิภาพที่เหนือกว่ายาอื่น ๆ ในกลุ่ม GLP-1 RA ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดรวมถึงมีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักร่วมด้วย⁹ โดยเฉพาะการศึกษา the SUSTAIN ลำดับที่ 10 ในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา semaglutide ขนาด 1.0 มิลลิกรัม/สัปดาห์ เปรียบเทียบกับยา liraglutide ขนาด 1.2 มิลลิกรัม/วัน เพื่อเสริมการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาเม็ดรับประทาน (ยา metformin และ/หรือ ยา SGLT-2 inhibitor) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา semaglutide มีน้ำหนักตัวลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา liraglutide ซึ่งเป็นยาที่รับรองให้มีข้อบ่งใช้สำหรับการลดน้ำหนักก่อนหน้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบผู้ป่วยที่มีน้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 5 จากน้ำหนักตัวตั้งต้นมีสัดส่วนคิดเป็นร้อยละ 56 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา semaglutide ในขณะที่มีเพียงร้อยละ 18 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา liraglutide เท่านั้นที่มีน้ำหนักตัวลดลงตามเป้าหมาย¹⁸

การศึกษาทางคลินิก the Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity (STEP) ลำดับที่ 1-8 เป็นการศึกษาวิจัยประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา semaglutide ในการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคอ้วน ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยคัดเลือกผู้ร่วมวิจัยที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือผู้ป่วยโรคอ้วนเป็นหลัก มีเพียงการศึกษา the STEP 2 และ STEP 6 เท่านั้นที่คัดเลือกผู้ป่วยโรคอ้วนทั้งที่มีและไม่มีโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เข้าร่วมการศึกษา การศึกษา the STEP 1-4 (ผู้เข้าร่วมการศึกษารวมทั้งหมด 4,864 คน) ให้ผลสอดคล้องกันโดยผู้ป่วยที่ได้รับยา semaglutide เป็นเวลา 68 สัปดาห์ มีประสิทธิภาพที่เหนือกว่ายาหลอกในการ

ลดน้ำหนัก ประสิทธิภาพของยา semaglutide มีความสัมพันธ์กับขนาดของยาที่เพิ่มมากขึ้น ซึ่งแสดงในการศึกษา the STEP 2 ที่พบว่ายา semaglutide ขนาด 2.4 มิลลิกรัม/สัปดาห์ มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักเหนือกว่ายาที่ขนาด 1.0 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ซึ่งเป็นขนาดยาที่ใช้สำหรับรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁹ การศึกษา the STEP 4 พบว่าการเปลี่ยนจากยา semaglutide เป็นยาหลอกหลังจากได้รับยาเป็นเวลา 20 สัปดาห์ ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มกลับมาเฉลี่ย 6 กิโลกรัม ภายใน 48 สัปดาห์²⁰ การศึกษา the STEP 5 ติดตามผลของการใช้ยา semaglutide เพื่อลดน้ำหนักในระยะยาว เป็นเวลา 104 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 304 คน ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยา semaglutide ขนาด 2.4 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสามารถควบคุมน้ำหนักตัวที่ลดลงตลอดระยะเวลา 2 ปี โดยมีน้ำหนักตัวลดลงเฉลี่ยร้อยละ 15.2 จากน้ำหนักตัวตั้งต้น รวมถึงส่งผลดีในการลดความดันโลหิต ค่าบ่งชี้การอักเสบ C-reactive protein (CRP) รอบเอว รวมถึงค่าบ่งชี้ความผิดปกติทางเมตาบอลิกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก²¹ การศึกษา the STEP 6 เป็นการศึกษาแรกที่รายงานถึงประสิทธิภาพของยา semaglutide ในกลุ่มประชากรชาวเอเชียตะวันออกทั้งหมด 401 คน ซึ่งพบประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักที่ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าในประชากรกลุ่มคอเคเซียน (Caucasian)²² การศึกษา the STEP 8 ซึ่งเผยแพร่ล่าสุดในปี ค.ศ. 2022 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยากกลุ่ม GLP-1 RA ทั้ง 2 ชนิดในการลดน้ำหนัก คือ ยา semaglutide ขนาด 2.4 มิลลิกรัม/สัปดาห์ และยา liraglutide ขนาด 3.0 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 68 สัปดาห์ ในอาสาสมัคร 338 คน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา semaglutide มีน้ำหนักลดลงตามเป้าหมายมากกว่าร้อยละ 5 จากน้ำหนักตัวตั้งต้น คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 87.2 ของอาสาสมัครที่ได้รับยา semaglutide โดยมีน้ำหนักตัวที่ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 15.8 จากน้ำหนักตัวตั้งต้น ซึ่งมากกว่าอาสาสมัครที่ได้รับยา liraglutide ที่มีน้ำหนักตัวลดลงตาม

เป้าหมายคิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 58.1 ของอาสาสมัครที่ได้รับยา liraglutide โดยมีน้ำหนักตัวลดลงเฉลี่ยเพียงร้อยละ 6.4 จากน้ำหนักตัวตั้งต้น นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยา semaglutide ยังลดระดับค่าบ่งชี้ความผิดปกติทางเมตาบอลิกประกอบด้วย BMI รอบเอว ความดันโลหิต ค่า HbA1C ระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา liraglutide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²³ ดังนั้นจากหลักฐานการศึกษาทางคลินิกทั้งหมดในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่ายา semaglutide ขนาด 2.4 มิลลิกรัม/สัปดาห์ มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคอ้วนและผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย รวมถึงลดความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติทางเมตาบอลิกและโรคหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตามสำหรับยา semaglutide ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพ และความปลอดภัยกับยาลดน้ำหนักกลุ่มอื่น ๆ⁹

ในส่วนของยา semaglutide (Rybelsus) ในรูปแบบยาเม็ดรับประทานที่มีการดัดแปลงโครงสร้างโมเลกุล โดยการเติมหมู่ sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate เพื่อป้องกันไม่ให้ตัวยากถูกทำลายในทางเดินอาหาร ส่งผลให้ต้องใช้ขนาดยาสูงถึง 7-14 มิลลิกรัม เพื่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ถึงแม้จะมีการศึกษาทางคลินิก the Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment (PIONEER) ทั้งหมด 10 การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 9,543 คน ที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยา semaglutide รูปแบบยาเม็ดรับประทานที่เหนือกว่ายาหลอกในการลดระดับน้ำตาลในเลือด และส่งผลดีในการลดน้ำหนักตัว ยา semaglutide ในรูปแบบยาเม็ดรับประทานยังมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาในกลุ่ม GLP-1 RA อื่น ๆ ประกอบด้วยยา liraglutide และยา dulaglutide⁹ อย่างไรก็ตามปัจจุบันยา semaglutide รูปแบบยาเม็ดรับประทานยังไม่ได้มีการรับรองให้มีข้อบ่งใช้สำหรับการลดน้ำหนัก

ความปลอดภัยและความทนต่อยา (tolerability) กลุ่ม GLP-1 RA ในการลดน้ำหนัก

การศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยากกลุ่ม GLP-1 RA คืออาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอาการคลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย อาสาสมัครในการศึกษาทางคลินิกรายงานอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารสูงถึงร้อยละ 50-80 ของผู้ที่ได้รับยากกลุ่ม GLP-1 RA (ตารางที่ 3) โดยเฉพาะช่วง 4-8 สัปดาห์แรกระหว่างการปรับเพิ่มขนาดยาและลดลงในระยะเวลาต่อมา ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเป็นสาเหตุหลักของการถอนตัวจากการศึกษา โดยสัดส่วนผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่ถอนตัวจากการศึกษา เนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระหว่างการศึกษาลดลงร้อยละ 7.7 ของผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด¹¹ อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่มีความชุกมากกว่าร้อยละ 5 จากรายงานจากการศึกษาทางคลินิกของยา liraglutide ประกอบด้วยอาการปวดแน่นท้อง อาหารไม่ย่อย ท้องผูก ปวดหัว เหนื่อยง่าย สับสนมึนงง และมีระดับเอนไซม์ไลเปส (lipase) สูงขึ้น²⁴ ในส่วนของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดกับยา semaglutide ที่นอกเหนือจากยา liraglutide ประกอบด้วยอาการท้องอืด ภาวะอาหารและลำไส้เล็กอักเสบ โรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease) และภาวะน้ำตาลต่ำในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงของยากกลุ่ม GLP-1 RA ที่มีรายงานระหว่างการศึกษาดังกล่าวในบางการศึกษา ประกอบด้วย ภาวะตับอ่อนอักเสบ ความผิดปกติของถุงน้ำดี นิ่วในถุงน้ำดี การทำงานของไตผิดปกติ หัวใจเต้นเร็ว หัวใจเต้นผิดจังหวะ และมีความคิดในการฆ่าตัวตาย ทั้งนี้อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานระหว่างการศึกษายากกลุ่ม GLP-1 RA มีความรุนแรงน้อยกว่ายาชนิดอื่น ๆ ที่มีข้อบ่งใช้เดียวกัน เช่น ยา phentermine-topiramate ที่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเกี่ยวกับความผิดปกติของการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด และยา orlistat ที่มีรายงานถึงความ

เป็นพิษต่อดับและเพิ่มความเสี่ยงของภาวะไตวาย ส่งผลให้ยากกลุ่ม GLP-1 RA เป็นหนึ่งในตัวเลือกที่มีความปลอดภัยสำหรับการรักษาโรคอ้วน เมื่อเปรียบเทียบกับยากกลุ่มอื่น ๆ ที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน¹¹

ข้อห้ามใช้และข้อควรระวังในการใช้ยากกลุ่ม GLP-1 RA สำหรับลดน้ำหนัก^{6,7}

ยากกลุ่ม GLP-1 RA มีข้อห้ามใช้ในผู้ที่มีประวัติการเจ็บป่วยหรือมีญาติที่ป่วยเป็นโรคมะเร็งไทรอยด์ชนิดเมดัลลารี (medullary thyroid carcinoma) หรือกลุ่มอาการของโรคมะเร็งต่อมไร้ท่อ multiple endocrine neoplasia syndrome ชนิดที่ 2 เนื่องจากมีรายงานการศึกษาในสัตว์ทดลองที่พบว่ายา liraglutide อาจเป็นสาเหตุของการเกิดเนื้องอกของเซลล์ต่อมไทรอยด์ชนิดซีเซลล์ (C cell) อย่างไรก็ตามจากหลักฐานทางคลินิกกระทั่งปัจจุบันยังไม่พบรายงานของการเกิดโรคมะเร็งไทรอยด์ชนิดเมดัลลารีในผู้ที่ใช้ยากกลุ่ม GLP-1 RA นอกจากนี้ยังมีข้อห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์ และควรระวังการใช้สำหรับผู้ที่ประวัติเจ็บป่วยด้วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันหรือตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง โรคถุงน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน หรือมีการทำงานของไตผิดปกติ ถึงแม้จะมีหลักฐานที่แสดงถึงความปลอดภัยในผู้ที่มีการกรองของไตลดลงปานกลาง (อัตราการกรองของไต 30-59 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) ทั้งนี้ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ใช้ยาฉีดอินซูลิน หรือมีภาวะเบาหวานขึ้นจอตา (diabetic retinopathy) ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าหรือมีพฤติกรรมหรือมีความคิดในการฆ่าตัวตายควรปรึกษาแพทย์ก่อนการใช้ยา และควรมีการติดตามอย่างใกล้ชิดขณะใช้ยากกลุ่ม GLP-1 RA

อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interactions)²⁵

หนึ่งในกลไกของยากกลุ่ม GLP-1 RA คือการชะลอการเคลื่อนตัวของอาหารไปสู่ลำไส้เล็ก ดังนั้นจึงอาจส่งผลขัดขวางการดูดซึมยาที่ได้รับในรูปแบบรับประทานได้ ถึงแม้การศึกษาผลของการได้รับยาฉีดกลุ่ม GLP-1 RA ต่อเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยาหลาย ๆ ชนิด เช่น

ยาพาราเซตามอล, ยา digoxin, ยา warfarin, ยาเม็ดคุมกำเนิด, ยา metformin, ยากกลุ่ม statins, ยากกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors และยา griseofulvin พบว่ายากกลุ่ม GLP-1 ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาดังกล่าว เมื่อได้รับควบคู่กัน และไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยา อย่างไรก็ตามเพื่อหลีกเลี่ยงอันตรกิริยาระหว่างยาดังกล่าวจึงควรฉีดยากกลุ่ม GLP-1 RA ห่างจากการรับประทานยาอื่น ๆ เป็นเวลา 1 ชั่วโมง นอกจากนี้ยากกลุ่ม GLP-1 RA อาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเมื่อได้รับควบคู่กับยาฉีดอินซูลิน หรือยากกลุ่ม sulfonylurea ซึ่งมีกลไกกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน และควรมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสม เมื่อจำเป็นต้องใช้ร่วมกันในผู้ป่วยเบาหวาน

สรุป

ยากกลุ่ม GLP-1 RA ที่มีข้อบ่งใช้ในการลดน้ำหนักคือ ยา liraglutide และยา semaglutide ในขนาดสูง ซึ่งมีรายงานถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยสำหรับการรักษาโรคอ้วนโดยเห็นย่นานำให้น้ำหนักตัวลดลงรวมถึงช่วยควบคุมน้ำหนักตัวที่ลดลงในระยะยาวในผู้ป่วยโรคอ้วนและผู้ที่มิโรคเบาหวานร่วมด้วย โดยมีประสิทธิภาพสูงสุดเมื่อใช้ยาควบคู่กับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการบริโภคอาหารและออกกำลังกาย ผ่านกลไกชะลอการเคลื่อนตัวของอาหารไปสู่ลำไส้เล็ก ทำให้รู้สึกอิ่มนานขึ้น ลดความอยากอาหาร นอกจากลดน้ำหนักแล้ว ยากกลุ่ม GLP-1 RA ยังส่งผลดีต่อค่าบ่งชี้ทางเมตาบอลิกต่าง ๆ เช่น ระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด ความดันโลหิต ค่าบ่งชี้การอักเสบ เป็นต้น ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ายา semaglutide มีประสิทธิภาพที่เหนือกว่ายา liraglutide ในการลดน้ำหนัก อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารของยากกลุ่ม GLP-1 RA โดยเฉพาะอาการคลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย เป็นหนึ่งในปัจจัยที่อาจเป็นข้อจำกัดการใช้ยาในผู้ป่วยบางราย อย่างไรก็ตาม

จากผลการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม GLP-1 RA ที่เหนือกว่ายาอื่น ๆ ที่มีข้อบ่งใช้เดียวกัน ในอนาคตอาจมีการอนุมัติการใช้ยาในกลุ่ม GLP-1 RA ชนิดรับประทานเพื่อข้อบ่งใช้ในการลดน้ำหนักเพิ่มเติม ซึ่งจะส่งผลให้การบริภารยาที่มีความสะดวกเพิ่มมากขึ้น ทั้งนี้การเลือกใช้ยาเพื่อวัตถุประสงค์ในการลดน้ำหนักควรคำนึงถึงข้อห้ามใช้และอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

เอกสารอ้างอิง

1. วิชัย เอกพลากร, หทัยชนก พรอคเจริญ และ วราภรณ์ เสถียร นพเก้า. การสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 6 พ.ศ. 2562-2563. กรุงเทพฯ : คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล; 2564.
2. สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์. แนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและดูแลรักษาโรคอ้วน. กระทรวงสาธารณสุข. กรุงเทพฯ: ชุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2553.
3. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Prescription medications to treat overweight & obesity [Internet]. 2021 [updated 2021 Jun; cited 2022 Sep 7]. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/healthinformation/weight-management/prescription-medications-treat-overweight-obesity>.
4. Neumiller JJ. Incretin-based therapies. *Med Clin North Am.* 2015; 99(1):107-29.
5. Hughes S, Neumiller JJ. Oral semaglutide. *Clin Diabetes.* 2020; 38(1):109-11.
6. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves weight management drug for patients aged 12 and older [Internet]. 2020 [updated 2022 Jun 15; cited 2022 Sep 7]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-weight-management-drug-patients-aged-12-and-older>.
7. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new drug treatment for chronic weight management, first since 2014 [Internet]. 2021[updated 2021 Jun 4; cited 2022 Sep 7]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>.
8. Petersen J, Strømgaard K, Frølund B, Clemmensen C. Designing poly-agonists for treatment of metabolic diseases: Challenges and opportunities. *Drugs.* 2019; 79(11):1187-97.
9. Singh G, Krauthamer M, Bjälme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med.* 2022; 70(1):5-13.
10. Knudsen LB, Secher A, Hecksher-Sørensen J, Pyke C. Long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists have direct access to and effects on pro-opiomelanocortin/cocaine- and amphetamine-stimulated transcript neurons in the mouse hypothalamus. *J Diabetes Investig.* 2016; 7(Suppl 1):56-63.
11. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide 1 receptor agonists. *Adv Ther.* 2021; 38(6):2821-39.
12. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015; 373(1):11-22.
13. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Gaal Lø, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017; 389(10077):1399-409.
14. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314(7):687-99.
15. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37(11):1443-51.

16. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes*. 2016; 40(8):1310-9.
17. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016; 315(22):2424-34.
18. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*. 2020; 46(2):100-9.
19. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 397(10278):971-84.
20. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021; 384(11):989-1002.
21. Garvey WT, Bhatta RL, Buscemi M, Christensen S, Frias LN, Jódar JP, et al. Two year effect of semaglutide 2.4 mg vs. placebo in adults with overweight or obesity: STEP 5. Proceedings of the 39th Annual Meeting of The Obesity Society (TOS), Obesity Week; 2021 Nov 1–5; virtual meeting.
22. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, Ogawa W, et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; 10(3):193-206.
23. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022; 327(2):138-50.
24. Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract*. 2017; 3(1):3-14.
25. Maideen NM. Pharmacologically relevant drug interactions of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *J Anal Pharm Res*. 2019; 8(2):51-3.
26. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 325(14):1403-13.
27. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 325(14):1414-25.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-019-11-2565

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 24 พฤศจิกายน 2565

วันที่หมดอายุ: 23 พฤศจิกายน 2566

Cefiderocol ทางเลือกสำหรับแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา

มัลลิกา (ไตรเดช) ขมนาวัง

ภ.บ., Ph.D. (Microbiology)

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

การดื้อยาด้านจุลชีพจัดเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่ส่งผลกระทบต่อทั่วโลก ซึ่งมีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาและนำไปสู่การสูญเสียทางเศรษฐกิจและสังคม ในช่วงเวลาที่ผ่านมาจะเห็นได้ว่าแบคทีเรียแกรมลบมักเกี่ยวข้องกับอัตราการดื้อยาที่เพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อในกลุ่ม carbapenem resistant (CR) และสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาหลายชนิด (Multidrug resistant; MDR) เนื่องจากในปัจจุบันมียาตัวเลือกสำหรับการรักษาการติดเชื้อเหล่านี้อยู่จำกัด ยา cefiderocol จัดเป็นยาในกลุ่ม siderophore cephalosporins ที่ทนต่อเอนไซม์ β -lactamases และมีศักยภาพที่ในการเป็นทางเลือกสำหรับการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่หลากหลาย เช่น Enterobacteriaceae, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* และ *Stenotrophomonas maltophilia* รวมถึงสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาหลายชนิด ยานี้ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่ซับซ้อน (complicated urinary tract infections) ในปี ค.ศ. 2019 และในปีต่อมาสำหรับรักษาโรคปอดบวมที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital-acquired bacterial pneumonia) และโรคปอดบวมจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated bacterial pneumonia) ที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมลบ ในบทความนี้จึงมุ่งเน้นการสรุปข้อมูลสำคัญที่เกี่ยวข้องกับยาชนิดใหม่นี้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อดื้อยา เพื่อเป็นแนวทางการรักษาโรคติดเชื้อดื้อยาในปัจจุบัน

คำสำคัญ

cefiderocol, carbapenem, การดื้อยา, โรคติดเชื้อ, แบคทีเรียแกรมลบ

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านทราบประเด็น ดังนี้

1. เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ทราบข้อมูลสำคัญที่เกี่ยวข้องกับยาชนิดใหม่สำหรับการติดเชื้อดื้อยา
2. เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ทราบแนวโน้มและกลไกการดื้อยาของยา cefiderocol
3. เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ทราบแนวทางการรักษาโรคติดเชื้อดื้อยาในปัจจุบัน

บทนำ

การดื้อยาต้านจุลชีพ (antimicrobial resistance) ของแบคทีเรียได้ทวีความรุนแรงและมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง การแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพจึงจัดเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขสำคัญที่ไม่จำกัดอยู่เพียงในประเทศ ในปี ค.ศ. 2017 องค์การอนามัยโลกได้จัดระดับแบคทีเรียดื้อยาที่มีความจำเป็นเร่งด่วนในการค้นหาใหม่ในการรักษาออกเป็น 3 ระดับ (ตารางที่ 1) โดยเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อยา carbapenem ถูกจัดความสำคัญไว้ในระดับวิกฤตที่ต้องการยาต้านจุลชีพชนิดใหม่ เพื่อใช้ในการรักษาโดยด่วน¹ นอกจากนี้เชื้อเหล่านี้แล้ว ยังมี *Stenotrophomonas maltophilia* เชื้อแบคทีเรียแกรมลบอีกสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยามาก เนื่องจากดื้อต่อ carbapenem และยาปฏิชีวนะ β -lactam ชนิดอื่น ๆ อีกทั้งยังพบแพร่กระจายมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง² สำหรับยาใหม่ที่มีการนำมาใช้ เช่น ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, plazomicin และ eravacycline ยาต้านจุลชีพเหล่านี้จัดอยู่ในกลุ่มยาปฏิชีวนะหลัก ได้แก่ β -lactams, aminoglycosides และ tetracyclines โดยมีคุณสมบัติเฉพาะตัวเหนือกลไกการดื้อยาบางอย่างที่พบในแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยาหลายชนิด

อย่างไรก็ตาม ยาเหล่านี้ยังคงมีข้อจำกัดในการใช้ เช่น การใช้ยาในกลุ่ม β -lactam ร่วมกับสารยับยั้งเอนไซม์ β -lactamase ชนิดใหม่จะให้ผลดีต่อเอนไซม์บางชนิดเท่านั้น เช่น serine carbapenemases บางชนิด แต่ไม่ส่งผลต่อ metallo- β -carbapenemases ส่วนยากลุ่มอื่นก็ให้ผลไม่ดีกับแบคทีเรียกลุ่ม non-fermenter³

สำหรับยา cefiderocol จัดเป็นยาในกลุ่ม cephalosporin ที่พัฒนาขึ้นใหม่โดยออกฤทธิ์ต้านแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยา carbapenem ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ที่ด้วยาแทรกซึมผ่าน iron transporter และเพิ่มความทนทานต่อการถูกทำลายด้วยเอนไซม์ carbapenemases เกือบทุกกลุ่ม รวมทั้ง serine carbapenemases และ metallo- β -carbapenemases เช่น New Delhi metallo- β -lactamase (NDM), verona metallo- β -lactamase (VIM) และ imipenemase metallo- β -lactamase (IMP) จึงทำให้ยานี้ออกฤทธิ์ต้านแบคทีเรียแกรมลบรวมไปถึง Enterobacteriaceae และ non-fermenter ได้เกือบทุกชนิด^{4,5}

ลักษณะโครงสร้างทางเคมี

ยา cefiderocol ถูกพัฒนามาจากยาในกลุ่ม cephalosporin (ตารางที่ 2) จึงมีโครงสร้างหลักเป็น 6-membered dihydrothiazine ring และมีส่วนโครงสร้างสำคัญที่คล้ายคลึงกับยา ceftazidime และยา cefepime (รูปที่ 1) โดยที่ตำแหน่งที่ C-7 จะมีกลุ่ม amino-acyl ที่มี aminothiazole ring และ carboxypropyl-oxy-imino chain จับอยู่กับ alpha carbon ซึ่ง aminothiazole ring นี้มักพบใน extended-spectrum cephalosporins และเป็นส่วนที่ออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมลบนั่นเอง ในขณะที่ carboxypropyl-oxy-imino chain เกี่ยวข้องกับความทนทานต่อการถูกทำลายด้วยเอนไซม์ β -lactamases และการเพิ่มประสิทธิภาพของยาต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบด้วย⁶ ส่วนที่ cefiderocol ต่างจากยา ceftazidime และยา cefepime จะอยู่ที่ตำแหน่ง C-3 โดยจะมี catechol 2-chloro-3,4-

dihydroxybenzoic acid จับกับ pyrrolidine ring เกิดเป็น quaternary ammonium ซึ่งการเพิ่มส่วนนี้ในโครงสร้างจะช่วยเพิ่มปริมาณยาใน periplasm จากการจับกับ ferric iron ด้วยส่วน hydroxy group ที่ตำแหน่งที่ 3 และ 4 ของ aromatic ring นอกจากนี้ pyrrolidine ring ยังมีส่วนช่วยให้ยานี้ละลายน้ำได้ดีขึ้นอีกด้วย⁷

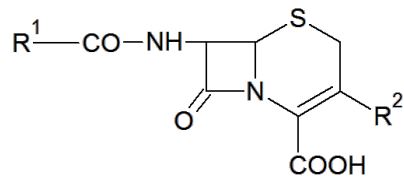
กลไกการออกฤทธิ์

ยา cefiderocol มีโครงสร้างหลักเป็น cephalosporin และมี catechol ซึ่งเป็นตัวช่วยในการจับธาตุเหล็ก (Fe^{3+}) ที่มีประสิทธิภาพ กลไกหลักของยานี้ คือการออกฤทธิ์โดยการเป็น siderophore ซึ่งยานี้จะผ่านเข้าเซลล์แบคทีเรียโดยจับกับ iron transporter ที่เยื่อหุ้มชั้นนอกของแบคทีเรีย และผ่านเข้าสู่ส่วน periplasm จึงหลีกเลี่ยงการถูกทำลายโดยเอนไซม์ β -lactamases ได้ ซึ่งถือเป็นกลไกการนำส่งยาที่มีประสิทธิภาพส่งผลให้ยาเข้าสู่ periplasm ของเชื้อใน

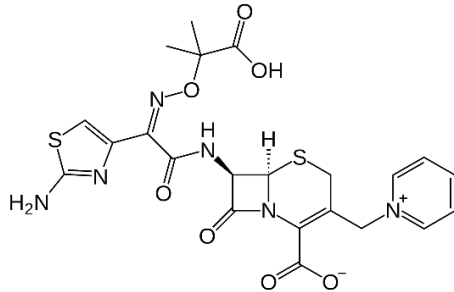
ปริมาณมาก ตัวอย่างระบบขนส่งธาตุเหล็กที่เกี่ยวข้องกับการนำส่งยานี้ในแบคทีเรีย เช่น PiuA ใน *P. aeruginosa*⁷ และ CirA/Fiu ใน *E. coli*⁹ หลังจากนั้นยาจะเข้าจับกับ penicillin-binding proteins (PBP) โดยมี PBP-3 เป็นหลัก คล้ายกับยาในกลุ่ม oxyimino-cephalosporins และเกิดการยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ส่วน peptidoglycan ของแบคทีเรีย ทำให้เซลล์ตายในที่สุด ซึ่งในจุดนี้จะต่างจากยาในกลุ่ม β -lactam ชนิดอื่น ๆ ที่ผ่านผนังเซลล์แบคทีเรียแกรมลบโดยกระบวนการ passive diffusion ผ่าน porins เมื่อเปรียบเทียบกับความสามารถในการยับยั้ง PBP3 ของยานี้ พบว่ามีค่า IC_{50} ต่อ *E. coli* และ *P. aeruginosa* เท่ากับ 0.04 และ 0.06 mg/l เทียบกับยา ceftazidime ที่ให้ค่า IC_{50} ต่อ *E. coli* และ *P. aeruginosa* เท่ากับ 0.45 และ 0.09 mg/l ตามลำดับ และนอกเหนือจาก PBP3 แล้ว ยา cefiderocol ยังสามารถยับยั้ง PBP1a, PBP1b, และ PBP2 ใน *E. coli* และ *P. aeruginosa* ได้อีกด้วย⁹

ตารางที่ 1 WHO priority pathogens ที่จำเป็นสำหรับการคิดค้นยาใหม่¹

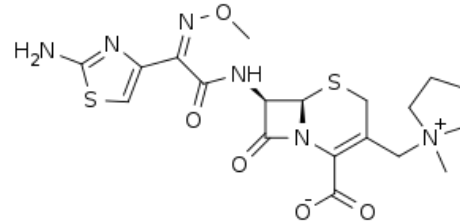
<p>Priority 1: CRITICAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter baumannii</i>, carbapenem-resistant • <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, carbapenem-resistant • <i>Enterobacteriaceae</i>, carbapenem-resistant, ESBL-producing
<p>Priority 2: HIGH</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Enterococcus faecium</i>, vancomycin-resistant • <i>Staphylococcus aureus</i>, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant • <i>Helicobacter pylori</i>, clarithromycin-resistant • <i>Campylobacter</i> spp., fluoroquinolone-resistant • <i>Salmonellae</i>, fluoroquinolone-resistant • <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant
<p>Priority 3: MEDIUM</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i>, penicillin-non-susceptible • <i>Haemophilus influenzae</i>, ampicillin-resistant • <i>Shigella</i> spp., fluoroquinolone-resistant



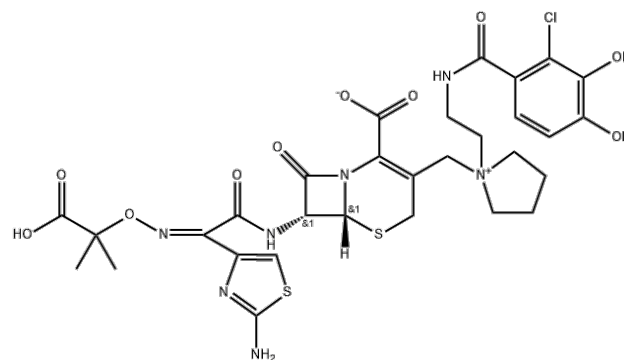
6-membered dihydrothiazine ring



Ceftazidime



Cefepime



Cefiderocol

รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยาในกลุ่ม cephalosporins

ตารางที่ 2 ยาในกลุ่ม cephalosporins ในรุ่นต่าง ๆ⁸

1 st generations	2 nd generations	3 rd generations	4 th generations	5 th generations
Cefazolin	Cefamandole	Cefotaxime	Cefepime	Ceftaroline
Cephalothin	Cefuroxime	Ceftazidime		Ceftobiprole
Cephapirin	Cefoxitin	Ceftriaxone		
Cephalexin	Cefotetan	Cefdinir		
Cefadroxil	Cefmetazole	Ceftizoxime		
Cefradine	Cefaclor	Cefoperazone		
Cefalotin	Cefprozil	Cefixime		
	Cefpodoxime			
	Loracarbef			

ขอบข่ายการออกฤทธิ์

การศึกษาผลของยา cefiderocol ในหลอดทดลองต่อแบคทีเรียชนิดต่าง ๆ ในลักษณะ multinational surveillance มีหลายรายงาน เช่น SIDERO-WT ซึ่งเป็นการศึกษาในฝั่งอเมริกาเหนือและยุโรป หรือ SIDERO-CR ที่มุ่งศึกษาเชื้อที่ดื้อต่อยา carbapenem ครอบคลุมอเมริกาเหนือและใต้ ยุโรป รวมถึงแถบเอเชียแปซิฟิก โดยผลของการศึกษาของ SIDERO-WT ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2014-2016 รายงานว่ายานี้ออกฤทธิ์ได้ดีมากต่อแบคทีเรียแกรมลบชนิดต่าง ๆ โดยมีค่า MIC₉₀ อยู่ในช่วง 0.25-1 µg/ml สำหรับ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* และ *S. maltophilia* เป็นที่น่าสังเกตว่า MIC₉₀ ของ *A. baumannii* นั้นมีการเพิ่มขึ้น 2 เท่าทุกปีตลอดระยะเวลาในการศึกษา^{10,11} ในขณะที่การศึกษาของ SIDERO-CR กับเชื้อที่ดื้อต่อยา carbapenem ชนิดต่าง ๆ ก็รายงานถึงผล MIC₉₀ ของยา cefiderocol ต่อเชื้อ Enterobacteriaceae (CRE) ในช่วง ≤ 4 µg/ml ส่วน MDR

A. baumannii, MDR *P. aeruginosa* และ MDR *S. maltophilia* นั้นมีค่า MIC₉₀ อยู่ที่ 8, 1 และ 0.25 µg/ml ตามลำดับ¹⁰ (ตารางที่ 3)

สำหรับประเด็นข้อดีของยา cefiderocol ที่เหนือกว่าการใช้ยาในกลุ่ม β-lactam ร่วมกับสารยับยั้งเอนไซม์ β-lactamases ชนิดใหม่ คือครอบคลุมเชื้อที่สร้างเอนไซม์ β-lactamases หลากหลายชนิด โดยการศึกษาของ SIDERO-CR แสดงให้เห็นว่า cefiderocol ออกฤทธิ์ต้านเชื้อที่สร้างเอนไซม์ carbapenemases ได้หลากหลาย ได้แก่ carbapenemase class A เช่น KPC และ Guiana extended-spectrum β-lactamase (GES), class B เช่น VIM, NDM, และ IMP รวมทั้ง class D เช่น OXA-23, -24/40, -48, และ -58) โดยมีค่า MIC₉₀ ประมาณ 0.5-8 µg/ml ซึ่งคุณสมบัติของยานี้ที่มีผลต่อเชื้อแกรมลบที่สร้างเอนไซม์ carbapenemase class B นั้นทำให้อานี้ได้รับสนใจว่าการใช้ยาในกลุ่ม β-lactam ร่วมกับสารยับยั้งเอนไซม์ β-lactamases ชนิดใหม่^{13,14}

ตารางที่ 3 ขอบข่ายการออกฤทธิ์ของยา cefiderocol จากการศึกษา SIDERO-WT และ SIDERO-CR^{10,12}

แบคทีเรีย	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Escherichia coli</i>	0.5-1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.5
<i>Serratia marcescens</i>	0.25-0.5
Meropenem-nonsusceptible Enterobacteriaceae	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.5
MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1-4
MDR <i>Acinetobacter baumannii</i>	8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0.25-0.5
<i>Burkholderia cepacia</i>	0.03-1
Meropenem-nonsusceptible <i>Burkholderia cepacia</i>	2

ขนาดและข้อบ่งใช้ของยา cefiderocol

ยา cefiderocol เป็นยาชนิดที่ได้รับการรับรองสำหรับการรักษาแบคทีเรียแกรมลบในผู้ป่วยติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะที่ซับซ้อน (Complicated urinary tract infections, cUTIs) รวมถึง pyelonephritis และโรคปอดบวมที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลหรือการใช้เครื่องช่วยหายใจ (HAP หรือ VAP) ในสหรัฐอเมริกา และสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมลบชนิดแอโรบิกในผู้ใหญ่กรณีที่มียาเพื่อการรักษาที่จำกัดในสหภาพยุโรป โดยขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยที่สภาวะการทำงานของไตปกติ คือ 2 g ทุก 8 ชม. (3 ชม. Infusion) เป็นเวลา 5-14 วัน เนื่องจาก cefiderocol ถูกขับออกทางไตในรูปแบบเดิมเป็นส่วนใหญ่ จึงจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องหรือการทำงานของไตที่เพิ่มขึ้นและในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายหรือต้องฟอกไตด้วย^{15,16}

อาการไม่พึงประสงค์ของยา cefiderocol

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา cefiderocol ที่พบทั่วไป ได้แก่ ปวดศีรษะ ท้องเสียหรือท้องผูก ผื่นแดงหรือการเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีด ไอ คลื่นไส้ อาเจียน ปริมาณแคลเซียม/แมกนีเซียมในเลือดต่ำ ค่าเอนไซม์ตับสูงผิดปกติ นอกจากนี้ยังมีอาการที่อาจเกิดจากการใช้ยานี้ เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม cephalosporin เช่น ปฏิกิริยา hypersensitivity อูจจาระร่วงที่เกิดจากเชื้อ *Clostridium difficile* อาการชักหรือผลข้างเคียงทางระบบประสาท¹⁵

ประสิทธิภาพในการรักษาของยา cefiderocol

ประสิทธิภาพของยา cefiderocol นั้นมีการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญ คือ APEKS และ CREDIBLE-CR โดย APEKS จะแบ่งการศึกษออกเป็น 2 กลุ่ม คือ APEKS-cUTI ในผู้ป่วยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่ซับซ้อนและ APEKS-NP ในผู้ป่วยปอดบวมที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล แต่จะรวมผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยา carbapenem ในขณะที่ CREDIBLE-CR จะรวมเฉพาะผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่ดื้อ

ต่อยา carbapenem อย่างไรก็ตาม ใน APEKS-cUTI และ APEKS-NP พบว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อที่ดื้อต่อยา carbapenem ภายหลังการสุ่มตัวอย่างในผู้ป่วยหลายราย

การศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่ซับซ้อนของงานวิจัย APEKS-cUTI (n=371) ซึ่งการติดเชื้อส่วนใหญ่มีสาเหตุจาก *E. coli* (63%) ตามมาด้วย *K. pneumoniae* (20%) พบว่าการให้ยา cefiderocol 2 g ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 7-14 วัน ให้ผลในการรักษาไม่ต่างจากกลุ่มที่ได้รับ imipenem/cilastatin 1 g ทุก 8 ชั่วโมง และในการศึกษา CREDIBLE-CR (n=22) ที่สุ่มให้ cefiderocol 2 g ทุก 8 ชั่วโมง เทียบกับการให้ยาสูตรผสมที่ดีที่สุดเป็นเวลา 7-14 วัน แสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ได้รับยา cefiderocol ให้ผลการรักษาทางคลินิกที่ดีเมื่อเทียบกับการให้ยาสูตรผสมที่ดีที่สุด นอกจากนี้จากผลการศึกษาในผู้ป่วยปอดบวมที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลของ APEKS-NP ที่มีสาเหตุจากเชื้อ *K. pneumoniae* (32%), *P. aeruginosa* (16%), *A. baumannii* (16%) และ *E. coli* (14%) ก็ให้ผลการรักษาที่ไม่ต่างกันระหว่างการให้ cefiderocol หรือ meropenem 2 g ทุก 8 ชั่วโมง เช่นเดียวกับผลการรักษาภายหลังได้รับยา cefiderocol ก็ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับยาสูตรผสมที่ดีที่สุดในการศึกษา CREDIBLE-CR ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ *A. baumannii*^{17,18}

การแปลผลการดื้อต่อยา cefiderocol

การแปลผลความไวของเชื้อต่อยาสำหรับยา cefiderocol นั้นแตกต่างกันไปตามสถาบันอ้างอิง เช่น US FDA, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) และ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) สำหรับ breakpoints ของ Enterobacteriaceae, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* และ *S. maltophilia* โดย CLSI มีค่า susceptible ≤ 4 mg/L, intermediate 8 mg/L และ resistant ≥ 16 mg/L ในขณะที่ breakpoints ของ EUCAST สำหรับ Enterobacteriaceae and *P. aeruginosa* มีค่า susceptible ≤ 2 mg/L และ resistant > 2 mg/L

ส่วน US FDA breakpoints สำหรับ Enterobacteriaceae นั้นมีการขยับจากปี ค.ศ. 2019 มีค่า susceptible ≤ 2 mg/L, intermediate 4 mg/L และ resistant ≥ 8 mg/L เป็น susceptible ≤ 4 mg/L, intermediate 8 mg/L, และ resistant ≥ 16 mg/L ในปี ค.ศ. 2020 และกำหนดค่าเพิ่มเติมสำหรับ *A. baumannii* ว่า susceptible ≤ 1 mg/L และ resistant ≥ 4 mg/L ส่วน *P. aeruginosa* ยังคงค่าเดิมคือ susceptible ≤ 1 mg/L และ resistant ≥ 4 mg/L¹⁹

กลไกการดื้อต่อยา cefiderocol

ยาในกลุ่ม β -lactam โดยเฉพาะการดื้อต่อ carbapenem ในแบคทีเรียแกรมลบ สามารถเกิดขึ้นได้เนื่องจากกลไกที่หลากหลาย เช่น การทำลายยาโดยเอนไซม์ β -lactamases การกลายพันธุ์ของ PBP การขับยาออกจากเซลล์ และการลดการซึมผ่านของยาเนื่องจากการสูญเสียหรือการกลายพันธุ์ของเยื่อหุ้มชั้นนอก โดยทั่วไปแล้วสำหรับเชื้อในกลุ่ม Enterobacterales²⁰ การสร้างเอนไซม์ β -lactamases มาทำลายยาจัดเป็นกลไกหลักที่สำคัญที่ทำให้เชื้อดื้อต่อยาต้านจุลชีพ ซึ่งถึงแม้ว่า cefiderocol จะจัดว่าเป็นยาต้านแบคทีเรียตัวใหม่ที่มีการนำมาใช้ แต่ก็มีรายงานการพบการดื้อยาอยู่บ้างแล้ว โดยพบว่าเชื้อลำดับต้น ๆ ที่เกิดการดื้อต่อยานี้คือ *A. baumannii* ตามมาด้วย Enterobacteriaceae นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า การแสดงออกของเอนไซม์ metallo- β -lactamases เช่น inosine 5'-monophosphate (IMP), Verona integron-mediated metallo- β -lactamase (VIM) และ New Delhi metallo- β -lactamase (NDM) มีความสัมพันธ์กับอัตราการดื้อต่อยา cefiderocol ที่สูงขึ้นของเชื้อ ในขณะที่เชื้อที่แสดงการดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems มีผลเพียงเล็กน้อยต่ออัตราการดื้อยา¹¹

ในแบคทีเรียแกรมลบที่สร้างเอนไซม์ carbapenemase พบว่า การสูญเสีย Omp35 และ Omp36 porin ใน *K. pneumoniae* และการเพิ่มปริมาณ MexA-MexB-OprM efflux pump ใน *P. aeruginosa* ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงฤทธิ์

ของยานี้ ในทางตรงกันข้ามการกลายพันธุ์ของ TonB dependent iron transporter อาจส่งผลต่อความไวต่อ cefiderocol²¹ กลไกการดื้อต่อยานี้เกี่ยวข้องกับโปรตีนเยื่อหุ้มชั้นใน TonB-ExbB-ExbD ที่เกี่ยวข้องกับระบบควบคุมที่ส่งผลต่อพลังงานที่จำเป็นสำหรับการขนส่งธาตุเหล็ก ด้วยเหตุนี้จึงส่งผลต่อยา cefiderocol²² Ito และคณะได้ศึกษาผลของ PiuA iron transporter ต่อการดูดซึมยา cefiderocol ใน *P. aeruginosa* พบว่าการกลายพันธุ์ของ PiuA iron transporter มีผลเพิ่มค่า MIC ของเชื้อต่อยานี้ ซึ่งบ่งชี้ว่าเป็นกลไกสำคัญที่มีผลต่อการดื้อต่อยานี้ใน *P. aeruginosa²³ นอกจากนี้ เมื่อศึกษาผลของ CirA และ Fiu iron transporter ต่อยา cefiderocol ใน *E. coli* พบว่า การกลายพันธุ์ที่ยีนทั้งสองนี้ส่งผลให้ค่า MIC ของเชื้อเพิ่มขึ้น แต่การกลายพันธุ์ที่ยีนใดยีนหนึ่งนั้นกลับไม่มีผลหรือมีผลเพียงเล็กน้อยต่อการดื้อยา²⁴ Yamano และคณะ รายงานว่าการกลายพันธุ์ของระบบควบคุมองค์ประกอบ BaeSR และ OmpR/EnvZ รวมถึงโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการขนส่งธาตุเหล็กเป็นกลไกการดื้อยาที่เกี่ยวข้องกับการทำให้ *K. pneumoniae* ดื้อต่อยา cefiderocol²⁵ และจากการศึกษาของกลุ่มเดียวกันนี้ พบว่าการแสดงออกของยีน blaPER และ blaNDM พร้อมกันมีผลต่อค่า MIC ของ cefiderocol แต่การแสดงออกของยีนใดยีนหนึ่งนั้นไม่ส่งผลต่อความไวของเชื้อต่อยานี้ เช่นเดียวกับการรบกวนการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการขนส่งธาตุเหล็กของแบคทีเรีย เช่น *pujA*, *pirA*, และ *fiuA* ใน *K. pneumoniae* และ *A. baumannii*²⁶ จะเห็นได้ว่า นอกเหนือจากการสร้างเอนไซม์ β -lactamases แล้ว การเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบในการขนส่งธาตุเหล็กก็ส่งผลต่อการดื้อต่อยา cefiderocol ในแบคทีเรียแกรมลบเช่นกัน*

บทสรุป

ยา cefiderocol มีกลไกที่เป็นจุดเด่น คือการเข้าเซลล์ด้วยคุณสมบัติการเป็น siderophore จึงสามารถนำส่งยาในปริมาณยาสูงไปสู่ตำแหน่งออกฤทธิ์ได้ นอกจากนี้ความสามารถ

ในการทนต่อเอนไซม์ β -lactamases ทั้งกลุ่ม metallo- และ serine- β -lactamases ก็ทำให้ยานี้มีคุณสมบัติโดดเด่นเหนือกว่ายาอื่นในปัจจุบัน จึงเหมาะกับการนำมาใช้กับแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา เช่น ESBL-Enterobacterales, CR-Enterobacterales, MDR-A. *baumannii*, MDR-P. *aeruginosa* รวมถึง *S. maltophilia* ที่ก่อปัญหาการดื้อยาที่รุนแรงในโรงพยาบาลในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม การเกิดการกลายพันธุ์ที่ยีนที่เกี่ยวข้องของการสร้างเอนไซม์ β -lactamases และการขนส่งธาตุเหล็กก็อาจนำไปสู่การดื้อต่อยานี้ จึงพบรายงานการดื้อยาในบางภูมิภาค ดังนั้นการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล และการติดตามเฝ้าระวังการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบจึงยังคงมีความสำคัญและจำเป็นต้องดำเนินการต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017. Available at: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf. Accessed 2 November 2022.
- Looney WJ, Narita M, Mühlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:312-23.
- Watkins RR, Van Duin D. Current trends in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. *F1000Res* 2019;8. doi: 10.12688/f1000research.16517.2.
- Ito-Horiyama T, Ishii Y, Ito A, et al. Stability of novel siderophore cephalosporin S-649266 against clinically relevant carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60:4384-6.
- Poirel L, Kieffer N, Nordmann P. Stability of cefiderocol against clinically significant broad-spectrum oxacillinases. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52:866-7.
- Dunn G. Ceftizoxime and other third-generation cephalosporins: structure-activity relationships. *J Antimicrob Chemother.* 1982; 10(Suppl C):1-10.
- Ito A, Nishikawa T, Matsumoto S, et al. Siderophore cephalosporin cefiderocol utilizes ferric iron transporter systems for antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60: 7396-401.
- Schleiss MR. Principles of antimicrobial therapy. In: Kliegman RM, *Nelson Textbook of Pediatric*. 21th Ed. Philadelphia: Saunders. 2020; 1414-1429.e1.
- Ito A, Sato T, Ota M, et al. In vitro antibacterial properties of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, against Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62:e01454-17.
- Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, et al. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against a recent collection of clinically relevant gram-negative bacilli from North America and Europe, including carbapenem-nonsusceptible isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61:e00093-17.
- Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, et al. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against carbapenem nonsusceptible and multidrug-resistant isolates of gram-negative bacilli collected worldwide in 2014 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62:e01968-17.
- Karlowisky JA, Hackel MA, Tsuji M, et al. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against gram-negative bacilli isolated by clinical laboratories in North America and Europe in 2015–2016: SIDERO-WT-2015. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53:456-66.
- Kazmierczak KM, Tsuji M, Wise MG, et al. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem non-susceptible gram-negative bacilli,

- including serine carbapenemase-and metallo- β -lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53:177-84.
14. Tsuji M, Kazmierczak KM, Hackel M, et al. Cefiderocol susceptibility profiling against a global collection of gram-negative bacteria containing serine- and metallo-carbapenemase genes. Poster presented at: 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam, Netherlands, 13-16 April 2019. Poster 1853.
 15. Shionogi Inc. FETROJA (cefiderocol) for injection, for intravenous use: US prescribing information. 2020. <https://www.fetroja.com/>. Accessed 11 May 2021.
 16. European Medicines Agency. Fetroja 1 g powder for concentrate for solution for infusion: EU summary of product characteristics. 2020. <https://www.ema.europa.eu/>. Accessed 2 November 2022.
 17. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(2):213-5.
 18. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2020; 21(2): 226-40.
 19. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoints for Cefiderocol From EUCAST. Addendum (May 2020) to EUCAST Breakpoint Tables V.10.0. Breakpoints to be Included in EUCAST Breakpoint Tables v 11.0, January 2021. (2020).
 20. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22:161-82.
 21. Schalk IJ, Mislin GL, Brillet K. Structure, function and binding selectivity and stereoselectivity of siderophore-iron outer membrane transporters. *Curr Top Membr*. 2012; 69:37-66.
 22. Streling AP, Al Obaidi MM, Lainhart WD, et al. Evolution of cefiderocol non-susceptibility in *Pseudomonas aeruginosa* in a patient without previous exposure to the antibiotic. *Clin Infect Dis*. 2021; 73:e4472-e4474.
 23. Ito A, Nishikawa T, Matsumoto S, et al. S-649266, a novel siderophore cephalosporin: II. Impact of active transport via iron regulated outer membrane proteins on resistance selection. In: 54th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.; Washington, DC. 2014.
 24. Ito A, Toba S, Nishikawa T, et al. Contribution of active iron transporters and binding ability to penicillin binding proteins of cefiderocol (S-649266) to its antibacterial/bactericidal activity against *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. In: ASM Microbe 2017; New Orleans. 2017.
 25. Yamano Y, Nakamura R, Takemura M, et al. 1455. Potential Mechanisms of Cefiderocol MIC Increase in Enterobacterales in in vitro Resistance Acquisition Studies. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7(Suppl 1):S730.
 26. Yamano Y, Takemura M, Kazmierczak K, et al. 1452. Molecular Profile of β -Lactamase Genes and Siderophore-Dependent Iron Transporter Genes of Cefiderocol High MIC Isolates from SIDERO-WT Studies. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7(Suppl 1):S728-9.



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัส 1002-1-000-020-12-2565

จำนวน 2 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 20 ธันวาคม 2565

วันที่หมดอายุ: 19 ธันวาคม 2566

เอนไซม์กลูโคไคเนส เป้าหมายใหม่ของการพัฒนายารักษาเบาหวาน (Glucokinase: A Novel Target for Antidiabetic Drugs Development)

ศุภรัตน์ สุวิชาพานิชย์

ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยาและวิทยาศาสตร์ชีวโมเลกุล), ป.ร.ด. (พันธุศาสตร์มนุษย์)

ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) เป็นความผิดปกติของกระบวนการเมตาบอลิซึม เนื่องมาจากการเสื่อมของเบต้าเซลล์ การรักษาด้วยยารักษาเบาหวานในปัจจุบัน ยังไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยควบคุมระดับน้ำตาลให้ถึงเป้าหมายได้ เมื่อไม่นานมานี้ นักวิจัยได้ให้ความสนใจเป้าหมายใหม่ในการรักษาเบาหวานนั่นคือ เอนไซม์กลูโคไคเนส ซึ่งทำหน้าที่ในตรวจจับสน้ำตาลในเลือด และควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้กลับมาอยู่ในระดับปกติ ดังนั้นจึงมีการคิดพัฒนายา ซึ่งกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ชนิดนี้โดยเรียกกลุ่มนี้ว่า Glucokinase activator (GKA) และในกลุ่มนี้ ยา Dorzagliatin อยู่ระหว่างการวิจัยทางคลินิก Phase III และ PB-201 TTP399 และ AZD-1656 อยู่ระหว่างการวิจัยทางคลินิก Phase II บทความฉบับนี้มีจุดมุ่งหมายในการอธิบายหน้าที่และการทำงานของเอนไซม์กลูโคไคเนส การนำเอนไซม์กลูโคไคเนสมาใช้เป็นเป้าหมายของยารักษาเบาหวาน การศึกษาประสิทธิภาพของ GKA ในสัตว์ทดลอง จนกระทั่งการศึกษาทางคลินิกของ GKA

คำสำคัญ

Type 2 diabetes, T2DM, Glucokinase, Antidiabetic drugs, Glucokinase activator, GKA

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านทราบประเด็น ดังนี้

1. เข้าใจโครงสร้างและหน้าที่ของเอนไซม์กลูโคโคเคนสในสภาวะปกติ
2. อธิบายความเกี่ยวข้องระหว่างเอนไซม์กลูโคโคเคนสกับโรคเบาหวาน
3. เข้าใจการประยุกต์ใช้เอนไซม์กลูโคโคเคนสในการรักษาโรคเบาหวานและรู้จักยา Glucokinase activators ที่อยู่ระหว่างการศึกษาด้านคลินิก

บทนำ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus: T2DM) เป็นความผิดปกติของกระบวนการเมตาบอลิซึม (metabolism) ที่พบการหลังฮอร์โมนอินซูลินลดลง เนื่องมาจากการเสื่อมของเบต้าเซลล์ (β cells) และพบภาวะดื้อต่ออินซูลิน (Insulin resistance) โดยลักษณะของโรค คือ การมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนหลายระบบ เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดสมอง หลอดเลือดไต จอประสาทตาเสื่อม ปลายประสาทอักเสบ เป็นต้น ในปัจจุบันมียาหลายกลุ่มที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้สำหรับการรักษาเบาหวาน เช่น Insulin, Biguanides, Sulfonylureas, Meglitinides, Alpha-glucosidase inhibitors, Thiazolidinediones (TZD), Glucose-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, Sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors เป็นต้น จากคำแนะนำของสมาคมโรคเบาหวานของประเทศสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association (ADA)) ปี ค.ศ. 2022 ยาทางเลือกแรกมักเป็น metformin หรือ metformin ร่วมกับยากกลุ่มอื่นที่ขึ้นอยู่กับการร่วมของผู้ป่วย¹ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่รักษาด้วยยาเหล่านี้แล้วยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลให้อยู่ในระดับ

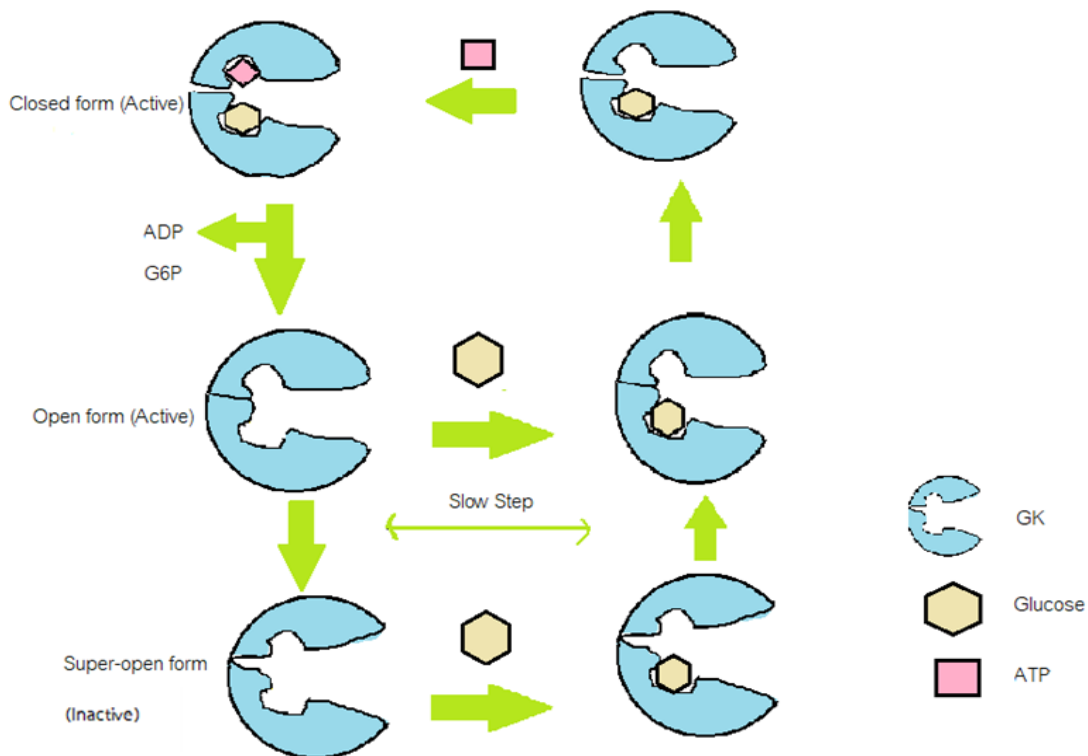
เป้าหมาย จึงยังมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีการพัฒนายาใหม่ที่จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาล รวมถึงมีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่น้อยลง เมื่อไม่นานมานี้ มีหลายงานวิจัย ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการใช้เอนไซม์กลูโคโคเคนส เพื่อเป็นเป้าหมายในการพัฒนายาชนิดใหม่สำหรับรักษาโรคเบาหวาน โดยเมื่อใช้ยาเพื่อกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ชนิดนี้ จะเหนี่ยวนำให้เพิ่มอัตราการเมตาบอลิซึมของกลูโคส ส่งผลให้ระดับกลูโคสในเลือดของผู้ป่วยลดลง ยากลุ่ม glucokinase agonists or glucokinase activators (GKAs) นั้นมียาหลายตัวที่อยู่ระหว่างการวิจัยและพัฒนา ซึ่ง Dorzagliatin อยู่ระหว่างการวิจัยทางคลินิก Phase III และ PB-201 TTP399 และ AZD-1656 อยู่ระหว่างการวิจัยทางคลินิก Phase II

โครงสร้างและหน้าที่ของเอนไซม์กลูโคโคเคนสในสภาวะปกติ

ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เอนไซม์เฮกโซโคเคนส (Hexokinase) มีทั้งหมด 4 รูปแบบ คือ เฮกโซโคเคนส I, II, III, IV เอนไซม์เหล่านี้มีค่าคงที่ไม่เคลิลิส-เมนเทน (Michaelis-Menten constant หรือ K_m) สำหรับกลูโคสมีค่าต่ำ คือ ประมาณน้อยกว่า 0.2 มิลลิโมลาร์ โดยค่า K_m เป็นค่าความเข้มข้นของซับสเตรท (substrate) ที่ทำให้อัตราเร็วของปฏิกิริยาที่เร่งโดยเอนไซม์ (V) เท่ากับร้อยละ 50 ของอัตราเร็วสูงสุด (V_{max}) ซึ่งหมายความว่า เอนไซม์ชนิดนี้มีความชอบจับ (Affinity) ต่อกลูโคสมากนั่นเอง โดยเอนไซม์เฮกโซโคเคนส I ($K_m \approx 30$ ไมโครโมลาร์) พบได้ในสมองและเซลล์เม็ดเลือดแดง ส่วนเอนไซม์เฮกโซโคเคนส II ($K_m \approx 300$ ไมโครโมลาร์) พบได้ในหลากหลายเนื้อเยื่อ เช่น กล้ามเนื้อลาย หัวใจ เนื้อเยื่อไขมัน เอนไซม์ชนิดนี้จะทำงานตอบสนองต่อฮอร์โมนอินซูลิน สำหรับเอนไซม์เฮกโซโคเคนส III พบได้มากในเซลล์เม็ดเลือดของชนิดนิวโทรฟิล (neutrophils) เอนไซม์ชนิดนี้มีค่า K_m ต่อกลูโคสที่ต่ำมาก ($K_m \approx 3$ ไมโครโมลาร์) และถูกยับยั้งได้เมื่อความเข้มข้นของกลูโคสสูง ส่วนเอนไซม์เฮกโซโคเคนส

IV หรือ อีกชื่อเรียกว่า เอนไซม์กลูโคสไคเนส (GK) ประกอบด้วยกรดอะมิโนทั้งหมดจำนวน 465 ตัว และมีขนาดประมาณ 52 กิโลดาลตัน (kDa) ซับสเตรทของเอนไซม์ GK คือ น้ำตาลกลูโคส น้ำตาลแมนโนสและน้ำตาลฟรักโทส GK เป็นเอนไซม์ที่มีค่าความชอบจับกับกลูโคสและน้ำตาลเฮกโซสตัวอื่น ๆ ต่ำ (low affinity) และเป็นเอนไซม์ชนิดเดียวของเฮกโซไคเนสที่ไม่ถูกยับยั้งโดย glucose-6-phosphate (G-6-P) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ของเอนไซม์นี้ (เอนไซม์เฮกโซไคเนส I, II, III สามารถถูกยับยั้งด้วย G-6-P) แต่ถูกยับยั้งด้วย glucokinase regulatory protein (GRP) แต่เนื่องจาก เอนไซม์ GK มีความชอบจับกับน้ำตาลเฮกโซสต่ำกว่าเอนไซม์เฮกโซไคเนสชนิดอื่น ๆ ($K_m \approx 8$ มิลลิโมลาร์) ในสภาวะปกติทางสรีรวิทยา เอนไซม์นี้จึงเลือกจับกับซับสเตรทที่มีความเข้มข้นมากที่สุดคือ กลูโคสเป็นหลัก² จึงกล่าวได้ว่าซับสเตรทหลักของเอนไซม์นี้คือ น้ำตาลกลูโคส เอนไซม์ GK เป็นเอนไซม์ชนิด

ที่ถูกเหนี่ยวนำการทำงานได้ (inducible) และเป็น allosteric enzyme ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบริเวณแอคทีฟไซต์ (active site) สำหรับจับกับซับสเตรท และมีบริเวณควบคุมสำหรับให้พวกลิแกนด์ (ligands) เข้าจับเพื่อทำให้คอนฟอร์เมชัน (conformations) ของเอนไซม์เปลี่ยนไป ทำให้ความชอบจับของเอนไซม์ต่อซับสเตรทเปลี่ยนไป โดยอาจทำให้ชอบจับมากขึ้นหรือน้อยลง เอนไซม์ GK มีการจัดเรียงตัวได้ 3 คอนฟอร์เมชัน ได้แก่ สภาวะปิด (closed), เปิด (open) และเปิดเต็มที่ (super-open) (รูปที่ 1) โดยที่สภาวะปิด และสภาวะเปิด เป็นรูปแบบที่พร้อมทำงาน (active) ที่สามารถเร่งปฏิกิริยาให้น้ำตาลกลูโคส (ซึ่งเป็นซับสเตรท) เปลี่ยนเป็น G-6-P เป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยา ส่วนสภาวะเปิดเต็มที่ เป็นคอนฟอร์เมชันที่ไม่พร้อมทำงาน (inactive) ไม่สามารถจับกับกลูโคส ซึ่งเป็นซับสเตรทได้ ดังนั้นเมื่อร่างกายอยู่ในสภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เอนไซม์ส่วนใหญ่มีอยู่ในสภาวะนี้^{3,4}

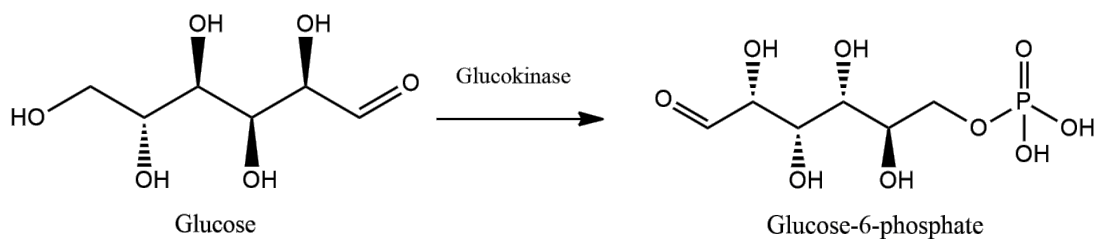


GK = glucokinase; ADP = adenosine diphosphate; ATP = adenosine triphosphate, G6P = glucose-6-phosphate
รูปที่ 1 คอนฟอร์เมชันทั้ง 3 รูปแบบของเอนไซม์กลูโคสไคเนส ประกอบด้วย Closed, Open และ Super-open forms⁴

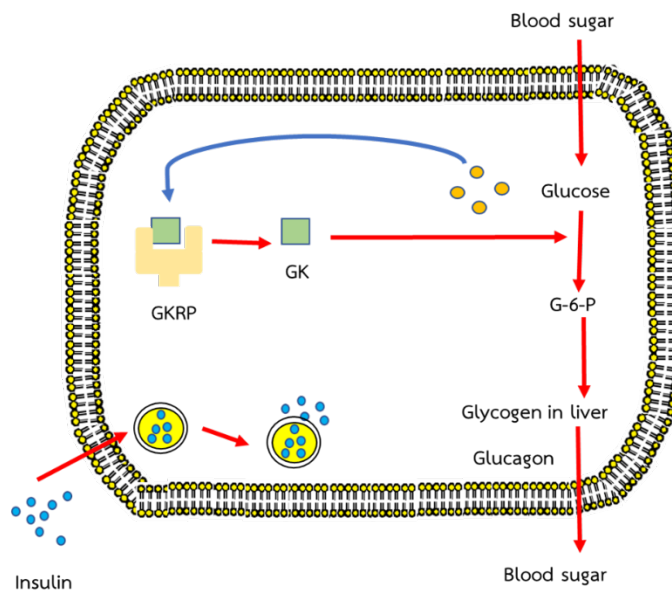
เอนไซม์ GK ถอดรหัสจากยีน *GK* ซึ่งอยู่บนแขนข้างสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 7 ขนาดประมาณ 15 กิโลเบสประกอบไปด้วย 12 exons และ 11 intron เอนไซม์ *GK* พบได้มากที่สุดที่เซลล์ตับอ่อนและเซลล์ตับ อีกทั้งยังสามารถพบได้ในสมองส่วนไฮโปทาลามัส (Hypothalamus) และในทางเดินอาหาร (Gastrointestinal tract) เอนไซม์ *GK* มีความสำคัญในการเมตาบอลิซึมของกลูโคส โดยเป็นเอนไซม์ตัวแรกในกระบวนการไกลโคไลซิส (glycolysis) ซึ่งเป็น rate-limiting step (รูปที่ 2) ทำหน้าที่ในกระบวนการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ให้กับน้ำตาลเฮกซอส โดยทำงานร่วมกับโคแฟกเตอร์แมกนีเซียมไอออน (Mg^{2+}) และอะตอมไนโตรเจน ไตรฟอสเฟต (ATP) เช่น D-glucose, D-fructose และ D-mannose ทำให้เกิด hexose-6-phosphate เช่น glucose-6-phosphate (G-6-P), fructose-6-phosphate (F-6-P), mannose-6-phosphate ตามลำดับ⁴

สมมูลของกระบวนการเมตาบอลิซึมของกลูโคสไม่ว่าจะเป็นการสร้างและการสลายไกลโคเจน และกระบวนการกลูโคซิโนอีเจเนซิส จะเกิดขึ้นในตับเป็นหลัก ซึ่งกระบวนการเหล่านี้จะถูกควบคุมด้วยฮอร์โมนอินซูลินและฮอร์โมนกลูคาгон เอนไซม์ *GK* ที่อยู่ในเซลล์ตับพบมากกว่าร้อยละ 99 ของเอนไซม์กลูโคโคเนสทั้งหมดในร่างกาย ทำงานสัมพันธ์กับฮอร์โมนเหล่านี้ โดยฮอร์โมนอินซูลินจะกระตุ้นการนำส่งตัวขนส่งกลูโคส (glucose transporter) ไปที่เยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้กลูโคสสามารถผ่านเข้ามาในเซลล์ได้ เมื่อกลูโคสเข้ามาในเซลล์ตับ เอนไซม์ *GK* จะถูกกระตุ้นให้เติมหมู่ฟอสเฟตให้น้ำตาลกลูโคสเกิดผลิตภัณฑ์คือ G-6-P ซึ่งสารตั้งต้นของกระบวนการสร้างไกลโคเจน เพื่อเก็บสะสมในตับ นอกจากนี้การทำงานของเอนไซม์ *GK* จะถูกควบคุมโดย *GK regulatory protein (GKRP)* ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีในเซลล์ตับของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเท่านั้น ดังแสดงในรูปที่ 3

เนื่องจาก *GKRP* จะแย่งจับกับเอนไซม์ *GK* ทำให้เอนไซม์ *GK* ไม่สามารถจับกับกลูโคสได้ เมื่อร่างกายอยู่ในภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เอนไซม์ *GK* จะจับกับโปรตีน *GKRP (GK-GKRP complex)* และสะสมอยู่ในนิวเคลียสทำให้ไม่เกิดการสร้างไกลโคเจน มากไปกว่านั้นฮอร์โมนกลูคาгонจะมากระตุ้นให้เพิ่มอัตราการสลายไกลโคเจนให้กลายเป็นกลูโคสเพื่อปล่อยออกไปในกระแสเลือด ในทางตรงกันข้าม เมื่อร่างกายอยู่ในภาวะน้ำตาลสูง *GK-GKRP complex* จะแยกออกจากกัน ทำให้ *GK* มีปริมาณเพิ่มขึ้นในไซโตพลาสซึม พร้อมทั้งจะจับกับกลูโคส ซึ่งเป็นการเร่งให้เกิดการสร้างไกลโคเจนเพื่อสะสมในตับ⁵ ในตับของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมการเกิด *GK-GKRP complex* จะถูกควบคุมด้วยระดับน้ำตาลกลูโคส, Fructose-6-phosphate (F-6-P) และ Fructose-1-phosphate (F-1-P) ซึ่งเกิดจากการเมตาบอลิซึมของน้ำตาลกลูโคสหรือน้ำตาลฟรุกโตส โดยโปรตีน *GKRP* จะต้องจับกับ F-6-P ก่อน แล้วไปจับกับเอนไซม์ *GK* ทำให้เกิด *GK-GKRP complex* ส่งผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ *GK* ซึ่งเป็นกลไกในการป้องกันการทำงานของเอนไซม์ *GK* ที่มากเกินไปแต่หากโปรตีน *GKRP* จับกับ F-1-P จะทำให้โปรตีน *GKRP* ไม่สามารถสร้าง *GK-GKRP complex* ได้ ทำให้เอนไซม์ *GK* ยังสามารถทำงานได้ อัตราเร็วในการทำงานของเอนไซม์ *GK* จึงขึ้นอยู่กับอัตราส่วนของ F-6-P/F-1-P โดยหากมีค่ามาก บ่งบอกว่าการทำงานของเอนไซม์ *GK* จะถูกยับยั้ง^{5,6} โดยสรุปเอนไซม์ *GK* ในตับสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดโดยการเปลี่ยนน้ำตาลกลูโคสในเลือดเป็นน้ำตาล G-6-P ในตับ เพื่อนำไปสร้างไกลโคเจนสะสมในตับต่อไป โดยการทำงานของเอนไซม์ *GK* ถูกควบคุมโดยระดับน้ำตาลกลูโคส อัตราส่วนของ F-6-P ต่อ F-1-P เนื่องจากสารเหล่านี้มีผลต่อการเกิด *GK-GRP complex* ซึ่งยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ *GK*⁴

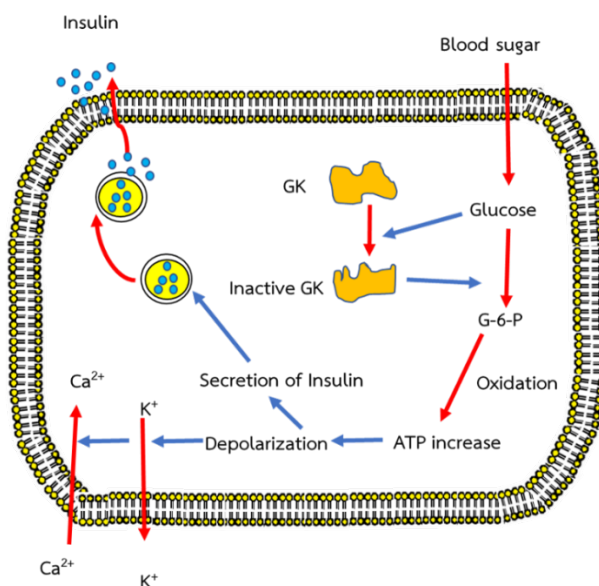


รูปที่ 2 การเมตาบอลิซึมของ Glucose ด้วยเอนไซม์กลูโคโคไคเนส ทำให้เกิด Glucose-6-phosphate⁴



GK = glucokinase; G-6-P = glucose-6-phosphate

รูปที่ 3 กลไกการทำงานของเอนไซม์ GK ในเซลล์ของตับ⁴



GK = glucokinase; ATP = adenosine triphosphate, G-6-P = glucose-6-phosphate

รูปที่ 4 กลไกการทำงานของเอนไซม์ GK ใน Islet cells ของตับอ่อน⁴

ส่วนเอนไซม์ GK ที่เซลล์ตับอ่อน มักถูกเรียกว่า glucose sensor ทำหน้าที่ในการควบคุมการหลั่งอินซูลินตามความเข้มข้นของกลูโคส เมื่อระดับกลูโคสในเลือดเพิ่มขึ้น เอนไซม์ GK ทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟตให้กับกลูโคส กลายเป็น G-6-P จากนั้นจึงผ่านอีกหลายขั้นตอนของกระบวนการเมตาบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ทำให้ได้ ATP จำนวนมาก ซึ่ง ATP เป็นนิวคลีโอไทด์ (nucleotides) ชนิดหนึ่งที่เป็นสารให้พลังงานสูงในเซลล์ เมื่อมีสัดส่วนของ ATP ต่อ ADP ที่สูงขึ้น จะทำให้ช่องนำส่งโปแตสเซียมไอออนที่ไวต่อ ATP (ATP-sensitive potassium channel, K ATP channel) บนผิวของไอเลตส์ออฟแลงเกอร์ฮานส์ (Islets of Langerhans หรือ Islet cells) ของตับอ่อนปิด ส่งผลให้เซลล์เกิดภาวะดีโพลาไรซ์เซชัน (depolarization) เมื่อค่าความต่างศักย์เปลี่ยนแปลงมากพอที่กระตุ้นช่องนำส่งแคลเซียมไอออนชนิดแอล (L-type calcium channel) เปิดออก ทำให้แคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) จากภายนอกเซลล์ไหลเข้ามาในเซลล์ ทำให้เกิดการหลั่งอินซูลิน เพื่อไปลดระดับน้ำตาลในเลือด⁷ ดังแสดงในรูปที่ 4

ในสมองส่วนไฮโปทาลามัส เอนไซม์ GK จะพบได้ที่เซลล์ประสาทที่ส่วนเป็น glucose-sensitive ventromedial hypothalamic neurons ทำหน้าที่ในการป้องกันภาวะน้ำตาลต่ำ ซึ่งเกิดจากการทำงานของเอนไซม์ GK ที่มากเกินไปที่ตับอ่อนและตับ เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดต่ำเซลล์ประสาทจะลดการหลั่งฮอร์โมน อะดรีนาลีนหรืออีพิเนฟริน (adrenaline or epinephrine) นอร์อะดรีนาลีนหรือนอร์อีพิเนฟริน (noradrenaline or norepinephrine) และ กลูคาگون (glucagon) ซึ่งมีผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือด⁴

ส่วนในทางเดินอาหารจะพบเอนไซม์ GK ที่เซลล์เค (K cell) ซึ่งอยู่บริเวณลำไส้เล็กส่วนคูโอดินัม เซลล์ชนิดนี้ทำหน้าที่หลักในการหลั่ง gastric inhibitory peptide (GIP) และเซลล์แอล (L cell) ซึ่งอยู่บริเวณลำไส้เล็กส่วนไอลิเยม และในลำไส้ใหญ่ (colon) เซลล์ชนิดนี้ทำหน้าที่หลักในการหลั่ง glucagon-like peptide 1 (GLP-1) หน้าที่ของเอนไซม์ GK

ในบริเวณนี้ยังไม่ทราบชัดเจน แต่อาจเกี่ยวกับการตอบสนองต่อการดูดซึมกลูโคสระหว่างการย่อยอาหาร⁴

การค้นพบความเกี่ยวข้องของเอนไซม์ GK กับโรคเบาหวาน

การศึกษาทางพันธุศาสตร์แบบ Linkage studies โดย Froguel และคณะ⁸ และการศึกษา Pedigree ของ Hattersley และคณะ ในปี ค.ศ. 1992⁹ ที่ทำการศึกษาโรค Maturity onset diabetes of the young (MODY-2) ซึ่งเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีการถ่ายทอดแบบยีนเด่น (autosomal dominant) มักจะถูกวินิจฉัยก่อนอายุ 25 ปี พบได้ประมาณร้อยละ 1-2 ของผู้ป่วยเบาหวาน¹⁰ โดยผู้ป่วยมักมีความผิดปกติของการทำงานของเบต้าเซลล์ในตับอ่อน จากผลการศึกษาทั้ง 2 การศึกษาพบว่า โรค MODY-2 มีความเกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีน *GK*^{8,9} นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่เป็น T2DM ซึ่งมีค่า HbA1C > 7% จะมีการแสดงออก (expression) ของยีน *GK* ลดลงประมาณร้อยละ 50-60 ทั้งในตับอ่อนและตับ¹¹

การศึกษาเอนไซม์ GK กับการเกิดโรคเบาหวานในสัตว์ทดลอง

การศึกษาในหนูทดลอง ซึ่งนักวิจัยทำให้เฉพาะตับหนูและในเบต้าเซลล์ของตับอ่อนขาดยีน *GK* ด้วยวิธี *cre-loxP*-mediated conditional knock-out เพื่อเป็นโมเดลในการศึกษาโรค MODY-2 ผลการศึกษาพบว่า การขาดยีน *GK* ในเบต้าเซลล์ส่งผลให้หนูทดลองเกิดโรคเบาหวานขั้นรุนแรงตั้งแต่วัยแรกเกิดและเสียชีวิตในเวลาต่อมา ซึ่งผลสอดคล้องกับอีกงานวิจัยที่หนูมียีน *GK* กลายพันธุ์แบบ null แบบ homozygous ที่เบต้าเซลล์ของตับอ่อน โดยส่งผลให้หนูทดลองเสียชีวิตจากการเป็นเบาหวานรุนแรงใน 1 สัปดาห์ ขณะที่หนูที่มียีนกลายพันธุ์แบบ heterozygous มีชีวิตรอดแต่เป็นเบาหวานตั้งแต่อายุน้อย (early-onset mild diabetes) โดยสันนิษฐานว่าน่าจะเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *GK* มี

ผลทำให้การหลั่งอินซูลินเพื่อตอบสนองต่อระดับกลูโคส มีความผิดปกติ¹² ส่วนการขาดอินซูลิน *GK* ในตับ พบว่าหนูทดลอง ยังมีชีวิตอยู่และมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) เล็กน้อย และพบว่ามีสารสังเคราะห์ไกลโคเจนในตับได้น้อยลง¹³ ในทางตรงกันข้าม อีกกลุ่มวิจัยที่ทำการศึกษานินหนูทดลองเช่นกัน โดยทำให้เกิดการแสดงออกมากกว่าปกติ (overexpression) ของยีน *GK* ในตับหนู พบว่าเซลล์ตับมีปริมาณของ G-6-P และไกลโคเจนสูงขึ้น และมีการทำงานของเอนไซม์ pyruvate kinase มากขึ้นด้วย จึงสรุปได้ว่าการแสดงออกมากกว่าปกติ ของยีน *GK* เพิ่มอัตราการเกิดกระบวนการไกลโคไลซิสและเพิ่มอัตราการสังเคราะห์ไกลโคเจน อีกทั้งยังทำให้น้ำตาลในเลือดลดลง¹⁴

Glucokinase activators (GKAs)

GKAs เป็น allosteric activators ซึ่งเพิ่มความชอบจับ (affinity) ของเอนไซม์ *GK* ต่อกลูโคส และเพิ่มความเร็วในการทำงานของเอนไซม์ จึงสามารถกระตุ้นการเมตาบอลิซึมของกลูโคสในเนื้อเยื่อที่มีเอนไซม์ *GK* ได้มากขึ้น โดยสามารถเพิ่มการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน และเพิ่มการสร้างไกลโคเจนในตับ ทั้งนี้ยากกลุ่ม GKAs สามารถแบ่งได้เป็นกลุ่มที่ออกฤทธิ์ทั้งที่ตับอ่อนและตับเท่า ๆ กัน (Pancreas and liver dual-acting GKAs) และกลุ่มที่ออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงที่ตับ (Liver-selective GKAs) หรืออาจแบ่งกลุ่มอีกแบบได้เป็นกลุ่มที่ออกฤทธิ์กระตุ้น (Full GKAs) และออกฤทธิ์กระตุ้นบางส่วน (Partial GKAs)¹⁵ การศึกษาวิจัยและพัฒนายานี้เริ่มต้นตั้งแต่วางต้นของปี ค.ศ. 1990 โดยการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า GKAs มีประสิทธิภาพสูงในการลดระดับน้ำตาลในเลือดทั้งในหนูปกติและหนู T2DM และป้องกันการเกิดเบาหวานในหนูที่ได้รับอาหารที่มีไขมันสูง (High-fat diet) ซึ่งพบว่า GKAs ลดน้ำตาลในเลือด และเพิ่ม Glucose tolerance ได้โดยการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อนและเพิ่มความไวต่ออินซูลิน^{16,17} ส่วนการทดลองทางคลินิก Phase I พบว่า การให้

ยากกลุ่ม GKAs สามารถลดน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วย T2DM ให้อยู่ในระดับที่ปกติได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาทางคลินิกใน Phase II พบว่ายากกลุ่ม GKAs ทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูงรุนแรง และทำให้เกิดความดันโลหิตสูง และประสิทธิภาพในการลดน้ำตาลลดลงเมื่อใช้ต่อเนื่อง เป็นเวลานาน¹⁶ เนื่องจากการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ *GK* จะเพิ่มกระบวนการสร้างไขมัน (Lipid biosynthesis) ในตับ ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันพอกตับ (hepatic steatosis) และผลอื่น ๆ ที่ตามมาเช่น ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis)

ยา *GKA* ชื่อ Piragliatin ซึ่งทำการวิจัยทางคลินิก Phase I พบว่ามีประสิทธิภาพในการลดระดับกลูโคสในเลือดเนื่องจากยามีผลกระตุ้นการหลั่งอินซูลินและลดการปล่อยกลูโคสออกจากตับ แต่ได้ยุติการศึกษาวิจัยไปโดยบริษัทผู้พัฒนาไม่ได้เปิดเผยสาเหตุ¹⁸ ส่วนสาร MK0941 ซึ่งทำการวิจัยทางคลินิก Phase II โดยในช่วง 14 สัปดาห์แรกพบว่า ยาให้ผลลดระดับน้ำตาลในเลือดดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่ประสิทธิภาพในการลดน้ำตาลลดลงที่สัปดาห์ที่ 30 ร่วมกับพบอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycemia), ระดับไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) สูงขึ้น และความดันโลหิตสูงขึ้น ซึ่งภาวะดังกล่าวทำให้ต้องหยุดการศึกษาวิจัย¹⁹ นอกจากนี้ มียากกลุ่ม GKAs อีกหลาย ๆ ตัว ซึ่งต่อมาได้หยุดทำการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกเช่นเดียวกัน¹⁸ ทั้งนี้ความล้มเหลวดังกล่าวทำให้ทราบข้อมูลเพิ่มเติมขึ้นว่า เอนไซม์ *GK* ทำหน้าที่เป็น glucose sensor สำหรับการหลั่งอินซูลิน ในระบบ Glucose-stimulated insulin secretion (GSIS) ขณะที่ยากกลุ่ม GKAs ซึ่งเป็น allosteric activator มีผลปรับเปลี่ยนพารามิเตอร์ทางจลนศาสตร์ของเอนไซม์ *GK* นั่นคือ Hill coefficient แล้วทำให้ GSIS threshold ต่ำลง จึงเพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ¹⁴ อย่างไรก็ตามไม่กี่ปีที่ผ่านมาการศึกษาวิจัยและพัฒนายา GKAs กลับมาได้รับความสนใจอีกครั้ง หลังจากได้มีการพัฒนา GKAs รุ่นใหม่ซึ่งมีผลต่อค่าพารามิเตอร์

Hill coefficient ของเอนไซม์ GK น้อยลง เช่น ยา Dorzagliatin ซึ่งเป็นยาตัวใหม่ที่ออกฤทธิ์ทั้งเอนไซม์ GK ที่ตับอ่อนและที่ตับ (pancreas and liver dual-acting GKAs) โดยประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์สัมพันธ์กับระดับกลูโคสในเลือด โดยยานี้มีผลการศึกษาทางคลินิก phase III สำหรับควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วย T2DM¹⁴

การศึกษาทางคลินิกของยา Dorzagliatin

ในหนูทดลองที่เป็นโรคเบาหวานพบว่ายา Dorzagliatin สามารถฟื้นฟูเซลล์ที่หลังอินซูลินในตับอ่อนและมีผลเพิ่มการแสดงออกของยีน และโปรตีนของเอนไซม์ GK ในตับหนู¹⁴ ส่วนการศึกษาทางคลินิก Phase I และ Phase II ในมนุษย์พบว่ายาสามารถลดระดับกลูโคสในเลือดได้ (24-h plasma glucose levels) และช่วยเพิ่มการหลั่งอินซูลินซึ่งควบคุมด้วยระดับกลูโคส (Glucose-stimulated insulin secretion (GSIS)) เมื่อได้รับยา 28 วัน อีกทั้ง การศึกษาทางคลินิก Phase II โดยให้ยา Dorzagliatin ขนาด 75 mg เป็นยาเดี่ยววันละ 2 ครั้ง นาน 12 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดการปล่อยอินซูลินได้¹⁴

ปัจจุบัน Dorzagliatin อยู่ในระหว่างการวิจัยทางคลินิก Phase III ชื่อว่า SEED study ซึ่งเป็น Double-blind randomized controlled trial ซึ่งดำเนินการวิจัยในประเทศไทยแบบพหุสถาบัน (multicenter study) รวบรวมอาสาสมัครระหว่าง 18 กรกฎาคม ปี ค.ศ. 2017 ถึง 28 กุมภาพันธ์ ปี ค.ศ. 2019 นาน 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น T2DM (Early stage) โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ Dorzagliatin จำนวน 310 คน และกลุ่มที่ได้ยาหลอก จำนวน 153 คน จากนั้นจึงทำ Open-label trial ต่ออีก 28 สัปดาห์ โดยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับ Dorzagliatin เพื่อดูประสิทธิภาพพร้อมทั้งดูความปลอดภัยในระยะยาว ผลการศึกษาพบว่าการใช้ Dorzagliatin 75 mg เป็นยาเดี่ยวรับประทานวันละ 2 ครั้ง สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้โดยพบค่า HbA1C ลดลงร้อยละ 1.07 หลังจากเริ่มยาไป

24 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่ค่า HbA1C ลดลงร้อยละ 0.50 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้ง Postprandial glucose และ Fasting plasma glucose ในกลุ่มที่ได้ยา Dorzagliatin ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยไม่รุนแรง และไม่พบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับ Dorzagliatin ทั้งนี้ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ เป็นการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน (ร้อยละ 1) ไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ 0.3) ปัสสาวะมีโปรตีนปน (ร้อยละ 0.3) ค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ (ร้อยละ 0.6) ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 0.3) เป็นต้น ซึ่งอุบัติการณ์ไม่ต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอุบัติการณ์การเกิด Clinically significant Hypoglycemia ใน 52 สัปดาห์ จะเท่ากับ 0.006 events per patient year ส่วนค่าความดันโลหิตและดัชนีมวลกายไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม ดังนั้น ผู้วิจัยจึงสรุปว่ายา Dorzagliatin ให้ผลการรักษาที่ดี และมีความปลอดภัย¹⁴

ส่วนการศึกษา DAWN study เป็นการศึกษาแบบ randomized double-blind placebo-controlled phase III ซึ่งดำเนินการวิจัยในประเทศจีนแบบพหุสถาบันเช่นกัน รวบรวมอาสาสมัครระหว่างเดือนตุลาคม ปี ค.ศ. 2017 ถึงเดือนสิงหาคม ปี ค.ศ. 2019 โดยผู้ป่วยเป็น T2DM ที่ได้รับการรักษาด้วยยา metformin มาแล้วอย่างน้อย 12 สัปดาห์ และค่า HbA1C อยู่ระหว่าง 7.5-10% ในการศึกษานี้จะแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา Dorzagliatin ขนาด 75 mg วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับยา metformin ขนาด 1500 mg วันละครั้ง จำนวน 382 คน และอีกกลุ่มจะได้ยา Metformin ร่วมกับยาหลอกเป็นเวลา 24 สัปดาห์ ต่อด้วย open-label จำนวน 385 คน โดยทั้งสองกลุ่มจะได้ยา Dorzagliatin ร่วมกับยา Metformin เหมือนกันอีก 28 สัปดาห์ เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยเมื่อใช้ยา Dorzagliatin ร่วมกับยา Metformin ในผู้ป่วย T2DM ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยา Dorzagliatin ร่วมกับยา Metformin สามารถลดค่า HbA1C

ได้ร้อยละ 1.02 หลังจากเริ่มยาได้ 24 สัปดาห์ ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยา Metformin เพียงอย่างเดียว ลดค่า HbA1C ได้ร้อยละ 0.36 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าร้อยละ 44 ของกลุ่มที่ได้ยา Dorzagliatin ร่วมกับยา Metformin สามารถควบคุม HbA1C ให้อยู่ในเป้าหมายคือค่า HbA1C น้อยกว่าร้อยละ 7 เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 10.7 ในกลุ่มที่ได้ Metformin ร่วมกับยาหลอก ในสัปดาห์ที่ 24 นอกจากนี้ ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารและหลังรับประทานอาหาร ในกลุ่มที่ได้ยา Dorzagliatin ร่วมกับ Metformin ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้ยา Metformin ร่วมกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการศึกษาด้านความปลอดภัยพบว่าอาการไม่พึงประสงค์จากทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นอาการที่ไม่รุนแรง เช่น ไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ 0.5) ระดับยูริกในเลือดสูง (ร้อยละ 0.8) ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (ร้อยละ 1.8) ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำแบบไม่รุนแรง (ร้อยละ 0.8) ทั้งนี้การให้ยา Dorzagliatin ร่วมกับยา Metformin ไม่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว, ความดันโลหิต หรือเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติเกี่ยวกับค่าไขมันในเลือด, รวมถึงการทำงานของตับและไต โดยผู้วิจัยสรุปว่าการให้ Dorzagliatin ร่วมกับ Metformin เป็นการเสริมฤทธิ์กัน (synergistic effect) ในการลดระดับน้ำตาลในเลือด และมีความปลอดภัย²⁰

นอกเหนือจากยา Dorzagliatin ยังมียา AZD 1656 และ PF-04937319 ซึ่งเป็น partial GKAs ที่อยู่ระหว่างการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิก Phase II ส่วน TTP399 ซึ่งเป็น liver-selective GKA ซึ่งถูกพัฒนาให้ถูกดูดซึมเข้าสู่ตับโดยตรง โดยไม่มีผลต่อเบต้าเซลล์ของตับอ่อน ช่วยควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีโดยไม่มีผลทำให้ค่าไขมันผิดปกติหลังจากติดตามผลนาน 6 เดือน ปัจจุบันยานี้อยู่ระหว่างการศึกษาวินิจฉัย Phase II¹⁴

บทสรุป

เอนไซม์ GK เป็นเอนไซม์ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการรักษาสมดุลของกลูโคสในร่างกาย โดยเป็นเอนไซม์ที่สำคัญ

ในกระบวนการไกลโคไลซิส ทั้งนี้เอนไซม์ GK พบมากที่บริเวณตับและตับอ่อน การทดลองในสัตว์ทดลองพบว่าการขาดเอนไซม์ GK ที่ตับ มีผลทำให้น้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ส่วนที่ตับอ่อนไม่สามารถศึกษาได้เนื่องจากสัตว์ทดลองจะเสียชีวิตจากเบาหวานรุนแรง เอนไซม์ชนิดนี้ถูกนำมาศึกษาวิจัยเพื่อหาโมเลกุลยาที่สามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ เพื่อใช้เป็นยาสำหรับรักษาโรคเบาหวาน ยา GKAs เป็นยาที่ไปจับที่ allosteric site ของเอนไซม์ ทำให้เอนไซม์ทำงานได้ดีขึ้น ยากลุ่มนี้ให้ผลดีในการศึกษาในสัตว์ทดลอง แต่ทว่าเมื่อทำการศึกษาในมนุษย์พบว่าให้ผลลดน้ำตาลได้ในระยะสั้น อีกทั้งยังพบว่าไปกระตุ้นกระบวนการสร้างไขมันในตับ ทำให้เกิดภาวะไขมันพอกตับ ภาวะไตรกลีเซอไรด์สูง และหลอดเลือดแดงแข็ง ทำให้ยาหลาย ๆ ตัวถูกหยุดการวิจัยไป อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันมีการพัฒนาโมเลกุลยา GKAs และนำกลับมาศึกษาอีกครั้ง โดยปัจจุบันมียา Dorzagliatin ซึ่งทำการศึกษาจนถึง Phase III ซึ่งให้ผลในการลด HbA1C ไม่ว่าจะเป็ยยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ Metformin และมีความปลอดภัย ไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ไม่เพิ่มน้ำหนักตัวและความดันโลหิต แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษายังเป็นการศึกษาเฉพาะในประชากรจีนเพียงกลุ่มเดียว และจำนวนอาสาสมัครยังไม่มากนัก ยังต้องติดตามการศึกษาที่ทำในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น และเป็นกลุ่มประชากรที่หลากหลายขึ้น หากผลการศึกษายังเป็นไปในทิศทางเดียวกัน นอกเหนือจากการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยานี้ร่วมกับยาเบาหวานในกลุ่มอื่น ๆ และการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของตับและไต ในอนาคตอันใกล้ยา Dorzagliatin อาจเป็นหนึ่งในยาที่ช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ให้ถึงเป้าหมายการรักษา รวมทั้งอาจช่วยลดผลเสียต่ออวัยวะต่าง ๆ ที่อาจเกิดตามมา

เอกสารอ้างอิง

1. American Diabetes Association; Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. Diabetes Care. 2022; 45 (Supplement_1):S1-S2.

2. Schaftingen EV. Encyclopedia of Biochemistry. Third Ed. Netherland: Elsevier; 2021.
3. Matschinsky FM, Zelent B, Doliba N, Li C, Vanderkooi JM, Naji A, Sarabu R, Grimsby J; Glucokinase Activators for Diabetes Therapy: May 2010 status report. Diabetes Care, 2011; 34(Supplement_2):S236-S243.
4. Ren Y, Li L, Wan L, Huang Y, Cao S. Glucokinase as an emerging anti-diabetes target and recent progress in the development of its agonists. J Enzyme Inhib Med Chem. 2022; 37:1, 606-615.
5. Vandercammen A, Van Schaftingen E. The mechanism by which rat liver glucokinase is inhibited by the regulatory protein. Eur J Biochem. 1990; 191 (2):483-9.
6. Matschinsky FM. Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics. Diabetes. 2002 Dec; 51 Suppl 3:S394-404.
7. Del GS, Lupi R, Marselli L, et al. Functional and molecular defects of pancreatic islets in human type 2 diabetes. Diabetes, 2005; 54:727-35.
8. Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, Velho G, Zouali H, Butel MO, Lesage S, Vionnet N, Clément K, Fougères F, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. Nature. 1992, 12; 356 (6365):162-4.
9. Hattersley AT, Turner RC, Permutt MA, Patel P, Tanizawa Y, Chiu KC, O' Rahilly S, Watkins PJ, Wainscoat JS: Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene. Lancet. 1992; 339:1307-1310.
10. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? Diabetologia. 2010; 53(12): 2504-2508.
11. Haeusler, R. A. et al. Decreased expression of hepatic glucokinase in type 2 diabetes. Mol Metab. 2015; 4: 222-226.
12. Terauchi Y, Sakura H, Yasuda K, Iwamoto K, Takahashi N, Ito K, Kasai H, Suzuki H, Ueda O, Kamada N, et al. Pancreatic beta-cell-specific targeted disruption of glucokinase gene. Diabetes mellitus due to defective insulin secretion to glucose. J Biol Chem. 1995; 270 (51):30253-6.
13. Postic C, Shiota M, Niswender KD, et al. Dual roles for glucokinase in glucose homeostasis as determined by liver and pancreatic beta cell-specific gene knock-outs using Cre recombinase. J Biol Chem. 1999; 274: 305-15.
14. Ferre T, Riu E, Bosch F, Valera A. Evidence from transgenic mice that glucokinase is rate limiting for glucose utilization in the liver. Faseb J. 1996; 10:1213-8.
15. Zhu, D., Li, X., Ma, J. et al. Dorzagliatin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Nat Med. 2022; 28:965-973.
16. Matschinsky F M. GKAs for diabetes therapy: why no clinically useful drug after two decades of trying?. Trends Pharmacol Sci. 2013; 34(2):90-99.
17. Winzell MS, Coghlan M, Leighton B, Frangioudakis G, Smith DM, Storlien LH, Ahrén B. Chronic glucokinase activation reduces glycaemia and improves glucose tolerance in high-fat diet fed mice. Eur J Pharmacol. 2011; 663(1-3):80-6.
18. Meininger GE, Scott R, Alba M, Shentu Y, Luo E, Amin H, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Effects of MK-0941, a novel glucokinase activator, on glycemic control in insulin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011; 34(12):2560-6.
19. Dahlén AD, Dashi G, Maslov I, Attwood MM, Jonsson J, Trukhan V, Schiöth HB. Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales. Front Pharmacol. 2022; 12: 807548.
20. Yang W, Zhu D, Gan S, et al. Dorzagliatin add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Nat Med. 2022; 28:974-981.

คำถามท้ายบท

เรื่อง ยาทาปฏิชีวนะรักษาสิว (Topical antibiotic agents for acne)

1. เมื่อร่างกายเข้าสู่วัยรุ่น ฮอโมนในข้อใดต่อไปนี้ที่จะไปกระตุ้นต่อมไขมันให้มีขนาดใหญ่และมีการแบ่งตัวเพื่อสร้างไขมันมากขึ้น ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดสิวได้
 - ก. androgen
 - ข. cortisol
 - ค. estrogen
 - ง. progesterone
2. ข้อใดต่อไปนี้เป็นเชื้อจุลินทรีย์หลักที่ก่อให้เกิดสิว
 - ก. *Malassezia* spp.
 - ข. *Propionibacterium acne*
 - ค. *Staphylococcus aureus*
 - ง. *Staphylococcus epidermidis*
3. จุดดำที่อยู่ตรงกลางของสิหัวเปิดเกิดจากการ oxidize ของสารใดในร่างกาย
 - ก. collagen
 - ข. elastin
 - ค. keratin
 - ง. melanin
4. ข้อใดต่อไปนี้ไม่ใช่สิวอักเสบ
 - ก. cyst
 - ข. nodule
 - ค. pustule
 - ง. scar
5. การจัดระดับความรุนแรงของสิวตามมาตรฐานของ American Academy of Dermatology Acne Consensus Conference ซึ่งยึดเกณฑ์ต่างๆ ต่อไปนี้ยกเว้น
 - ก. จำนวนผื่นนูน
 - ข. จำนวนตุ่มหนอง
 - ค. จำนวนปุ่มนูน
 - ง. จำนวนหลุมสิว
6. การจัดระดับความรุนแรงของสิวตามมาตรฐานของ Combined Acne Severity Classification นอกจากยึดเกณฑ์การนับจำนวนตุ่มสิวแล้ว ยังพิจารณาจากสิ่งใดต่อไปนี้
 - ก. จำนวนสิหัวปิด
 - ข. จำนวนสิหัวเปิด
 - ค. จำนวนสิหัวอักเสบ
 - ง. จำนวนสิหัวที่ไม่อักเสบ
7. ข้อใดต่อไปนี้ไม่ใช่การจัดระดับความรุนแรงของสิวโดยทั่วไป
 - ก. น้อย (mild)
 - ข. ปานกลาง (moderate)
 - ค. รุนแรง (severe)
 - ง. รุนแรงมากที่สุด (very severe)
8. ปัจจัยต่าง ๆ ที่ใช้ประกอบในการพิจารณาการรักษาสิวคือ
 - ก. ชนิดของสิว
 - ข. ความรุนแรงของสิว
 - ค. ลักษณะแผลเป็นของสิว
 - ง. ถูกทุกข้อ
9. ข้อใดต่อไปนี้กล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการทำความสะอาดบริเวณที่เป็นสิ
 - ก. ควรขัดหน้าบ่อยๆ
 - ข. ควรนวดหน้าบ่อยๆ
 - ค. ควรใช้สบู่อาบน้ำทั่วไป
 - ง. ควรเลือกใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีการเขียนกำกับไว้ที่ฉลากว่า non-comedogenic
10. จากผลการศึกษาพบว่าอาหารประเภทใดต่อไปนี้ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดสิว
 - ก. high fiber diet
 - ข. high protein diet
 - ค. high mineral diet
 - ง. high glycemic diet

11. ข้อใดต่อไปนี้กล่าวไม่ถูกต้องเกี่ยวกับยาทา erythromycin สำหรับรักษาสิว
- ยาจัดอยู่ในกลุ่ม lincosamides
 - มีฤทธิ์ antichemotaxis ทำให้ต้านการอักเสบ
 - ผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดมีจำหน่ายในรูปสารละลายและเจล
 - ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของเชื้อโดยไปจับกับ L-15 ของ 23S RNA บน 50S ribosomal subunit
12. ข้อใดต่อไปนี้กล่าวไม่ถูกต้องเกี่ยวกับยาทา metronidazole สำหรับรักษาสิว
- มีฤทธิ์ chemotaxis ทำให้ต้านการอักเสบ
 - ผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดมีจำหน่ายในรูปสารละลายและเจล
 - อาจทำให้เกิดอาการท้องเสียหรือลำไส้ใหญ่อักเสบที่สัมพันธ์กับการใช้ยาปฏิชีวนะ
 - ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนในระดับพันธุกรรมของแบคทีเรีย โดยจับกับ 50S ribosomal subunit
13. ข้อใดต่อไปนี้กล่าวไม่ถูกต้องเกี่ยวกับยาทา clindamycin สำหรับรักษาสิว
- มีฤทธิ์ antichemotaxis ทำให้ต้านการอักเสบ
 - ยาจะซึมเข้าผนังเซลล์ของแบคทีเรียชนิด aerobic bacteria
 - ยาจะเข้าไปรบกวนการสร้างและการสังเคราะห์สารทางพันธุกรรม (DNA) ของเชื้อ
 - ยาทำให้เกิดอนุมูลอิสระไนโตร (nitro radicals) ในระบบ electron transport system ทำให้แบคทีเรียไม่สามารถแพร่พันธุ์ได้
14. ข้อใดต่อไปนี้กล่าวไม่ถูกต้องเกี่ยวกับ Carbopol
- สามารถทนต่อความร้อนสูงใน autoclave ได้
 - เพิ่มความหนืดให้แก่ตัวทำละลายได้ดีกว่า acacia
 - ไม่มีพิษหรือไม่ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงต่อผิวหนัง
 - ที่ pH เป็นกรดจะได้สารละลายที่มีความหนืดสูงและใส
15. ข้อใดต่อไปนี้ไม่ถูกต้อง
- | สาร | หน้าที่ |
|-----------------------|---------------------|
| ก. benzoic acid | antioxidant |
| ข. propylene glycol | humectant |
| ค. dimethyl sulfoxide | sorption promoter |
| ง. p-chloro-m-cresol | antimicrobial agent |

เฉลย เรื่อง ยาทาปฏิชีวนะรักษาสิว (Topical antibiotic agents for acne)		
1. ก	6. ค	11. ก
2. ข	7. ง	12. ก
3. ง	8. ง	13. ข
4. ง	9. ง	14. ง
5. ง	10. ง	15. ก

คำถามท้ายบท

เรื่อง บทบาทของวิตามินดี วิตามินซี และธาตุสังกะสีในระบบภูมิคุ้มกัน และผลต่อโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (The immunomodulatory roles of vitamin D, vitamin C and zinc and their implications in COVID-19)

- ข้อใดไม่ใช่การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่พบในการติดเชื้อ SAR-CoV-2
 - เพิ่มการหลั่ง interleukin-6
 - เพิ่มการหลั่ง interleukin-10
 - เพิ่มการหลั่ง tumor necrosis factor alpha (TNF- α)
 - เพิ่มการหลั่ง granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF)
- ค่าใดในเลือดใช้ในการบ่งชี้ระดับวิตามินดีในร่างกาย
 - 25(OH)D
 - Calcitriol
 - 1,25(OH)₂D
 - Cholecalciferol
- เมื่อพิจารณาค่าบ่งชี้จากข้อ 2 ข้อใด คือเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะขาดวิตามินดีของสมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย
 - ต่ำกว่า 20 ng/mL
 - ต่ำกว่า 30 ng/mL
 - ต่ำกว่า 50 ng/mL
 - ต่ำกว่า 80 ng/mL
- ข้อใดไม่ใช่ปริมาณวิตามินดีที่ใช้ในการศึกษาแบบ randomized controlled trial ในผู้ป่วยโรค COVID-19
 - 5,000 IU/day
 - 60,000 IU/day
 - 50,000 IU single dose
 - 200,000 IU single dose
- วิตามินดีช่วยรักษาสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันและป้องกันการทำลายเซลล์ของร่างกายผ่านการกระตุ้นการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดใด
 - Macrophages
 - B lymphocytes
 - Natural killer cells
 - Regulatory T cells
- วิตามินดีกระตุ้นการแสดงออกของเพปไทด์ชนิดใดที่ช่วยต้านทานการทำลายของเยื่อบุในระบบทางเดินหายใจจากจุลินทรีย์
 - Hepcidin
 - Carnosine
 - Defensins
 - Calmodulin
- ข้อใดไม่ใช่บทบาทของวิตามินซีในการควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด
 - ป้องกันเม็ดเลือดขาวจากการทำลายของสารอนุมูลอิสระ
 - เสริมความสมบูรณ์ของพื้นผิวเยื่อบุเพื่อต้านทานการทำลายของจุลินทรีย์
 - เพิ่มจำนวนของเม็ดเลือดขาวชนิด B lymphocyte และ T lymphocyte
 - เพิ่มประสิทธิภาพของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ในการจับกินสิ่งแปลกปลอม
- ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับผลการศึกษาการใช้วิตามินซีในผู้ป่วยโรค COVID-19
 - เพิ่มระดับสารต้านอนุมูลอิสระในเลือด
 - การเสริมวิตามินซีป้องกันการติดเชื้อ SAR-CoV-2 ได้
 - ลดระยะเวลาการเจ็บป่วยได้เมื่อใช้ร่วมกับธาตุสังกะสี
 - วิตามินซีในรูปแบบยาฉีดช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรค COVID-19 ได้
- ผู้ที่มีภาวะใดต่อไปนี้ที่ควรปรึกษาแพทย์หากจำเป็นต้องใช้วิตามินซีในรูปแบบผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร
 - โลหิตจาง
 - ความดันโลหิตสูง
 - เลือดออกผิดปกติ
 - ขาดเอนไซม์จีซีจีพีดี (G6PD deficiency)

10. ข้อใดไม่ใช่ความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกันที่พบได้ในผู้ที่มีภาวะขาดธาตุสังกะสี
- ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ
 - สูญเสียการรับรส รับกลิ่น
 - การทำงานของเซลล์ macrophage ลดลง
 - สัดส่วนของเซลล์เม็ดเลือดขาว T helper cells ต่อ regulatory T cells ลดลง
11. ธาตุสังกะสีสามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสต่อไปนี้ยกเว้นข้อใด
- Influenza
 - Hepatitis B
 - SARS-CoV-2
 - Herpes simplex
12. ระดับของธาตุสังกะสีในเลือดปกติควรมีค่าเท่าใด
- มากกว่า 30 ng/dL
 - มากกว่า 50 ng/dL
 - มากกว่า 60 ng/dL
 - มากกว่า 80 ng/dL
13. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับระดับธาตุสังกะสีในเลือดกับโรค COVID-19
- ภาวะขาดธาตุสังกะสีไม่สัมพันธ์กับอาการแสดงทางคลินิกที่รุนแรง
 - ผู้ป่วยโรค COVID-19 มีระดับธาตุสังกะสีในเลือดต่ำกว่าคนสุขภาพดี
 - การติดเชื้อไวรัส SAR-CoV-2 เป็นสาเหตุให้ระดับธาตุสังกะสีในเลือดต่ำ
 - ภาวะธาตุสังกะสีในเลือดต่ำเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัส SAR-CoV-2
14. ธาตุสังกะสีชนิดใดที่มีหลักฐานการใช้ในโรค COVID-19
- Zinc oxide
 - Zinc sulfate
 - Zinc acetate
 - Zinc gluconate
15. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างธาตุสังกะสีกับยาองค์ประกอบของอาหาร หรือแร่ธาตุอื่น
- ธาตุสังกะสีเพิ่มการดูดซึมยา penicillamine
 - ธาตุสังกะสีลดการดูดซึมสารไฟเตทจากธัญพืช
 - ธาตุสังกะสีลดการดูดซึมยาในกลุ่ม fluoroquinolones
 - ธาตุสังกะสีเพิ่มการดูดซึมธาตุทองแดงจากทางเดินอาหาร

เฉลย เรื่อง บทบาทของวิตามินดี วิตามินซี และธาตุสังกะสีในระบบภูมิคุ้มกัน และผลต่อโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (The immunomodulatory roles of vitamin D, vitamin C and zinc and their implications in COVID-19)		
1. ข	6. ค	11. ข
2. ก	7. ค	12. ง
3. ก	8. ก	13. ข
4. ค	9. ง	14. ข
5. ง	10. ข	15. ค

คำถามท้ายบท

เรื่อง การออกฤทธิ์ของยาผ่านรีเซพเตอร์ - ข้อควรรู้เกี่ยวกับยาที่ใช้ในปัจจุบัน

1. ยาไดออกฤทธิ์และให้ผลการรักษาโดยไม่ได้ทำปฏิกิริยากับแอมไครโมเลกุล
 - ก. Psyllium
 - ข. Vonoprazan
 - ค. Colchicine
 - ง. Anastrozole
2. ยาใดเป็น orthosteric agonist ของรีเซพเตอร์ชนิด β_2 -adrenergic
 - ก. Vilanterol
 - ข. Progabide
 - ค. Clonazepam
 - ง. Buprenorphine
3. ยาใดเป็น allosteric agonist (positive allosteric modulator) ของรีเซพเตอร์ชนิด GABA_A
 - ก. Vilanterol
 - ข. Progabide
 - ค. Clonazepam
 - ง. Buprenorphine
4. ยาใดเป็น partial agonist ของรีเซพเตอร์ชนิด μ -opioid
 - ก. Vilanterol
 - ข. Progabide
 - ค. Clonazepam
 - ง. Buprenorphine
5. ยาใดเป็น irreversible antagonist ของรีเซพเตอร์ชนิด α -adrenergic
 - ก. Maraviroc
 - ข. Doxazosin
 - ค. Flumazenil
 - ง. Phenoxybenzamine
6. ยาไดออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์ที่อยู่ภายในเซลล์
 - ก. Bilastine
 - ข. Morphine
 - ค. Terbutaline
 - ง. Spironolactone
7. เหตุใดจึงควรหยุดใช้ isotretinoin อย่างน้อย 3 เดือนถึง 1 ปี ก่อนตั้งครรภ์ ทั้งที่ยามีค่าครึ่งชีวิตในเลือดประมาณ 10-20 ชั่วโมง
 - ก. ยาสะสมในเนื้อเยื่อไขมันได้ดีมาก
 - ข. ยาต้องใช้เวลาระหว่างหนึ่งก่อนที่จะเกิดฤทธิ์
 - ค. ยาออกฤทธิ์ผ่านการควบคุมการแสดงออกของยีน
 - ง. ฤทธิ์ของยายาวนานกว่าค่าครึ่งชีวิตของยาในเลือด
8. ยาไดออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์ที่เชื่อมโยงกับไอออนแชนเนล
 - ก. Insulin
 - ข. Raloxifene
 - ค. Manidipine
 - ง. Varenicline
9. เหตุใดผู้ที่ได้รับการฉีด midazolam จึงนอนหลับอย่างรวดเร็ว
 - ก. ยายับยั้งการเปิดของแคลเซียมแชนเนลในสมอง
 - ข. ยายับยั้งการจับของ serotonin ต่อรีเซพเตอร์ชนิด 5HT₃
 - ค. ยาเป็น antagonist ของรีเซพเตอร์ชนิด glutamatergic NMDA
 - ง. ยามีผลเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าซึ่งควบคุมการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางแบบทันที
10. ยาไดออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์ที่เชื่อมโยงกับเอนไซม์
 - ก. Cetirizine
 - ข. Memantine
 - ค. Trastuzumab
 - ง. Palonosetron

11. ผู้ป่วยที่มีภาวะดื้ออินซูลินเกี่ยวข้องกับการทำงานของรีเซพเตอร์อย่างไร
- เกิดการลดลงของโปรตีน Janus-kinases (JAKs)
 - เกิดการเติมหมู่ฟอสเฟตที่ insulin receptor substrate (IRS)
 - เกิดการเพิ่มขึ้นของโปรตีน signal transducers and activators of transcription (STATs)
 - เกิดการทำลายรีเซพเตอร์ของอินซูลินเร็วกว่าการสร้างขึ้นใหม่
12. เหตุใด tofacitinib จึงมีประโยชน์ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์
- ยับยั้งการทำงานของ interleukin-1
 - ยับยั้งการจับของไซโตไคน์กับรีเซพเตอร์
 - ยับยั้งการทำงานของ human epidermal growth factor receptor 2
 - ยับยั้งการเติมหมู่ฟอสเฟตของโปรตีน Janus-kinases (JAKs) ซึ่งส่งสัญญาณการอักเสบจากไซโตไคน์
13. ยาไดออกฤทธิ์ผ่านรีเซพเตอร์ที่จับคู่กับจีโปรตีน
- Insulin
 - Anakinra
 - Dobutamine
 - Ondansetron
14. เหตุใดจึงจัด carvedilol ซึ่งเป็นยากลุ่ม β -blockers ว่าเป็น biased agonist
- กระตุ้นการสร้าง nitric oxide ผ่านจีโปรตีน
 - ยับยั้งทั้งรีเซพเตอร์ชนิด β_1 -adrenergic, β_2 -adrenergic และ α_1 -adrenergic
 - กระตุ้นให้รีเซพเตอร์ของ epidermal growth factor ทำงานโดยไม่ผ่านจีโปรตีน
 - ยับยั้ง $G\alpha_s$ ลดปริมาณ cAMP และการทำงานของ cAMP-dependent protein kinase
15. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของ tiotropium
- กระตุ้น $G\alpha_q$
 - ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟไลเปสซี
 - เป็น agonist ของรีเซพเตอร์ชนิด M_3 -muscarinic
 - กระตุ้นการหลั่งแคลเซียมที่เก็บสะสมอยู่ภายในเซลล์ให้ไปจับกับโปรตีน calmodulin

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

คำถามท้ายบท

เรื่อง Drug-induced liver injury: a brief overview for pharmacists

1. ปัจจัยข้อใดที่ไม่สัมพันธ์โดยตรงกับการเกิด drug-induced liver injury
 - ก. ขนาดยา
 - ข. โรคประจำตัว
 - ค. ยาที่รับประทานร่วม
 - ง. การเป็น prodrug
2. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับยาที่ทำให้เกิด intrinsic drug-induced liver injury
 - ก. มักไม่สามารถคาดการณ์การเกิดปัญหาได้
 - ข. เกิดจากการที่ยามีผลเป็นพิษโดยตรงต่อเซลล์ตับ
 - ค. ยาถูกเปลี่ยนสภาพได้เป็น toxic metabolite ที่ตับ
 - ง. ทำให้เกิดการตายของเซลล์ตับแบบ necrosis และ apoptosis
3. ยาในข้อใดที่ทำให้เกิดทั้ง intrinsic และ idiosyncratic DILI
 - ก. Allopurinol
 - ข. Amiodarone
 - ค. Heparin
 - ง. Paracetamol
4. ยาที่เป็นสาเหตุของการเกิด drug-induced liver injury มากที่สุดจากฐานข้อมูลสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติในช่วงปีพ.ศ. 2552-2556 คือข้อใด
 - ก. Amiodarone
 - ข. Isoniazid
 - ค. Methadone
 - ง. Paracetamol
5. การประเมินความรุนแรงของ DILI อาศัยอาการหรือค่าทางห้องปฏิบัติการต่อไปนี้ ยกเว้นข้อใด
 - ก. อาการคลื่นไส้
 - ข. ค่า serum creatinine
 - ค. ค่า alanine aminotransferase
 - ง. ค่า international normalized ratio
6. ข้อใดต่อไปนี้เป็นปัจจัยเสี่ยงจากรายงานวิจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตจาก drug-induced liver injury
 - ก. เพศหญิง
 - ข. อายุมากกว่า 60 ปี
 - ค. การมีภาวะบวมน้ำ
 - ง. มีโรคภูมิคุ้มกันตนเอง
7. ข้อใดต่อไปนี้เป็น phenotype หลักของ drug-induced liver injury
 - ก. Cholestatic pattern
 - ข. Ductopenic pattern
 - ค. Hepatocellular pattern
 - ง. Mixed pattern
8. ข้อใดไม่เกี่ยวข้องกับการทำ causality assessment สำหรับ drug-induced liver injury (DILI) โดยเภสัชกร
 - ก. การประเมิน phenotype ของ DILI
 - ข. ประวัติอาการ ระยะเวลา หรือการได้รับยาในอดีต
 - ค. การทำ rechallenge เพื่อสังเกตการเกิดปัญหา DILI ซ้ำ
 - ง. การประสานรายการยา สมุนไพร อาหาร ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร
9. ข้อใดต่อไปนี้เป็นวิธีละเอียดที่จำเป็นสำหรับการประเมิน DILI ด้วยเครื่องมือ CIOSM/RUCAM
 - ก. Onset ของการเกิด drug-induced liver injury (DILI)
 - ข. การเปลี่ยนแปลงของค่า AST ภายหลังจากเริ่มใช้ยา
 - ค. สาเหตุของ liver injury อื่น ๆ ที่ไม่ใช่ยา
 - ง. การตอบสนองภายหลังได้รับยาเดิมซ้ำ
10. ข้อใดต่อไปนี้เป็นยาที่มีรายงานว่าอาจมีประโยชน์ในการรักษาภาวะ DILI จากยา terbinafine
 - ก. Carnitine
 - ข. Cholestyramine
 - ค. N-acetylcysteine
 - ง. Urosdeoxycholic acid

11. ข้อใดต่อไปนี้ไม่ใช่ค่าทางห้องปฏิบัติการสำหรับประเมินความรุนแรงของ drug-induced liver injury (DILI) ตามระบบของ US Drug-Induced Liver Injury Network
- Alanine aminotransferase
 - Alkaline phosphatase
 - Indirect bilirubin
 - International normalized ratio
12. ข้อใดต่อไปนี้ไม่ใช่ค่าทางห้องปฏิบัติการสำหรับประเมินความรุนแรงของ drug-induced liver injury (DILI) ตามระบบของ International DILI Expert Working Group
- Alanine aminotransferase
 - Aspartate aminotransferase
 - Alkaline phosphatase
 - Total bilirubin
13. หากค่า R ที่คำนวณได้เท่ากับ 8 ผู้ป่วยจะถูกประเมินว่ามี DILI phenotype ใด
- Cholestatic pattern
 - Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
 - Hepatocellular pattern
 - Mixed pattern
14. หากค่า R ที่คำนวณได้เท่ากับ 1.2 ผู้ป่วยจะถูกประเมินว่ามี DILI phenotype ใด
- Cholestatic pattern
 - Hepatocellular pattern
 - Mixed pattern
 - Secondary sclerosing cholangitis
15. หากค่า R ที่คำนวณได้เท่ากับ 4.3 ผู้ป่วยจะถูกประเมินว่ามี DILI phenotype ใด
- Acute fatty liver
 - Cholestatic pattern
 - Hepatocellular pattern
 - Mixed pattern

เฉลย เรื่อง Drug-induced liver injury: a brief overview for pharmacists		
1. ง	6. ข	11. ค
2. ก	7. ข	12. ข
3. ข	8. ค	13. ค
4. ง	9. ข	14. ก
5. ข	10. ก	15. ง

คำถามท้ายบท

เรื่อง การใช้ยาเคมีบำบัดในมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทส่วนกลาง

1. ข้อใดถูกต้อง
 - ก. ยาเคมีบำบัดเป็นพิษต่อเซลล์ไม่สามารถฉีดเข้าทางไขสันหลังได้
 - ข. ยาเคมีบำบัดที่มีสารกันเสียสามารถฉีดเข้าทางไขสันหลังได้
 - ค. Methotrexate ที่ไม่มีสารกันเสียสามารถฉีดเข้าทางไขสันหลังได้
 - ง. Hydrocortisone ไม่สามารถฉีดเข้าทางไขสันหลังได้
2. ข้อใดถูกต้อง
 - ก. Methotrexate สามารถใช้ฉีดเข้าทางไขสันหลังได้ทุกตำรับยา
 - ข. Hydrocortisone สามารถผสมกับ methotrexate และ cytarabine ได้
 - ค. Cytarabine สามารถฉีดเข้าทางไขสันหลังได้ทุกตำรับยา
 - ง. Thiotepa สามารถฉีดเข้าทางไขสันหลังได้ทุกตำรับยา
3. ยาเคมีบำบัดข้อใดไม่ใช่ฉีดเข้าทางไขสันหลัง
 - ก. Doxorubicin, Vincristine, Paclitaxel
 - ข. Methotrexate, Gemcitabine, Topotecan
 - ค. Cytarabine, Etoposide, Thiotepa
 - ง. Trastuzumab, Rituximab, Thiotepa
4. Triple IT therapy ประกอบด้วยยาอะไรบ้าง
 - ก. Methotrexate, Gemcitabine, Hydrocortisone
 - ข. Cytarabine, Methotrexate, Methylprednisolone
 - ค. Etoposide, Methotrexate, Hydrocortisone
 - ง. Thiotepa, Topotecan, Trastuzumab
5. ข้อใดผิดเกี่ยวกับยาที่ฉีดเข้าทางไขสันหลัง
 - ก. สามารถผ่าน BBB ได้ดี
 - ข. โมเลกุลใหญ่ผ่าน BBB ได้ดี
 - ค. Rituximab ผ่าน BBB ได้น้อย
 - ง. Trastuzumab ผ่าน BBB ได้น้อย
6. ข้อใดถูกต้องในการฉีดยาเข้าทางไขสันหลังและเข้าทาง Ommaya reservoir
 - ก. ข้อเสียของการฉีดยาเข้าทางไขสันหลัง คือ เสี่ยงการติดเชื้อ
 - ข. ข้อเสียของการฉีดยาผ่านทาง Ommaya reservoir คือ ปวดไม่สบายตัว
 - ค. ฉีดยาเข้าทาง Ommaya reservoir ต้องใส่สายด้วย NSS
 - ง. ฉีดยาเข้าทางไขสันหลังต้องใส่สายด้วย NSS
7. ความเข้มข้นของ methotrexate ที่เตรียมสำหรับฉีดเข้าไขสันหลัง ไม่ควรเกินเท่าใด
 - ก. 1 mg/ml
 - ข. 1.5 mg/ml
 - ค. 2 mg/ml
 - ง. 2.5 mg/ml
8. ข้อใดไม่ใช่อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังฉีด methotrexate เข้าทางไขสันหลัง
 - ก. ปวดหัว คลื่นไส้ อาเจียน มีไข้
 - ข. Encephalopathy
 - ค. Leukoencephalopathy
 - ง. Neutropenia
9. ข้อใดผิดเกี่ยวกับ cytarabine
 - ก. ขนาดยาสูงสุดในการฉีดเข้าไขสันหลัง คือ 100 mg/ครั้ง
 - ข. การให้ cytarabine ทางหลอดเลือดดำแบบ high dose ไม่จำเป็นต้องฉีดเข้าทางไขสันหลัง
 - ค. Cytarabine สามารถเตรียมโดยผสมกับ methotrexate สำหรับฉีดเข้าไขสันหลังได้
 - ง. Cytarabine ไม่สามารถเตรียมโดยผสมกับ methylprednisolone สำหรับฉีดเข้าไขสันหลังได้

10. ยาที่ใช้ฉีดเข้าทางไขสันหลัง หรือ Ommaya reservoir สำหรับรักษามะเร็งเต้านมแพร่กระจายไปยังเยื่อหุ้มสมองในปัจจุบันคือข้อใด
- Atezolizumab
 - Tocilizumab
 - Trastuzumab
 - Bevacizumab
11. ข้อใดถูกต้อง
- Rituximab ฉีดเข้าทางไขสันหลังไม่จำเป็นต้องได้รับยา premedication
 - Rituximab แนะนำใช้ในการฉีดเข้าไขสันหลังด้วยขนาด 25 mg
 - Rituximab มีสารกันเสียในตำรับสามารถฉีดเข้าทางไขสันหลังได้
 - Rituximab ไม่ต้องเจือจางด้วย NSS สามารถฉีดเข้าทางไขสันหลังได้
12. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับความคงตัวของ “triple IT therapy” หลังจากเตรียมผสม
- Methotrexate, cytarabine และ methylprednisolone sodium succinate มีอายุหลังผสม 12 ชั่วโมง โดยเก็บยาให้พ้นแสง และในตู้เย็น 2-8 องศาเซลเซียส
 - Methotrexate, cytarabine และ methylprednisolone sodium succinate มีอายุหลังผสม 24 ชั่วโมง โดยเก็บยาให้พ้นแสง และในตู้เย็น 2-8 องศาเซลเซียส
 - Methotrexate, cytarabine และ hydrocortisone ที่เก็บให้พ้นแสงที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส มีอายุ 48 ชั่วโมง และเก็บยาในตู้เย็น 2-8 องศาเซลเซียส มีอายุ 7 วัน
 - Methotrexate, cytarabine และ hydrocortisone ที่เก็บให้พ้นแสงที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส มีอายุ 24 ชั่วโมง และเก็บยาในตู้เย็น 2-8 องศาเซลเซียส มีอายุ 5 วัน
13. ข้อใดจับคู่ตัวรับ receptor และยาได้ถูกต้อง
- HER-1, Trastuzumab
 - CD20, Rituximab
 - CD21, Thiotepa
 - HER-2, Topotecan
14. ข้อใดไม่ถูกต้องในการเตรียมยาเคมีบำบัดสำหรับฉีดเข้าไขสันหลัง
- เตรียม methotrexate ภายในตู้ biological safety cabinet
 - ใช้สารละลายผงยาที่ให้มากับขวดยา trastuzumab
 - ขนาดยา topotecan ที่ใช้สำหรับฉีดเข้าไขสันหลัง คือ 0.4 mg
 - เตรียม thiotepa เป็นยาฉีดเข้าไขสันหลัง
15. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ topotecan ในการฉีดเข้าทางไขสันหลัง
- เป็นยาที่มีสารกันเสียในตำรับ
 - เป็นยาเตรียมที่ไม่สามารถฉีดเข้าทางไขสันหลังได้
 - เตรียมยาสำหรับฉีดเข้าไขสันหลังโดยละลายผงยาด้วย SWFI ความเข้มข้น 1 mg/ml เจือจางด้วย NSS ขนาดยาที่ใช้ 0.4 mg
 - ไม่มีอาการข้างเคียงจากการฉีดเข้าทางไขสันหลัง

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

คำถามท้ายบท

เรื่อง การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต

1. ข้อใดไม่จัดเป็นการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
 - ข. การดูดซึมยา
 - ค. การกระจายยา
 - ง. การเมตาบอลิซึมยา
 - จ. การกำจัดยา
2. การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยโรคไตส่งผลกับยากลุ่มใดเป็นสำคัญ
 - ก. ยาลดความดันเลือด
 - ข. ยาลดน้ำตาลในเลือด
 - ค. ยาต้านจุลชีพ
 - ง. ยาลดไขมันในเลือด
3. ข้อใดไม่จัดเป็นเกณฑ์ในการพิจารณาในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต
 - ก. $eGFR > 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
 - ข. ไตวายเฉียบพลันระยะที่ 2 หรือ 3
 - ค. ระดับ creatinine ในเลือด $> 2 \text{ mg/dL}$ ในผู้ใหญ่ หรือ $> 1.5 \text{ mg/dL}$ ในผู้ป่วยสูงอายุหรือมีมวลกล้ามเนื้อน้อย
 - ง. การมีภาวะ oliguria
4. ข้อใดเป็นสมการที่ใช้ประมาณค่า eGFR เบื้องต้น (initial test) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตามแนวทางการรักษา KDIGO ในปี ค.ศ. 2012
 - ก. Cockcroft-Gault
 - ข. CKD-EPI
 - ค. MDRD
 - ง. Kinetic eGFR
5. ข้อใดจัดเป็น non-GFR determinant ที่ส่งผลต่อค่า cystatin C ในเลือด
 - ก. การทำงานของต่อมไทรอยด์ผิดปกติ
 - ข. การรับประทานอาหารโปรตีนสูง
 - ค. การรับประทานอาหารมังสวิรัต
 - ง. การใช้ยา trimethoprim
6. ค่าการทำงานของไตแบบใดมีการศึกษาว่ามีความใกล้เคียงกับอัตราการกรองของไตที่แท้จริงมากที่สุด
 - ก. eGFR จาก creatinine
 - ข. eGFR จาก cystatin C
 - ค. eGFR จาก creatinine และ cystatin C
 - ง. mClcr จากการเก็บ creatinine ในปัสสาวะ
7. หากนำค่า eGFR มาใช้ในการปรับขนาดยาที่แนะนำขนาดยาตามการทำงานของไตในแบบ mL/min ควรต้องพิจารณาสิ่งใดก่อนนำมาใช้
 - ก. สามารถนำมาใช้ได้เลย
 - ข. ต้องปรับน้ำหนักเป็น ideal body weight ก่อน
 - ค. ต้องปรับน้ำหนักเป็น adjusted body weight ก่อน
 - ง. ต้องปรับ body surface area ให้เป็นของผู้ป่วยรายนั้น ๆ ก่อน
8. จากร่างคำแนะนำจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2022 ได้แนะนำให้ใช้น้ำหนักใดในการคำนวณหา Clcr ในผู้ป่วยอ้วน
 - ก. Adjusted body weight
 - ข. Actual body weight
 - ค. Lean body weight
 - ง. Total body weight
9. น้ำหนักที่เหมาะสมที่สุดในการคำนวณ Clcr ในผู้ป่วยอายุ 32 ปีที่มีน้ำหนัก 45 กิโลกรัม ส่วนสูง 178 เซนติเมตร คือข้อใด
 - ก. Adjusted body weight
 - ข. Actual body weight
 - ค. Ideal body weight
 - ง. Lean body weight

10. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องในข้อใดที่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
- ผู้ป่วยรักษา vulvovaginal candidiasis ด้วยยา fluconazole เป็นเวลา 5 วัน
 - ผู้ป่วย HIV infection รับประทาน sulfamethoxazole/trimethoprim ในขนาดเพื่อป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส
 - ผู้ป่วยโรคลมชักได้รับยา cefepime เพื่อรักษา pneumonia เป็นเวลา 14 วัน
 - ผู้ป่วยได้รับยา meropenem เพื่อรักษาภาวะ septic shock ในวันที่ 1 ของการรักษา
11. ขนาดยา loading dose ในผู้ป่วยโรคไตควรพิจารณาจากปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ใดสำคัญที่สุด
- Volume of distribution
 - Absorption rate
 - Elimination rate constant
 - Bioavailability
12. ข้อใดเป็นขั้นตอนแรกในการพิจารณาปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต
- ทบทวนประวัติความเจ็บป่วยและข้อมูลทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง
 - กำหนดขนาดยาที่เหมาะสมกับโรคและสถานะของผู้ป่วยรายนั้น โดยสมมติว่าในขณะนั้นผู้ป่วยมีการทำงานของไตอยู่ในระดับปกติ
 - ประมาณค่าการทำงานของไตของผู้ป่วยอย่างเหมาะสม
 - ปรับขนาดยาตามระดับการทำงานของไตตาม dosing guideline จากเอกสารอ้างอิงที่ทันสมัย เอกสารกำกับยา
13. ในผู้ป่วยโรคไตวายเฉียบพลันที่มีระดับ Scr เพิ่มมากขึ้น 2-3 mg/dL ภายใน 24 ชั่วโมง ควรประมาณค่าการทำงานของไตเท่าใด
- น้อยกว่า 60 มล./นาที
 - น้อยกว่า 45 มล./นาที
 - น้อยกว่า 15 มล./นาที
 - ใกล้เคียง 0 มล./นาที
14. ยาในกลุ่ม β -lactam มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อด้วยค่าเภสัชพลศาสตร์แบบใด
- $T > MIC$
 - $C_{max} : MIC$
 - $AUC : MIC$
 - C_{max}
15. ผู้ป่วยในข้อใดน่าจะมีค่า nonrenal clearance ลดลงมากที่สุด
- ผู้ป่วย septic shock
 - ผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4
 - ผู้ป่วย AKI ระยะที่ 2
 - ผู้ป่วย dehydration

เฉลย เรื่อง การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต

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

คำถามท้ายบท

เรื่อง เกณฑ์วิทยาของยาคลายกล้ามเนื้อ tolperisone, eperisone และ orphenadrine

- ข้อใดคือกลไกการออกฤทธิ์ของ tolperisone
 - กระตุ้นตัวรับ GABA_B
 - ปิดกั้นตัวรับ NMDA
 - ปิดกั้น voltage-gated sodium channel (Na_v)
 - กระตุ้น voltage-gated calcium channel (Ca_v)
- ข้อใดคือกลไกการออกฤทธิ์ของ orphenadrine
 - กระตุ้นตัวรับ GABA_A
 - กระตุ้นตัวรับ GABA_B
 - ปิดกั้นตัวรับ NMDA
 - ปิดกั้น voltage-gated calcium channel (Ca_v)
- ข้อใดคือตำแหน่งการออกฤทธิ์ของ eperisone ที่น่าจะให้ผลคลายกล้ามเนื้อ
 - Renshaw cell
 - เส้นประสาท C-fiber
 - Glutamate neuron ไขสันหลังด้านหลัง (dorsal horn)
 - Glutamate neuron ที่ไขสันหลังด้านหน้า (ventral horn)
- Tolperisone, eperisone และ orphenadrine มีกลไกการออกฤทธิ์ใดคล้ายคลึงกัน
 - ปิดกั้นตัวรับ NMDA
 - กระตุ้นตัวรับ GABA_B
 - ปิดกั้น voltage-gated sodium channel (Na_v)
 - ปิดกั้น voltage-gated calcium channel (Ca_v)
- ข้อใดถูกต้อง
 - Eperisone มี potency มากกว่า tolperisone
 - Eperisone มีค่าครึ่งชีวิตในร่างกายยาวกว่า tolperisone
 - Tolperisone และ eperisone ถูกขับออกทางไตในรูปแบบเดิม
 - Eperisone ถูกขับออกทางไตในรูปแบบเดิม แต่ tolperisone ถูกขับออกทางน้ำดี
- Tolperisone, eperisone และ orphenadrine มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกับยาใด
 - Lidocaine
 - Diazepam
 - Baclofen
 - Tizanidine
- การที่ยาคลายกล้ามเนื้อปิดกั้น Na_v1.5 ทำให้อาจมีความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ใด
 - ง่วงซึม
 - ปากแห้ง
 - Anaphylaxis
 - หัวใจเต้นผิดจังหวะ
- ยาใดมี anticholinergic effect สูง
 - Baclofen
 - Eperisone
 - Orphenadrine
 - Tolperisone
- ยาใดห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมลูกหมากโตเพราะอาจทำให้ปัสสาวะลำบากขึ้น
 - Diazepam
 - Eperisone
 - Orphenadrine
 - Tolperisone
- ยาคลายกล้ามเนื้อใดอาจลดผลการรักษาของ donepezil
 - Eperisone
 - Orphenadrine
 - Tizanidine
 - Tolperisone

11. พันธุกรรมของ CYP2D6 มีการศึกษาในมนุษย์ว่ามีผลต่อระดับยาใดมากที่สุด
- Eperisone
 - Orphenadrine
 - Tolperisone
 - Tizanidine
12. ข้อใดเปรียบเทียบความรุนแรงของอาการง่วงซึมได้ถูกต้อง
- Tolperisone มากกว่า orphenadrine
 - Eperisone มากกว่า orphenadrine
 - Orphenadrine มากกว่า eperisone
 - Orphenadrine มากกว่า tizanidine
13. ยาใดที่มีหลักฐานในมนุษย์ชัดเจนว่าถูกเปลี่ยนแปลงผ่าน CYP2D6 เป็นหลัก
- Diazepam
 - Eperisone
 - Orphenadrine
 - Tolperisone
14. ข้อใดถูกต้อง
- Rifampin ไม่มีผลต่อระดับยา tolperisone
 - Clarithromycin มีผลเพิ่มระดับยา eperisone
 - ใช้ eperisone ร่วมกับ tolperisone ได้เพราะออกฤทธิ์แตกต่างกัน
 - ใช้ eperisone ร่วมกับ orphenadrine ได้เพราะออกฤทธิ์แตกต่างกัน
15. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับหลักการให้ยาคลายกล้ามเนื้อในการรักษา acute low back pain
- ในผู้สูงอายุสามารถใช้ orphenadrine ได้อย่างปลอดภัย
 - ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดปกติอยู่ก่อนสามารถใช้ eperisone ได้อย่างปลอดภัย
 - หากปวดหลังส่วนล่างเฉียบพลันควรให้ยาคลายกล้ามเนื้อก่อน หากไม่ตอบสนองจึงใช้ NSAIDs
 - หากผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา tolperisone แบบมีผื่นคันไม่ควรเลือกใช้ eperisone เพราะมีสูตรโครงสร้างใกล้เคียงกัน

เฉลย เรื่อง เกณฑ์วิทยาของยาคลายกล้ามเนื้อ tolperisone, eperisone และ orphenadrine		
1. ค	6. ก	11. ค
2. ค	7. ง	12. ค
3. ง	8. ค	13. ง
4. ค	9. ค	14. ข
5. ก	10. ข	15. ง

คำถามท้ายบท

เรื่อง เกสัชวิทยาของยาต้านไวรัสที่ได้รับการขึ้นทะเบียนรับรองเพื่อรักษาโรค COVID-19

1. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ remdesivir
 - ก. ยับยั้งการจับกับ ACE2 receptor
 - ข. Mutagenesis ของ viral RNA
 - ค. ยับยั้งเอนไซม์ RNA-dependent-RNA polymerase
 - ง. ยับยั้งเอนไซม์ M^{pro} protease
2. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ molnupiravir
 - ก. ยับยั้งการจับกับ ACE2 receptor
 - ข. Mutagenesis ของ viral RNA
 - ค. ยับยั้งเอนไซม์ RNA-dependent-RNA polymerase
 - ง. ยับยั้งเอนไซม์ M^{pro} protease
3. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ nirmatrelvir
 - ก. ยับยั้งการจับกับ ACE2 receptor
 - ข. Mutagenesis ของ viral RNA
 - ค. ยับยั้งเอนไซม์ RNA-dependent-RNA polymerase
 - ง. ยับยั้งเอนไซม์ M^{pro} protease
4. เหตุใดยา ritonavir จึงต้องใช้ร่วมกับ nirmatrelvir
 - ก. เสริมฤทธิ์ต้าน SARs-CoV-2 virus
 - ข. ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ทำให้ค่าครึ่งชีวิต nirmatrelvir นานขึ้น
 - ค. ยับยั้งการการถูกทำลายโดยแบคทีเรียในลำไส้เล็ก
 - ง. ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบเสริมฤทธิ์ต้านไวรัสยา nirmatrelvir
5. ผู้ป่วยประเภทใดสามารถพิจารณารักษาด้วยยา molnupiravir เป็นลำดับแรก
 - ก. อายุ 65 ปี เป็นโรคความดันโลหิตสูง
 - ข. อายุ 55 ปี เป็นโรคภูมิแพ้
 - ค. อายุ 35 ปี ไม่มีโรคประจำตัว
 - ง. อายุ 50 ปี ไม่มีโรคประจำตัว แต่มีภาวะอ้วน
6. ผู้ป่วยโรค COVID-19 ประเภทใดไม่ควรใช้ยา molnupiravir
 - ก. ผู้ป่วยตั้งครรภ์
 - ข. ผู้ป่วยโรคไต มี eGFR 80 mL/min
 - ค. ผู้ป่วยโรคตับ มี Child-Pugh class A
 - ง. ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้
7. ยาใดมีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเข้าโรงพยาบาล และเสียชีวิตในผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการเล็กน้อย และมีโรคประจำตัวร่วมด้วยได้สูงสุด
 - ก. remdesivir
 - ข. molnupiravir
 - ค. nirmatrelvir/ritonavir
 - ง. favipiravir
8. ยารักษาโรค COVID-19 ข้อใดเกิด drug-interaction กับยา ketoconazole
 - ก. remdesivir
 - ข. molnupiravir
 - ค. nirmatrelvir/ritonavir
 - ง. favipiravir
9. ยาใดได้รับการรับรองโดย US-FDA ในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 ที่อาการหนักและจำเป็นต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล
 - ก. remdesivir
 - ข. molnupiravir
 - ค. nirmatrelvir/ritonavir
 - ง. hydroxychloroquine
10. ยาใดใช้ร่วมกับยา dexamethasone ในการรักษาผู้ป่วย COVID-19 อาการหนัก มีภาวะ hypoxia และจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยออกซิเจน
 - ก. remdesivir
 - ข. molnupiravir
 - ค. nirmatrelvir/ritonavir
 - ง. favipiravir

11. ข้อใดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ยา nirmatrelvir/ritonavir
- ท้องผูก
 - เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น
 - ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้น
 - ภาวะประสาทรับรสผิดปกติ
12. ข้อใดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ยา molnupiravir
- คลื่นไส้ อาเจียน
 - ไตวาย
 - อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่
 - ความจำเสื่อม
13. ต้องรับประทานยา molnupiravir ติดต่อกันนานเท่าไร เพื่อรักษาผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่มีอาการเล็กน้อยแต่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดอาการรุนแรง
- 3 วัน
 - 5 วัน
 - 7 วัน
 - 10 วัน
14. เหตุใดไม่ควรใช้ยา molnupiravir ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี
- มีผลทำให้เกิดมะเร็งรังไข่
 - ยับยั้งการเติบโตของกระดูก
 - ยับยั้งการเจริญเซลล์ประสาท
 - ยับยั้งการสร้างอสุจิ
15. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ nirmatrelvir/ritonavir
- ใช้ร่วมกับ molnupiravir ในผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรง
 - รับประทานยาภายใน 5 วันหลังเริ่มแสดงอาการ
 - ใช้รักษาผู้ป่วยอาการหนักที่จำเป็นต้องได้รับออกซิเจนเสริม
 - ใช้ป้องกันก่อนหรือหลังสัมผัสเชื้อ SARS-CoV-2

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

คำถามท้ายบท
เรื่อง ท้องผูกเรื้อรังและการใช้ยาระบาย

1. ข้อใดไม่จัดเป็นอาการท้องผูก
 - ก. อุจจาระเป็นน้ำ
 - ข. ต้องเบ่งอุจจาระในการขับถ่าย
 - ค. มีความรู้สึกถ่ายอุจจาระไม่สุด
 - ง. ต้องใช้วิธีการช่วยเพื่อถ่ายอุจจาระ เช่น ใช้นิ้วแหย
2. ข้อใดไม่ใช่สาเหตุของอาการท้องผูก
 - ก. ตั้งครรภ์
 - ข. ให้นมบุตร
 - ค. เป็นโรคลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูกเด่น
 - ง. เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่อุดตันทางเดินอาหาร
3. ยาใดไม่น่าจะเป็นสาเหตุของอาการท้องผูก
 - ก. Cetirizine
 - ข. Morphine
 - ค. Verapamil
 - ง. Chlorpheniramine
4. Biofeedback therapy มีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยท้องผูกจากสาเหตุใด
 - ก. การเคลื่อนไหวของลำไส้มากกว่าปกติ
 - ข. การเคลื่อนไหวของหูรูดทวารหนักมากกว่าปกติ
 - ค. การบีบตัวของหูรูดทวารหนักไม่สอดคล้องกับการบีบตัวของลำไส้ใหญ่
 - ง. การบีบตัวของลำไส้ใหญ่ไม่สอดคล้องกับการบีบตัวของกระเพาะอาหาร
5. ผู้ที่ท้องผูกเรื้อรังควรปฏิบัติตัวอย่างไร
 - ก. ดื่มน้ำเชียว
 - ข. ดื่มน้ำมากขึ้น
 - ค. งดกาแฟ
 - ง. งดรับประทานผัก
6. ข้อใดไม่ใช่แนวทางการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวันสำหรับบรรเทาอาการท้องผูกเรื้อรัง
 - ก. อุจจาระให้เป็นกิจวัตร
 - ข. ปรับท่านั่งในการขับถ่ายอุจจาระ
 - ค. สวมล้างลำไส้ด้วยน้ำปริมาณมาก
 - ง. รับประทานจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์
7. ข้อใดไม่จัดเป็นยาระบายรุ่นใหม่
 - ก. Elobixibat
 - ข. Prucalopride
 - ค. Lubiprostone
 - ง. Polyethylene glycol
8. ข้อใดเป็นยาระบายเพิ่มกาก
 - ก. Psyllium
 - ข. Lactulose
 - ค. Sodium chloride
 - ง. Sodium phosphate
9. ข้อใดกล่าวผิด
 - ก. ไม่ควรใช้ lactulose ในผู้ที่มีภาวะ galactosemia
 - ข. ไม่ควรใช้ magnesium hydroxide ในผู้ที่ไตบกพร่อง
 - ค. Senna extract อาจทำให้เยื่อลำไส้ใหญ่มีสีคล้ำ
 - ง. Bisacodyl อยู่ในรูปแบบยาเม็ดเคลือบฟิล์มเพื่อให้แตกตัวในทางเดินอาหารส่วนบน
10. ยาใดมีฤทธิ์ระบายเร็วที่สุด
 - ก. Senna
 - ข. Ispaghula husk
 - ค. Milk of magnesia
 - ง. Bisacodyl (suppository)
11. ยาใดเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการติดยาระบายมากที่สุด
 - ก. Senna
 - ข. Glycerol
 - ค. Castor oil
 - ง. Mineral oi

12. ข้อใดผิด
- Polyethylene glycol เป็น osmotic laxative
 - Prucalopride เป็น 5-HT₄ receptor antagonist
 - Lubiprostone เป็น chloride secretion activator
 - Elobixibat เป็น ileal bile acid transporter inhibitor
13. ข้อใดไม่จัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยาระบาย
- คลื่นไส้
 - ท้องเสีย
 - ผื่นผิวหนัง
 - ปวดมวนท้อง
14. หากต้องเลือกใช้ยาระบาย 2 ชนิดร่วมกัน คู่ใดเหมาะสมที่สุด
- Psyllium + Milk of magnesia
 - Milk of magnesia + Lactulose
 - Lactulose + Polyethylene glycol
 - Polyethylene glycol + Lubiprostone
15. ยาใดออกฤทธิ์กระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารเป็นหลัก
- Elobixibat
 - Prucalopride
 - Lubiprostone
 - Polyethylene glycol

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

คำถามท้ายบท

เรื่อง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากระตุ้นตัวรับเปปไทด์ตัวเหมือนกลูคากอนชนิดที่ 1 ในการลดน้ำหนัก (Efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for weight loss)

1. ในกรณีใดที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะอ้วน
 - ก. ผู้หญิงที่มีรอบเอว 75 ซม.
 - ข. ผู้ชายที่มีรอบเอว 90 ซม.
 - ค. ผู้หญิงที่มี BMI 24 กก./ตร.ม.
 - ง. ผู้ชายที่มี BMI 24 กก./ตร.ม.
2. ในกรณีใดที่สามารถพิจารณาการลดน้ำหนักโดยใช่ยาได้
 - ก. BMI \geq 25 กก./ตร.ม. เมื่อมีโรคร่วม
 - ข. รอบเอวมากกว่า 90 ซม.
 - ค. BMI \geq 30 กก./ตร.ม.
 - ง. BMI \geq 27 กก./ตร.ม.
3. ข้อใดไม่ใช่ยาที่มีข้อบ่งใช้เพื่อลดน้ำหนักที่ได้รับการอนุมัติโดย US-FDA ในปัจจุบัน
 - ก. Orlistat
 - ข. Phentermine-topiramate
 - ค. Semaglutide
 - ง. Sibutramine
4. ข้อใดเป็นยาในกลุ่ม GLP-1 RA ที่มีข้อบ่งใช้สำหรับการลดน้ำหนักในประเทศไทยในปัจจุบัน
 - ก. Liraglutide
 - ข. Dulaglutide
 - ค. Exenatide
 - ง. Albiglutide
5. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับยา semaglutide
 - ก. มีค่าครึ่งชีวิต 165 ชั่วโมง
 - ข. เหมือนกับ GLP-1 ในร่างกายร้อยละ 97
 - ค. ขนาดสำหรับข้อบ่งใช้ในการลดน้ำหนัก คือ 3 มก./วัน
 - ง. จับกับโปรตีนอัลบูมินได้ต่ำ
6. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการบริหารยากกลุ่ม GLP-1 RA ในการลดน้ำหนัก
 - ก. ยา liraglutide ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุกวัน
 - ข. ยา semaglutide ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุกวัน
 - ค. ยา liraglutide ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง
 - ง. ยา semaglutide ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง
7. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของยากกลุ่ม GLP-1 RA ในการลดน้ำหนัก
 - ก. กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน
 - ข. ทำให้รู้สึกอิ่มและลดความอยากอาหาร
 - ค. ลดระดับน้ำตาลในเลือด
 - ง. ยับยั้งการหลั่งกลูคากอน
8. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของยากกลุ่ม GLP-1 RA ที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของสมองส่วนไฮโปทาลามัส
 - ก. กระตุ้นการสร้าง insulin
 - ข. กระตุ้นการสร้าง neuropeptide Y
 - ค. กระตุ้นการสร้าง POMC/CART
 - ง. กระตุ้นการสร้าง agouti-related peptide
9. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา liraglutide ในการลดน้ำหนัก
 - ก. ประสิทธิภาพสัมพันธ์กับขนาดของยา
 - ข. สามารถรักษาระดับน้ำหนักตัวที่ลดลงในระยะยาวได้
 - ค. มีประสิทธิภาพดีกว่ายา phentermine-topiramate
 - ง. ลดความเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน

10. ข้อใดเป็นระยะเวลาที่มีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยยา liraglutide ในระดับคลินิก
- 44 สัปดาห์
 - 56 สัปดาห์
 - 68 สัปดาห์
 - 104 สัปดาห์
11. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา semaglutide ในการลดน้ำหนัก
- มีประสิทธิภาพดีกว่ายา liraglutide
 - ลดน้ำหนักในประชากรกลุ่มเอเชียได้ดีกว่าคอเคเซียน
 - ขนาดยา 1.0 และ 2.4 มก./สัปดาห์ มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน
 - สามารถรักษาระดับน้ำหนักตัวที่ลดลงในระยะยาวได้
12. จากการศึกษา the STEP 4 ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวหลังเปลี่ยนจากการใช้ยา semaglutide เป็นยาหลอก
- ลดลงอย่างต่อเนื่อง
 - คงที่ตลอดการศึกษา
 - เพิ่มขึ้นเมื่อหยุดใช้ยา semaglutide
 - ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับยา semaglutide ตลอดการศึกษา
13. ข้อใดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยากลุ่ม GLP-1 RA
- คลื่นไส้
 - นิ่วในถุงน้ำดี
 - ปวดหัว
 - นอนไม่หลับ
14. การใช้ยากลุ่ม GLP-1 RA ในผู้ป่วยกลุ่มใดที่จำเป็นต้องมีการติดตามอย่างใกล้ชิด
- ผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ยากลุ่ม SGLT-2 inhibitor
 - ผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติ
 - ผู้ป่วยโรคซึมเศร้า
 - ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง
15. ยากลุ่ม GLP-1 RA มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคใด
- โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ
 - โรคมะเร็งไทรอยด์ชนิดเมตัลลารี
 - โรคนิ่วในถุงน้ำดี
 - โรคกรดไหลย้อน

เฉลย เรื่อง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากระตุ้นตัวรับเปปไทด์ ตัวเหมือนกลูคาگونชนิดที่ 1 ในการลดน้ำหนัก (Efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for weight loss)		
1. ข	6. ง	11. ง
2. ค	7. ข	12. ค
3. ง	8. ค	13. ก
4. ก	9. ค	14. ค
5. ก	10. ข	15. ข

คำถามท้ายบท

เรื่อง Cefiderocol ทางเลือกสำหรับแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา

1. เชื้อใดไม่จัดเป็นความสำคัญระดับวิกฤต ตามการจัดระดับแบคทีเรียดื้อยาที่จำเป็นเร่งด่วนในการค้นหาการรักษาใหม่ขององค์การอนามัยโลก ค.ศ. 2017
 - ก. *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
 - ข. *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant
 - ค. *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
 - ง. Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant, ESBL-producing
2. เชื้อใดพบการดื้อยาแบบ hospital-acquired infection เป็นลำดับต้น ๆ แต่ไม่จัดเป็นแบคทีเรียดื้อยาโดยองค์การอนามัยโลก
 - ก. *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant
 - ข. *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
 - ค. Salmonellae, fluoroquinolone-resistant
 - ง. *Stenotrophomonas maltophilia*, multidrug-resistant
3. Cefiderocol มีโครงสร้างสำคัญคล้ายคลึงกับยาใด
 - ก. Cephalexin และ cefepime
 - ข. Ceftriaxone และ cefepime
 - ค. Ceftazidime และ cefepime
 - ง. Cefotaxime และ cefepime
4. ข้อใดไม่ใช่ข้อบ่งชี้ของ cefiderocol สำหรับการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ
 - ก. Complicated urinary tract infection
 - ข. Hospital-acquired pneumonia
 - ค. Pyelonephritis
 - ง. Peritonitis
5. กลไกการออกฤทธิ์ของ cefiderocol ที่ดีเหนือยาอื่นในกลุ่ม คือ
 - ก. Siderophore
 - ข. Hemolysin
 - ค. Adhesin
 - ง. Coagulase
6. โครงสร้างทางเคมีของ cefiderocol ส่วนใดเกี่ยวข้องกับ ความทนทานต่อการทำลายด้วยเอนไซม์ β -lactamases
 - ก. 7-Aminocephalosporanic acid
 - ข. 6-Membered dihydrothiazine ring
 - ค. Catechol 2-chloro-3,4-dihydroxybenzoic acid
 - ง. Carboxypropyl-oxy-imino chain
7. โครงสร้างทางเคมีของ cefiderocol ส่วนใดเกี่ยวข้องกับการเพิ่มปริมาณยาใน periplasm ของเชื้อจากการจับกับ ferric iron
 - ก. 7-Aminocephalosporanic acid
 - ข. 6-Membered dihydrothiazine ring
 - ค. Catechol 2-chloro-3,4-dihydroxybenzoic acid
 - ง. Carboxypropyl-oxy-imino chain
8. Penicillin-binding proteins (PBP) ชนิดหลักที่เป็นเป้าหมายของ cefiderocol คือ
 - ก. PBP1a
 - ข. PBP1b
 - ค. PBP2
 - ง. PBP3
9. Cefiderocol สามารถใช้กับการติดเชื้อเหล่านี้ได้ ยกเว้น
 - ก. *Escherichia coli*
 - ข. *Acinetobacter baumannii*
 - ค. *Klebsiella pneumoniae*
 - ง. *Streptococcus pneumoniae*

10. ข้อดีของ cefiderocol ที่เหนือกว่าการใช้ β -lactam ร่วมกับ β -lactamases inhibitors ชนิดใหม่ คือ
- ความสามารถในการทนต่อเอนไซม์ β -lactamases ได้กว้าง
 - ปริมาณยาที่ใช้ลดลง
 - ราคาขายที่ลดลง
 - ถูกทุกข้อ
11. ข้อใดไม่ใช่อาการข้างเคียงที่อาจเกิดจากการใช้ cefiderocol
- ท้องผูก
 - กล้ามเนื้อหดเกร็ง
 - ผื่นแดง
 - อาเจียน
12. กลไกการดื้อยาแบบใดที่มีผลต่อประสิทธิภาพของ cefiderocol น้อยที่สุด
- การทำลายยาโดยเอนไซม์ β -lactamases
 - การกลายพันธุ์ของ PBP
 - การขับยาออกจากเซลล์
 - การกลายพันธุ์ของไรโบโซม
13. การกลายพันธุ์ของโปรตีนใดที่มีผลต่อประสิทธิภาพของ cefiderocol น้อยที่สุด
- TonB
 - PiuA
 - Omp36
 - CirA
14. ประสิทธิภาพของ cefiderocol ได้จากการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญซึ่งมีชื่อว่า
- CREDIBLE-WT
 - CREDIBLE-CR
 - SIDERO-WT
 - SIDERO-CR
15. เหตุผลใดที่ทำให้ cefiderocol เป็นทางเลือกที่ดีสำหรับการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา
- ออกฤทธิ์ต้านแบคทีเรียแกรมลบรวมไปถึง enterobacteriaceae และ non-fermenter ได้เกือบทุกชนิด
 - มีความสามารถในการทนต่อเอนไซม์ β -lactamases ทั้งกลุ่ม metallo- และ serine- β -lactamases
 - ผ่านเข้าเซลล์แบคทีเรียโดยจับกับ iron transporter ที่เยื่อหุ้มชั้นนอกของแบคทีเรีย
 - ถูกทุกข้อ

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

คำถามท้ายบท

เรื่อง เอนไซม์กลูโคไคเนส เป้าหมายใหม่ของการพัฒนายารักษาเบาหวาน (Glucokinase: A Novel Target for Antidiabetic Drugs Development)

- เอนไซม์กลูโคไคเนส สามารถพบได้ที่ใดบ้าง
 - ตับ
 - ตับอ่อน
 - สมองส่วนไฮโปทาลามัส
 - ถูกทุกข้อ
- เอนไซม์กลูโคไคเนส เป็นเป้าหมายสำหรับรักษาโรคใด
 - โรคไต
 - โรคหัวใจ
 - โรคเบาหวาน
 - โรคหลอดเลือดสมองตีบ
- สารชนิดใดเป็นซับสเตรทหลักของเอนไซม์กลูโคไคเนส
 - กลูโคส
 - อิริโทรส
 - อะราบิโนส
 - กาแลคโตส
- เอนไซม์กลูโคไคเนส เป็นเอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการเมตาบอลิซึมชนิดใด
 - ไกลโคไลซิส
 - วัฏจักรซิตริก
 - กลูโคนีโอจีเนซิส
 - วงจรเพนโตสฟอสเฟส
- บริเวณใดที่เอนไซม์กลูโคไคเนส ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับ
 การหลั่งอินซูลิน
 - เซลล์ตับ
 - Islet cells
 - K cells/L cells
 - Glucose-sensitive ventromedial hypothalamic neurons
- ข้อใดเป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นจากเอนไซม์กลูโคไคเนส
 - Fructose
 - Glucose-6-phosphate
 - Fructose-6-phosphate
 - Fructose-1-phosphate
- ข้อใดไม่ใช่คอนฟอร์เมชันที่พบได้ปกติของเอนไซม์กลูโคไคเนส
 - Open form
 - Closed form
 - Super-open form
 - Super-closed form
- ข้อใดกล่าวไม่ถูกต้องเกี่ยวกับการหลั่งอินซูลินจากการกระตุ้นด้วยเอนไซม์กลูโคไคเนส
 - เกิดที่เซลล์ตับอ่อน
 - เกี่ยวข้องกับ ATP
 - เกี่ยวข้องกับ Insulin receptor
 - เกี่ยวข้องกับ Potassium channel
- ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการทำงานของเอนไซม์กลูโคไคเนสในตับ
 - เกี่ยวข้องกับการสร้างหรือการสลายไกลโคเจนที่ตับ
 - เอนไซม์กลูโคไคเนสไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยฮอร์โมนอินซูลิน
 - ในภาวะที่น้ำตาลสูง GKRP จะจับกับเอนไซม์กลูโคไคเนส ทำให้เอนไซม์ไม่สามารถทำงานได้
 - ถูกทุกข้อ
- โรค MODY-2 เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรม มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบใด
 - X-linked recessive
 - X-linked dominant
 - Autosomal recessive
 - Autosomal dominant

11. การศึกษาหน้าที่ของยีน GK ในหนูทดลองที่ขาดยีน GK ในตับอ่อนจะเกิดอะไรขึ้น
- หนูทดลองมีระดับน้ำตาลที่ต่ำลง
 - หนูทดลองเสียชีวิตตั้งแต่อายุในครรภ์
 - หนูทดลองมีไกลโคเจนในตับมากขึ้น
 - หนูทดลองเป็นโรคเบาหวานขั้นรุนแรง และเสียชีวิตในเวลาถัดมา
12. ยา glucokinase activators (GKAs) จับที่บริเวณใดของเอนไซม์กลูโคโคไคเนส
- Active site
 - Product site
 - Allosteric site
 - Substrate site
13. เพราะเหตุใดยา GKA รุ่นแรก จึงไม่ถูกพัฒนาต่อ
- ทำให้ความดันโลหิตสูง
 - ทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง
 - ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลต่ำ (Hypoglycemia)
 - ถูกทุกข้อ
14. ยา Dorzagliatin เป็นยา glucokinase activators (GKAs) ประเภทใด
- Full GKAs
 - Liver-selective GKAs
 - Pancreas-selective GKAs
 - Pancreas and liver dual-acting GKAs
15. ปัจจุบันยา Dorzagliatin อยู่ในระหว่างการวิจัยทางคลินิกขั้นใด
- Phase I
 - Phase II
 - Phase III
 - Phase IV

เฉลย เรื่อง เอนไซม์กลูโคโคไคเนส เป้าหมายใหม่ของการพัฒนายารักษาเบาหวาน (Glucokinase: A Novel Target for Antidiabetic Drugs Development)		
1. ง	6. ข	11. ง
2. ค	7. ง	12. ค
3. ก	8. ค	13. ง
4. ก	9. ก	14. ง
5. ข	10. ง	15. ค

ก

กลไกการออกฤทธิ์, 4, 24, 76, 79, 82, 86, 94, 96-97, 100, 104, 111-112, 115-119, 128-129
 กล้ามเนื้อหดเกร็ง, 77, 86
 การกลายพันธุ์, 12, 96, 98, 117, 133-134, 141
 การกำจัดยา, 54, 64, 65, 66-67, 71
 การกำหนดขนาดยา, 64, 66, 69-70 71-73
 การควบคุมน้ำหนักตัวในระยะยาว, 118
 การฉีดเข้าทางไขสันหลัง, 52-53, 54, 59
 การดื้อยาต้านจุลชีพ, 127, 128
 การตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน, 13, 41
 การเตรียมยา, 8, 52-53, 56, 60-61
 การทำงานของไต, 56, 63-75, 87, 94-95, 99, 123-124, 132
 การทำงานของไตบกพร่อง, 63-65, 70-73, 94, 99
 การประมาณค่าการทำงานของไต, 63-64, 67, 69, 70-71, 74
 การปรับการขับถ่ายให้ถูกวิธี, 106
 การปรับขนาดยา, 63-65, 67, 69-75, 100, 111, 118, 124
 การลดน้ำหนัก, 114-116, 118, 120-125
 การสร้างไกลโคเจน, 139, 142
 โกรทแฟคเตอร์, 24-25, 33
 ไกลโคไลซิส, 139, 142, 144

ข

ขนาดยา, 44, 54, 56-60, 63-64 65-67, 69-75, 83, 86-88, 94, 96, 98, 100, 104, 106, 110, 111, 114, 118, 121-124, 132
 ขนาดยาที่แนะนำ, 69, 72, 87, 111, 118, 132
 ขนาดยาเริ่มต้น, 72
 ขนาดและข้อบ่งใช้, 132
 ข้อควรระวังในการเตรียมยาเคมีบำบัด, 56
 ขอบข่ายการออกฤทธิ์ของยา, 131

ค

ความคงตัว, 7, 59, 118
 ความชอบไขมันของยา, 44
 ความเป็นพิษของยา, 44
 ความเสียหายที่เกิดขึ้นกับตับ, 41

จ

จับกินสิ่งแปลกปลอม, 13, 16, 21
 เจล, 7, 8, 10

ช

ชนิดยา, 7, 56, 127

ซ

เซรีน/เทโอนินโคเนส รีเซพเตอร์, 32
 โซโตโคน, 12-13, 16, 34

ด

ดัชนีมวลกาย, 114-115, 143
 ดีซ่าน, 43, 45, 49

ต

ตับ, 13, 40-47, 49-50, 58, 60, 65, 76, 78, 83, 85, 87, 91, 94-95, 98-101, 110, 116-117, 123-124, 132, 139-144
 ตับแข็ง, 43-44, 78, 101
 ตับอ่อน, 116, 123-124, 139-144
 ตัวรับ, 13, 25, 32, 41, 60, 65, 76, 79-81, 84, 86, 92, 114-117, 119

ท

ท้องผูก, 85-87, 95, 104-108, 110-112, 117, 123, 132
 ท้องอืด, 107-108, 117, 123
 ไทโรซีนโคเนสรีเซพเตอร์, 32-33

ธ

ธาตุสังกะสี, 11-13, 17-21

น

น้ำตาลกลูโคส, 116, 138-139
 นิมาทรีเวียร์, 91-92
 แน่นท้อง, 107-108, 123
 แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยท้องผูกเรื้อรังในประเทศไทย, 104, 107, 112

บ

แบคทีเรียแกรมลบ, 127-129, 131-134

ป

ปราศจากเชื้อ, 52, 56, 61
 ปริมาตรการกระจายยา, 64-66
 ปวดกล้ามเนื้อ, 77-78, 86, 88
 เป้าหมายการออกฤทธิ์ของยา, 25, 29, 37
 เป้าหมายใหม่, 136

ผ

ผลิตภัณฑ์ที่มีจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์, 107
 ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย, 64-65, 72
 ผู้ป่วยโรคไต, 64-67, 69, 71, 73-74, 78, 91, 100, 111

ฟ

ฟอสโฟไลเปสซี, 35-36

ภ

ภาวะขาดธาตุสังกะสี, 18-19
 ภาวะไขมันพอกตับ, 142, 144
 ภาวะไตวายเฉียบพลัน, 20, 64, 68, 71, 73
 ภาวะอัมพาต, 13-14, 21
 ภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด, 11-13, 16, 18, 41
 ภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ, 11-13, 16, 18
 เภสัชจลนศาสตร์, 63-66, 69, 71-74, 82, 85-87, 94, 96-98, 124
 เภสัชพลศาสตร์, 24, 63-66, 73-74, 81, 84

ม

เมตาบอลิซึมของกลูโคส, 137, 139, 142
 เมตาบอลิซึม, 64-65
 แมโครโมเลกุล, 24-25
 โมลนูพิราเวียร์, 91-92

ย

ยากระตุ้นตัวรับเปปไทด์ตัวเหมือนกลูคาگونชนิดที่ 1, 114-115
 ยาคลายกล้ามเนื้อ, 76-77, 79, 80-83, 86-88
 ยาเคมีบำบัด, 54-56, 60-61, 101
 ยาต้านจุลชีพ, 65-66, 72-74, 127-128, 133
 ยาต้านฮีสตามีน, 27, 37, 105
 ยาทาปฏิชีวนะ, 1-2, 4-7
 ยายับยั้งแคลเซียมแชนเนล, 31
 ยาระบายกระตุ้น, 109
 ยาระบายที่ทำให้อุจจาระนุ่ม, 109
 ยาระบายเพิ่มกาก, 108
 ยาระบายออสโมติก, 108-109
 ยารักษาเบาหวาน, 136
 เยื่อบุทวารหนักฉีกขาด, 105

ร

ระดับยาในเลือด, 30, 32, 55, 71, 73, 82-85, 96, 98-99
 ระบบประสาท, 57, 61, 79-83, 87-88, 105, 109-110, 132
 ระบบภูมิคุ้มกัน, 11-14, 16, 17-19, 21, 60
 ริดสีดวงทวาร, 105, 108
 รีเซพเตอร์, 24-37, 92
 เรมดิซิเวียร์, 91-92
 โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019, 11-12
 โรคเบาหวานชนิดที่ 2, 114, 116, 118, 120, 122, 136-137, 141, 144
 โรคปอดบวม, 127, 132
 โรคมะเร็งไทรอยด์ชนิดเมตลาเรีย, 124
 โรคอ้วน, 44, 114-118, 120-125

ล

ลดความอยากอาหาร, 119, 124
 ลักษณะการแสดงออก, 45
 ลักษณะทางพันธุกรรม, 41-42, 44, 46, 82-83
 ลิแกนด์, 25, 32, 34-35, 138

ว

วิตามินซี, 11-13, 16-18, 20-21
 วิตามินดี, 11-15, 20-21, 29
 วิธีการเก็บยา, 56

ส

สารละลาย, 7, 56, 59, 60
 สารสื่อประสาท, 16, 24-26, 31-32, 77-80, 86, 117
 สิว, 1-9, 30
 สิวหัวปิด/สิวหัวขาว, 3
 สิวหัวเปิด/สิวหัวดำ, 3
 เส้นรอบแวน, 115
 ไล่ตรงปลิ้น, 105

ห

หลักการใช้ยา, 105
 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา, 41

อ

ออตาคอยด์, 24-25, 27
 อะดีโนซิลิไซเคลส, 35
 อัตราการกรองของไต, 64, 67-68, 94, 124
 อันตรกิริยาระหว่างยา, 86-87, 91, 95, 99-100, 102, 124
 อาการไม่พึงประสงค์, 2, 6, 28, 61, 74, 76-77, 83-88, 95-97, 99-100, 109-111, 114, 121-125, 132, 137, 142-144
 อินซูลิน, 4, 29, 32, 34, 116, 118, 124, 137, 139, 141-143
 อุจจาระอุดตัน, 105, 109
 เอนไซม์, 2, 13, 18, 24-25, 29, 32-36, 42-43, 45, 56-59, 65, 87, 92, 94-100, 110, 116-118, 123, 127-129, 131-134, 136-144
 เอนไซม์กลูโคโคเคนเนส, 136-137, 139-140
 โอปิออยด์, 36, 105

ฮ

ฮอริโมน, 2, 4, 24-25, 29-30, 34, 116, 137, 139, 141
 ฮอริโมนอินซูลิน, 116, 137, 139

A

acetylcholine, 31, 35, 36, 77, 86
acetylcholinesterase, 35
acne, 1-4, 8
adaptive immunity, 11
adenylyl cyclase, 35, 110
aerobic exercise, 107
agonist, 24-32, 35-37, 48, 60, 79, 110, 114, 116-117, 119, 125, 137, 145
alanine aminotransferase, 43-44
alkaline phosphatase, 43-45, 47
allosteric activators, 142
allosteric agonists, 26
allosteric antagonists, 28
anakinra, 34
anal fissure, 105
anastrozole, 25
angiotensin receptor blockers, 37
anorectal manometry, 105
antidiabetic drugs, 136
anti-histamines, 27, 37
aromatase inhibitors, 25
atrial natriuretic factor, 33
atropine, 36
autacoids, 25

B

balloon expulsion test, 105
baricitinib, 34, 101
benzodiazepine, 26, 32
benzyl alcohol, 60-61
beta-blockers, 36
biased agonist, 37
bilastine, 27
biofeedback therapy, 106
biological safety, 56, 61
bisacodyl, 109, 111
blood-brain barrier, 53
body mass index, 70, 114

Bristol stool form, 106
bulk-forming laxatives, 25, 108
buprenorphine, 27

C

cabinet class III, 56, 61
calcitriol, 29
calcium, 31, 36, 76, 78-81, 105, 141
calcium-dependent protein kinases, 36
calmodulin, 36
cAMP-dependent protein kinase, 35
carbapenem, 127-129, 131-133
carvedilol, 37
castor oil, 109, 111
cathartic, 108
causality assessment, 40-41, 45-46, 49
cefiderocol, 127-129, 131-133
cerebrospinal fluid, 54-56, 58, 60-61
cetirizine, 27
chemical antagonists, 29
chloride channel-2, 110
chlorpheniramine, 27, 105
cholestatic, 40, 45-46, 48
chronic idiopathic constipation, 110
chronic weight management, 118
CKD-EPI, 67-70
clearance, 65-66, 68-73
clonazepam, 26, 79
Cockcroft-Gault, 69-71
colchicine, 25
colectomy, 106
colony-stimulating factors, 34
competitive antagonists, 28
constipation, 104-106, 110
COVID-19, 11-21, 91-98, 101-102
creatinine, 67-72
cystatin C, 67-68
cytarabine, 55, 57
cytokine, 12-13

D

defecography, 105
 diacylglycerol, 36
 diazepam, 26, 79, 81
 dihydropyridines, 31
 diltiazem, 31, 105
 dipeptidyl-peptidase-4, 116
 diphenhydramine, 60, 84-85
 diphenoxylate, 105
 dobutamine, 35
 docusate, 109
 dorzagliatin, 136-137, 143-144
 doxazosin, 28
 drug interactions, 124
 drug-induced liver injury, 41-42, 44, 47, 49
 dyssynergic defecation, 106-107

E

elimination, 65, 67-68
 elobixibat, 110-111
 emergency use authorization, 91-92
 endogenous physiological substances, 25
 end-stage renal disease, 64
 enzyme-linked receptor, 32-33
 enzymes, 25
 eperisone, 76-77, 79-86, 88
 erlotinib, 33
 erythromycin, 7, 47
 erythropoietin, 34
 estimated creatinine clearance, 69
 estimated glomerular filtration rate, 67
 estradiol, 29

F

fecal impaction, 105
 flumazenil, 28
 full agonists, 27
 functional agonist, 37

G

G protein-coupled receptor, 35-37
 gamma-aminobutyric acid, 26
 gefitinib, 33
 gel, 5, 7, 8
 glucocorticoids, 29
 glucokinase, 136-137, 142
 glucose sensor, 141-142
 glucose-6-phosphate, 138, 140
 glycerol, 8, 109, 111
 glycolysis, 139
 growth factors, 25
 guanine nucleotide exchange factors, 35
 guanylate cyclase-coupled receptor, 33

H

hemorrhoids, 105
 hepatic steatosis, 142
 hepatocellular, 40, 43, 45-46, 48
 hormones, 25
 humanized monoclonal antibody, 60

I

idiosyncratic, 41
 ileal bile acid transporter, 110, 112
 imatinib, 33
 immunomodulatory, 11
 innate immunity, 11
 inositol-1,4,5-trisphosphate, 36
 insulin, 4, 32, 34, 116, 142-143
 insulin resistance, 34
 intrinsic drug-induced liver injury, 40-41
 inverse agonists, 27, 37
 ion channel-linked receptor, 31
 ipratropium, 36
 iron, 105, 128-129, 133
 irreversible antagonists, 28
 irritable bowel syndrome, 105, 110
 ispaghula husk, 108

J

JAK inhibitors, 34

Janus-kinases, 34

K

kinase, 32-36, 68, 142

L

lactulose, 108, 111

lapatinib, 33

letrozole, 25

ligand, 25, 31

lipophilicity, 44

liraglutide, 114, 116, 118-124

loading dose, 72-73

loperamide, 105

loratadine, 27

lorazepam, 26

M

macromolecules, 25

magnesium hydroxide, 108, 111

maraviroc, 28

MDRD, 69-70

medullary thyroid carcinoma, 124

melanosis coli, 109

memantine, 32

metabolism, 65, 98, 137

methotrexate, 43, 47, 52-53, 55-60

methylparaben, 8, 61

metronidazole, 7

midazolam, 26, 32

mineral oil, 109

mineralocorticoids, 29

molnupiravir, 27, 105

muscle relaxants, 76

mutagenesis, 96, 100

N

neurotransmitters, 25

nirmatrelvir, 97-98, 100, 102

norepinephrine, 26, 28, 117, 141

novel target, 136

nuclear receptor, 29

O

olodaterol, 26

Ommaya reservoir, 52-54, 56-57, 59, 60

ondansetron, 31

open or blackhead comedone, 2-3

opioid-induced constipation, 110

orlistat, 117

orphenadrine, 76-77, 79-81, 84-88

orthosteric agonists, 26

osmotic laxatives, 108

P

palonosetron, 31

paracetamol, 45, 50, 60, 79, 85, 87-88

partial agonists, 27

pethidine, 105

phagocytosis, 13

pharmacodynamics, 66, 74, 88

pharmacokinetics, 70

phenoxybenzamine, 28

phentermine, 117

phospholipase C, 35

physiological antagonists, 29

PK/PD, 66

polyethylene glycol, 7, 108, 111

prazosin, 28

probiotics, 107

progesterone, 29

propylparaben, 8, 61

protamine, 29

protein kinase A, 35

protein kinase C, 36

prucalopride, 110-111

psyllium, 108, 111

purgative, 108

R

raloxifene, 30
receptor, 13, 25, 28-37, 60, 77, 79-81, 92, 110, 112, 114, 116-117, 119, 137
receptor antagonist, 60
receptor desensitization, 37
receptor tyrosine kinase, 32, 34
rectal prolapse, 105
remdesivir, 91-95, 101-102
repurposed drugs, 91-93
reversible antagonists, 28
ritonavir, 97, 100
rituximab, 60
ruxolitinib, 34

S

salbutamol, 26, 37
SARS-CoV-2, 12, 14-15, 17-19, 91-99, 101
secondary messengers, 35
semaglutide, 114, 116, 118, 121-124
senna, 109, 111
serotonin receptor type 4, 110, 112
slow-transit constipation, 106, 112
sodium phosphate, 109
solution, 5, 7
somatropin, 34
spironolactone, 30
stimulant laxatives, 109

T

targeted cancer therapy, 33
terbutaline, 26
testosterone, 29
thiotepa, 55, 60
tianeptine, 37
tiotropium, 37
tofacitinib, 34
tolperisone, 76-77, 79-84, 86, 88
topotecan, 55, 59
transporter, 25, 110, 112, 128-129, 133-134, 139
trastuzumab, 60
triple IT therapy, 58-59
type 2 diabetes mellitus, 136-137

U

upadacitinib, 34

V

varenicline, 31, 38
verapamil, 31, 105
vilanterol, 26
vitamin C, 11, 17, 22
vitamin D, 11, 13-14, 21-22, 29
vonoprazan, 25

Z


zinc, 11, 18, 20-21, 23

ติดตามคลังข้อมูลยาได้ที่

Website: <https://pharmacy.mahidol.ac.th/dic/>

Facebook: <https://www.facebook.com/mahidoldic>

Youtube: <https://www.youtube.com/@mahidoldic>



คลังข้อมูลยา
Drug Information Center

หน่วยคลังข้อมูลยา
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

หน้าแรก รู้จักคลังข้อมูลยา บริการวิชาการ เก็บหน่วยกิต CPE บริการสมาชิก ค้นหา ติดต่อเรา

หน้าแรก > บริการวิชาการ > เกร็ดความรู้

ยาต้านเอชไอวีสูตร TLD

โดย นศ.พิชญุฑฒ์ เข้มคำ ภายใต้คำแนะนำของ ดร.ภก. กฤษฏา ศักดิ์ชัยศรี เผยแพร่ตั้งแต่ 3 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2566 – 82,710 views

รู้จัก TLD^[1,2]

โรคติดเชื้อเอชไอวี หรือ Human Immunodeficiency Virus (HIV) เกิดจากการติดเชื้อไวรัสซึ่งทำให้เกิดภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องเนื่องจากไวรัสจะเพิ่มจำนวนแล้วทำลายเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย หากไม่ทำการรักษาจะทำให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายลดลง เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสและภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ

โดยการรักษาด้วยยาต้านไวรัสตามแนวทางการรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยปี 2564/2565 แนะนำให้ใช้ยาแบบรวมเม็ดซึ่งประกอบด้วยยาสำคัญ 3 ชนิด คือ 1) Tenofovir disoproxil fumarate 2) Lamivudine และ 3) Dolutegravir หรือเรียกสั้น ๆ ว่า TLD เป็นยาสูตรแรกในการรักษา เนื่องจากควบคุมไวรัสได้ดี มีผลข้างเคียงน้อย และรับประทานเพียงวันละครั้ง อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยใช้ยาสูตรนี้ไม่เหมาะสม ก็อาจทำให้ประสิทธิภาพของยาลดลงจนเกิดภาวะแทรกซ้อนจากเชื้อได้

TLD ออกฤทธิ์อย่างไร^[3,4]

Tenofovir และ lamivudine ออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์รหัสพันธุกรรมของไวรัส ส่วน dolutegravir ออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการรวมรหัสพันธุกรรมของไวรัสเข้ากับรหัสพันธุกรรมของเซลล์เม็ดเลือดขาวในมนุษย์ ทำให้เมื่อใช้ยาทั้ง 3 ชนิดร่วมกันจึงยังมีการเพิ่มจำนวนของ



ข่าวล่าสุด

- Lenacapavir... ทางเลือกใหม่ของ PrEP สัปดาห์ที่ 3 เดือน 10/2567
- Tirzepatide ลดน้ำหนักได้เหนือกว่า semaglutide? สัปดาห์ที่ 2 เดือน 10/2567
- Donanemab... anti-amyloid ใหม่ สำหรับรักษาอัลไซเมอร์ สัปดาห์ที่ 1 เดือน 10/2567
- Risankizumab กับพอลิโอใหม่สำหรับรักษาโรคลำไส้ใหญ่อักเสบ สัปดาห์ที่ 4 เดือน 09/2567
- Statins อาจช่วยลดการเกิด primary sclerosing cholangitis ในผู้ป่วย IBD สัปดาห์ที่ 3 เดือน 09/2567

ดูข่าวทั้งหมด

คลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล



@mahidoldic · 29 subscribers · 4 videos

More about this channel ...more

Subscribed

Videos



EP. 4 ยาอันตรายควบบคม (Controlled dangerous drugs)
146 views · 8 days ago



EP. 3 ยาชุด Non-prescribed polypharmacy
352 views · 1 month ago



EP. 2 เกลือแร่สำหรับท้องเสีย ORS (Oral Rehydration Salts)
296 views · 2 months ago



EP. 1 ยาคุมฉุกเฉิน Emergency contraceptive pills
234 views · 3 months ago